

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE ANTENATAL VE
POSTNATAL SİGARA MARUZİYETİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Adil Güzel

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta
Uzmanlık Tezi**

ANKARA

2020

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE ANTENATAL VE
POSTNATAL SİGARA MARUZİYETİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Adil Güzel

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık Tezi**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nurdan TAÇYILDIZ

Bu tez Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından
20L0230008 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA

2020

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı : Dr. Adil GÜZEL	Sınav tarihi: 13.01.2021	
Anabilim/Bilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Nurdan TAÇYILDIZ		

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Çocukluk Çağı Kanserlerinde Antenatal ve Postnatal Sigara Maruziyetinin Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Prof. Dr. Nurdan TAÇYILDIZ
Pediatrik Hematoloji – Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Emel ÜNAL
Pediatrik Hematoloji – Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Sonay ÖZDEMİR
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Hematoloji – Onkoloji Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince desteğini ve bilgisini eksik etmeyen, beraber çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Nurdan TAÇYILDIZ'a,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini eksik etmeyen, iyi bir insan ve iyi bir hekim olabilmem için emek harcayan başta değerli hocam Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Saadet ARSAN'a ve tüm saygıdeğer hocalarıma,

Tez çalışmamı gerçekleştirmemdeki katkıları için Doç. Dr. Derya ÖZYÜRÜK ve Doç. Dr. Filiz Bakar ATEŞ hocalarıma,

Tez çalışmam süresince desteklerine başvurduğum Uzm. Dr. Fatih GÜNAY'a ve onkoloji bilim dalındaki uzmanlarımıza,

Kendimi buraya ait hissetmemi sağlayan keyifle çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, her zaman destek olan uzmanlarımıza, hemşirelerimize ve yardımcı sağlık personellerimize,

Benim için bir meslektaştan öte dost olan tüm eş kıdemime,

Hayatım boyunca varlıklarına şükrettiğim canım aileme sonsuz teşekkürler.

Dr. Adil GÜZEL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Çocukluk Çağı Kanseri	3
2.1.1 Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2 Türkiye’de Kanseri Epidemiyolojisi	6
2.1.3 Çocukluk Çağı Kanseri Sınıflandırması	7
2.1.4 Çocukluk Çağı Kanserlerinin Nedenleri	8
2.2 Sigara	10
2.3 Nikotin ve Kotinin	14
3.GEREÇ ve YÖNTEM	16
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi.....	16
3.2.Saç Kotinin Analizi	16
3.3.Yöntem	17
3.4. İstatistiksel Yöntem.....	18
3.4.1.Örneklem Büyüklüğünün Hesabı	18
3.4.2 İstatistiksel Analiz	18
4.BULGULAR.....	20
4.1.Demografik Özellikler.....	20
4.2. Sigara Maruziyeti Anket Sonuçları	25
4.3 Saç Kotinin Analizi Sonuçları	36
5.TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR.....	51
ÖZET	54

SUMMARY	56
KAYNAKÇA	58



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

UKAA	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
IARC	: International Agency for Research on Cancer
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
UKCCS	: Birleşik Krallık Çocukluk Çağı Kanser Çalışması
IICC	: International Incidence of Childhood Cancer
SSS	: Santral Sinir Sistemi
RES	: Retiküloendotelyal Sistem
ICCC	: International Classification of Childhood Cancer
DNA	: Deoksiribonükleik asit
AML	: Akut Myeloid Lösemi
TSNAs	: Tütüne Özgü Nitrosaminler
NNN	: N'-nitrosonornikotin
NNK	: 4-(Metilnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
µl	: Mikrolitre
nm	: Nanometre
SGA	: Gestasyon haftasına göre küçük
AGA	: Gestasyon haftasına göre normal
LGA	: Gestasyon haftasına göre büyük
ÇTD	: Çevresel Tütün Dumanı
OD	: Otozomal Dominant
OR	: Otozomal Resesif
HL	: Hodgkin Lenfoma
NHL	: Non- Hodgkin Lenfoma
JMML	: Juvenil Myelomonositik Lösemi
RB	: Retinoblastom
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
RR	: Rölatif risk

CI : Güven Aralığı
BT : Bilgisayarlı Tomografi
Vb. : Ve Benzeri



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1	Çocukluk Çağı Kanserlerinde İnsidans Oranlarının Yaşa ve Cinsiyete Göre Değişimi	4
Şekil 2.2.	Yaş Gruplarına Göre Kansere Alt Tiplerinin Görülme Oranları	5
Şekil 2.3.	Türkiye’de 2009-2019 Yılları Arasında Görülen Pediatrik Kansere Vakalarının Yaşlara Göre Dağılımı	7
Şekil 4.4.	Hastaların Tanı Gruplarına Göre Dağılımı	25



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 2.1.	Uluslararası Çocukluk Çağı Kanseri Sınıflandırması (ICCC-3)	8
Tablo 2.2.	Çocukluk Çağı Kanseri Bilinen ve Olası Nedenleri	9
Tablo 2.3.	Sigara Bulunan Kanserojen Bileşenler	11
Tablo 4.1.1.	Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Yaş ve Doğum Ağırlıklarının Karşılaştırılması	20
Tablo 4.1.2	Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Cinsiyet, Haftasına Göre Doğum Ağırlığı ve Doğum Haftalarının Karşılaştırılması	21
Tablo 4.1.3	Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Ebeveyn Yaşlarının ve Doğumda Ebeveyn Yaşlarının Karşılaştırılması	21
Tablo 4.1.4	Hasta ve Kontrol Gruplarının Ebeveyn Öğrenim Durumlarının Karşılaştırılması	22
Tablo 4.1.5	Hasta ve Kontrol Gruplarının Ailede Malignite Öyküsü Olma Durumlarının Karşılaştırılması	22
Tablo 4.1.6	Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Kanseri Risk Değerlendirmesi	23
Tablo 4.1.7	Malignite Vakalarının ICCC-3 Sınıflandırmasına Göre Dağılımı	24
Tablo 4.1.8	Kanser Hastalarının Yaş Dağılımı	25
Tablo 4.2.1	Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Anne Sigara İçme Durumlarının Karşılaştırılması	26
Tablo 4.2.2	Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Baba Sigara İçme Durumlarının Karşılaştırılması	27
Tablo 4.2.3	Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Evde Sigara İçimi, Tütün Dumanı Maruziyeti ve Hastanın Sigara İçme Oranlarının Karşılaştırılması	28
Tablo 4.2.4	Tanı Grupları Arasında Anne ve Baba Sigara İçme Durumlarının Karşılaştırılması	29

Tablo 4.2.5	Tanı Grupları Arasında Anne ve Baba Sigara Sayılarının Karşılaştırılması	30
Tablo 4.2.6	Tanı Grupları Arasında Anne ve Babanın Prekonsepsiyonel Dönemde Sigara Kullanım Durumlarının Karşılaştırılması....	31
Tablo 4.2.7	Tanı Grupları Arasında Annenin Gebelikte Sigara Kullanım Durumunun Karşılaştırılması	31
Tablo 4.2.8	Tanı Grupları Arasında Annenin Gebeliğinde Baba Sigara İçme Durumlarının Karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.2.9	Tanı Grupları Arasında Anne ve Babanın Sigara İçme Geçmişlerinin Karşılaştırılması	32
Tablo 4.2.10	Tanı Grupları Arasında ÇTD Maruziyetlerinin Karşılaştırılması	33
Tablo 4.2.11	Hematolojik Maligniteler ve Solid Tümörler Arasında Anne Sigara İçme Durumlarının Karşılaştırılması	34
Tablo 4.2.12	Hematolojik Maligniteler ve Solid Tümörler Arasında Baba Sigara İçme Durumlarının Karşılaştırılması	35
Tablo 4.2.13	Hematolojik Maligniteler ve Solid Tümörler Arasında ÇTD Maruziyetinin Karşılaştırılması	35
Tablo 4.3.1	Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Saç Kotinin Değerlerinin Karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.3.2	Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Saç Kotinin Eşik Değerine Göre Sigara Dumanı Maruziyetlerinin Karşılaştırılması	36
Tablo 4.3.3	Çalışmaya Katılanlarda Anket ve Saç Kotinin Düzeylerine Göre Sigara Dumanına Maruziyetin Karşılaştırılması	37
Tablo 4.3.4	Tanı Grupları Arasında Saç Kotinin Değerlerinin Karşılaştırılması	37
Tablo 4.3.5	Tanı Gruplarında Saç Kotinin Değerlerine Göre Maruziyet Durumunun Karşılaştırılması	38
Tablo 4.3.6	Hematolojik Maligniteler ve Solid Tümörler Arasında Saç Kotinin Sonuçlarına Göre Maruziyetinin Karşılaştırılması	38

Tablo 4.3.7	Hematolojik Maligniteler ve Solid Tümörler Arasında Saç Kotinin Düzeylerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 4.3.8	Kız ve Erkek Çocuklarda Saç Kotinin Değerlerinin Karşılaştırılması	39



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Sigara ve sigara dumanına maruziyet önlenabilir bir halk sağlığı sorunudur. Bebek ölüm sıklığında artış; öğrenme güçlüğü gibi nörogelişimsel bozukluklar; astım, bronşiolit ve diğer solunum sistemi hastalıklarında artış; ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalıkların sıklığında artış; alerji; orta kulak enfeksiyonları gibi üst solunum yolları enfeksiyonları sıklığında artış ve erişkin dönemde akciğer, farinks, dil, pankreas, özefagus, mesane, serviks kanseri gibi kanserlerin sıklığında artış gibi bir çok soruna yol açmaktadır.

Sigara dumanı yaklaşık 7000 kimyasal madde içeren karmaşık ve dinamik bir karışımdır. 2010 yılında güncellenen UKAA (Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı, IARC) listesine göre sigara dumanında bilinen 72 adet kanserojen bulunmaktadır [1]. Bu kanserojenlerin birçoğu sigara dumanına maruz kalan çocukların kanında, annenin sütünde ve fetal kanda saptanmıştır [2-4]. Amerikan *Surgeon Generale*'ın 2006 yılı raporuna göre prenatal ve postnatal sigara maruziyeti ile çocukluk çağı kanserleri arasında nedensel ilişki kuracak kadar yeterli kanıt düzeyi bulunmamakla birlikte kanıtlar böyle bir ilişkiyi düşündürtecek niteliktedir şeklinde sonuçlanmıştır. Avustralya'da yapılan bir vaka kontrollü çalışmaya göre ALL (Akut Lenfoblastik Lösemi) tanısı alan hastaların, gebelikte babasında sigara içme öyküsü olanlarında ALL gelişme riski artmış bulunmuş, benzer 9 çalışmanın derlenmesi ile babanın sigara içmesinin ALL riskinde ılımlı bir artışa neden olduğu saptanmıştır. İran'da yapılan bir çalışmaya göre annenin ikinci el tütün maruziyeti artmış çocukluk çağı kanserleri ile ilişkilendirilmiş. Avustralya Çocukluk Çağı Beyin Tümörleri Çalışması'na göre annenin gebelik öncesi ve gebelikte sigara içmesi 2 yaşından önce beyin tümörleri görülme riskini artırmaktadır [5]. 2003 yılında yayımlanan Birleşik Krallık Çocukluk Çağı Kanser Çalışması'nda (UKCCS) ise ebeveyn sigara kullanımı ile major çocukluk çağı kanserleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [2].

Son yıllarda sigara ve diğer tütün ürünlerini kullanma yaşı giderek düşmektedir [6]. Buna ek olarak pasif içicilik ve üçüncü el sigara maruziyeti

nedeniyle sigara dumanına maruziyet ve buna bağlı gelişebilecek hastalıklar çocuklar için de önemli bir sorun teşkil etmektedir.

Nikotin, sigara dumanında en çok bulunan organik bileşiktir ve sigara maruziyetinin iyi bir biyobelirtecidir [7]. Tütün ürünü kullanan insanlarda nikotin maruziyeti, nikotin ve onun 5 metabolitinin (nikotin glukuronid, kotinin, kotinin glukuronid, trans-3-hidroksikotinin, trans-3-hidroksikotinin glukuronid) ölçümü ile kolaylıkla gösterilebilir [8]. Kotinin analizi Benowitz'e göre sigara dumanı maruziyetini gösteren en iyi biyobelirteçtir. Kotinin saç uzarken saç telinin gövdesinde biriktiği için sigara dumanı maruziyetinin uzun süreli ve kümülatif değerlendirmesi için iyi bir testtir [9].

Bu çalışmanın amacı, çocukluk çağı kanser hastalarında sigara dumanına maruziyetinin boyutunu öznel ve nesnel ölçüm yöntemleriyle incelemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Çocukluk Çağı Kanserleri

Çocukluk çağı kanserleri ifadesi 0-15 yaş arası kanserleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Adolesan yaş grubu kanserleri ise 15-19 yaş arasında görülen kanserleri tanımlamak için kullanılmaktadır [10].

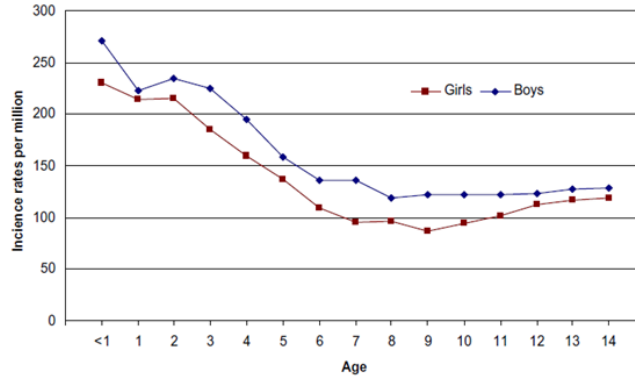
IICC-3'de (*International Incidence of Childhood Cancer*) çocukluk çağı kanserleri adolesan grup da dahil edilerek 0-19 yaş arasında görülen kanser vakaları olarak değerlendirmeye alınmıştır.

2.1.1 Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi

Dünya genelinde son 30 yılda çocukluk çağı kanserlerinin insidansı her yıl %1 oranında artış göstermiştir [10]. Bu eğilimi, tanı yöntemlerindeki gelişmeler ve tanılarının bildirilmesi kısmen yansıtsa da farklı çevresel etkenlere maruziyetin artmasının ve yaşam tarzı değişikliklerinin de bu artış eğilimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

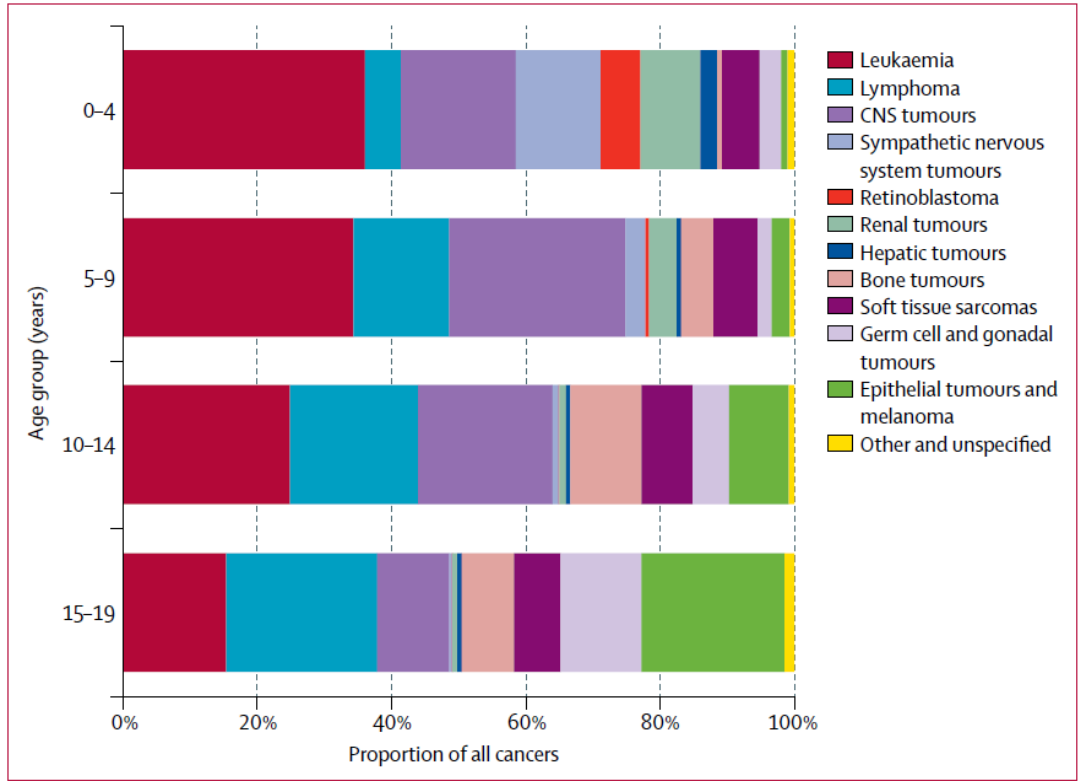
Çocukluk çağı kanserleri, toplam kanser vakalarının %0,5 ile %4,6'sını oluşturmaktadır. Çocukluk çağı kanserlerinin yıllık insidansı 50-200 milyon çocuk/yıl arasında toplumlar arasında değişmektedir. Tüm çocukluk çağı kanserleri tek tek bakıldığında oldukça nadir görülmektedir: İnsidans, hepatoblastom gibi çok nadir bir kanser için 1/1.000.000 iken en sık alt grup olan lösemiler için 50/1.000.000'dir [10].

Çocukluk çağı kanserlerine bir bütün olarak bakacak olursak insidans oranları erkeklerde kızlara kıyasla hafif bir yükseklik göstermektedir (İnsidans-cinsiyet oranı 0-14 yaşta:1,17, 0-19 yaşta 1,14) (Şekil 2.1). 0-14 yaş grubunda germ hücreli ve gonadal tümörler, renal tümörler ve epitelyal tümörler yaş gruplarına göre varyasyonlar olmakla beraber kızlarda daha sık görülmektedir [11].



Şekil 2.1 Çocukluk Çağı Kanserlerinde İnsidans Oranlarının Yaşa ve Cinsiyete Göre Değişimi [12]

Yaşa özgü insidans oranlarına bakıldığında 0-4 yaş ve 15-19 yaş grubunda insidansın daha yüksek olduğu görülmektedir. İlk beş yaşta maligniteler 5-15 yaşa göre iki kat daha sık görülmektedir. Yaş gruplarına göre kanser alt tiplerinin insidans oranı da değişmektedir. Süt çocuklarında nöroblastom malignitelerin yaklaşık üçte birini oluşturmakta, nefroblastom ve retinoblastom ile birlikte vakaların yarısına karşılık gelmektedir. 1-4 yaş grubundaysa lösemi %44,9 görülme oranıyla en sık görülen malignitedir. Löseminin 0-4 yaş grubundaki kanserler içindeki oranı %36,1 iken 15-19 yaş grubunda %15,4'tür. Lenfomada lösemiden farklı olarak 0-4 yaş grubunda oran %5,3 iken 15-19 yaş grubunda oran % 22,5'tir (Şekil 2.2) [11].



Şekil 2.2. Yaş Gruplarına Göre Kansere Alt Tiplerinin Görülme Oranları[11]

Dünya genelinde 0-14 yaş grubunda lösemiler %34,1 (myeloproliferatif ve myelodisplastik hastalıklarla birlikte), SSS (Santral Sinir Sistemi) tümörleri %22,6 ve lenfomalar (retiküloendotelyal maligniteler dahil) %11,5 görülme yüzdeleriyle sırasıyla en büyük grupları oluşturmaktadırlar [11, 12]. Embriyonel tümörler (nöroblastom, nefroblastom, retinoblastom, medulloblastom, embriyonel rabdomyosarkom, germ hücreli tümörler) malignitelerin dörtte birinden fazlasını oluşturmaktayken karsinomalar (%1,5) oldukça nadir görülmektedirler [12]. 15-19 yaş grubunda ise en sık lenfomalar görülmekte, onu epitelyal tümörler ve melanom takip etmektedir [11].

Toplumlara göre baktığımızda çocukluk çağı kanserlerinin insidansı, birçok erişkin kanserinden farklı olarak, sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda yüksek toplumlara göre daha yüksek gözlenmemektedir. Genel olarak, sanayileşmiş ülkelerde çocukluk çağı kanserleri insidansı gelişmekte

olan ülkelere göre daha yüksek; ama nedeni bilinmemekle beraber kanser tipine bağlı olarak ülkeler arası örüntü farklılık göstermektedir [13].

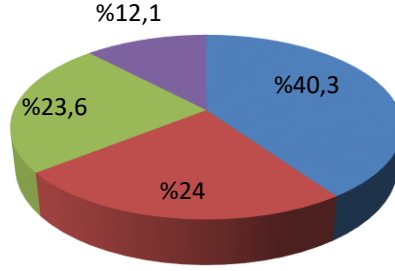
2.1.2 Türkiye’de Kanser Epidemiyolojisi

Türkiye’de her yıl 2500 ile 3000 arası yeni pediatrik kanser vakası görülmesi beklenmektedir [14]. UKAA’nın (IARC) kanser veri tabanı *GLOBOCAN* 2018 verilerine göre Türkiye’de 0-14 yaş grubunda kanser vakalarının insidansı 100 000’de 17,7’dir [15].

Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği’nin 2009-2019 yılları arasındaki kanser vaka kayıtlarına göre 17.770 vaka görülmüştür. Türkiye’de en sık görülen çocukluk çağı kanserleri sırasıyla lösemi %25,7, lenfoma ve diğer retiküloendotelial sistem (RES) tümörleri %19,6, SSS (Santral Siniri Sistemi) tümörleri %14, sempatik sistem tümörleri %8, yumuşak doku sarkomları %6,9, kemik tümörleri %6,8, germ hücreli tümörler %6,6, renal tümörler %5,1 şeklinde seyretmektedir [16]. Lenfomalar birçok gelişmekte olan ülkede olduğu gibi ABD (Amerika Birleşik Devletleri) ve Batı Avrupa’dan farklı olarak SSS tümörlerinin önünde ikinci sırada yer almaktadır [14]. En sık kanser vakaları 0-4 yaş grubunda görülmekte, onu 5-9 yaş grubu ve 10-14 yaş grubu takip etmektedir (Şekil 2.3.) [16].

Türkiye'de 2009-2019 Yılları Arasında Kanser Vakalarının Yaşlara Göre Dağılımı

■ 0-4 Yaş ■ 5-9 Yaş ■ 10-14 Yaş ■ 15-19 Yaş



Şekil 2.3. Türkiye’de 2009-2019 Yılları Arasında Görülen Pediatrik Kanser Vakalarının Yaşlara Göre Dağılımı

Kanser, Türkiye’de çocuk ölümlerinde, enfeksiyonlar, kardiyak ölümler ve kazalardan sonra 4. sıradadır [14]. Dünyada ise gelişmiş ülkelerde çocuk ölümlerinin ikinci en sık nedenidir [12].

2.1.3 Çocukluk Çağı Kanserleri Sınıflandırması

2000 yılında ICC-2 (*International Classification of Childhood Cancer*) revize edilerek çocukluk çağı kanserleri sınıflandırmasının son versiyonu olan ICC-3 yayımlanmıştır (Tablo 2.1.) [17]. Bu güncelleme ile çocukluk çağı kanserleri 12 ana gruba sınıflandırılarak ve adolesan yaş grubu da dahil edilerek uluslararası kanser epidemiyolojisi çalışmalarında ve kanser kayıt sistemlerinde kolaylıklar sağlanması amaçlanmıştır.

Tablo 2.1. Uluslararası Çocukluk Çağı Kanserleri Sınıflandırması (ICCC-3)

Diagnostic group

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">I. Leukemias, myeloproliferative diseases, and myelodysplastic diseases<ul style="list-style-type: none">a. Lymphoid leukemiasb. Acute myeloid leukemiasc. Chronic myeloproliferative diseasesd. Myelodysplastic syndrome and other myeloproliferative diseasese. Unspecified and other specified leukemiasII. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms<ul style="list-style-type: none">a. Hodgkin lymphomasb. Non-Hodgkin lymphomas (except Burkitt lymphoma)c. Burkitt lymphomad. Miscellaneous lymphoreticular neoplasmse. Unspecified lymphomasIII. CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms<ul style="list-style-type: none">a. Ependymomas and choroid plexus tumorb. Astrocytomasc. Intracranial and intraspinal embryonal tumorsd. Other gliomase. Other specified intracranial and intraspinal neoplasmsf. Unspecified intracranial and intraspinal neoplasmsIV. Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumors<ul style="list-style-type: none">a. Neuroblastoma and ganglioneuroblastomab. Other peripheral nervous cell tumorsV. RetinoblastomaVI. Renal tumors<ul style="list-style-type: none">a. Nephroblastoma and other nonepithelial renal tumorsb. Renal carcinomasc. Unspecified malignant renal tumorsVII. Hepatic tumors<ul style="list-style-type: none">a. Hepatoblastomab. Hepatic carcinomasc. Unspecified malignant hepatic tumors | <ul style="list-style-type: none">VIII. Malignant bone tumors<ul style="list-style-type: none">a. Osteosarcomasb. Chondrosarcomasc. Ewing tumor and related sarcomas of boned. Other specified malignant bone tumorse. Unspecified malignant bone tumorsIX. Soft tissue and other extrasosseous sarcomas<ul style="list-style-type: none">a. Rhabdomyosarcomasb. Fibrosarcomas, peripheral nerve sheath tumors, and other fibrous neoplasmsc. Kaposi sarcomad. Other specified soft tissue sarcomase. Unspecified soft tissue sarcomasX. Germ cell tumors, trophoblastic tumors, and neoplasms of gonads<ul style="list-style-type: none">a. Intracranial and intraspinal germ cell tumorsb. Malignant extracranial and extragonadal germ cell tumorsc. Malignant gonadal germ cell tumorsd. Gonadal carcinomase. Other and unspecified malignant gonadal tumorsXI. Other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas<ul style="list-style-type: none">a. Adrenocortical carcinomasb. Thyroid carcinomasc. Nasopharyngeal carcinomasd. Malignant melanomase. Skin carcinomasf. Other and unspecified carcinomasXII. Other and unspecified malignant neoplasms<ul style="list-style-type: none">a. Other specified malignant tumorsb. Other unspecified malignant tumors |
|---|--|

2.1.4 Çocukluk Çağı Kanserlerinin Nedenleri

Çocukluk çağı kanserlerinin gelişiminde, birçoğunun nedeni kesin olarak bilinen erişkin kanserlerinden farklı olarak, genetik ve çevresel birçok etken birlikte rol oynar. Çocukluk çağı kanserlerinin nadir görülmesi nedeniyle risk faktörlerine yönelik veriler kısıtlıdır. Risk faktörlerine ve nedenlere yönelik bilgilerimiz vaka-kontrol çalışmaları ve bu çalışmalar üzerinden yapılan metaanalizlerden elde edilmektedir. Uluslararası Çocukluk Çağı Kanseri Kohort Konsorsiyumu çocukluk çağı kanserlerinin bilinen ve olası nedenlerini Tablo 2.2' deki şekliyle derlemiştir [18].

Tablo 2.2. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Bilinen ve Olası Nedenleri

Bilinen ve Olası Etkenler			Bilinen ve Olası Etkenler		
Maruziyet Tipi	Etken	Malignite	Maruziyet Tipi	Etken	Malignite
Anormal Genetik				Cinsiyet	
	Nörofibromatozis (Otozomal Dominant)	ALL, AML, Astrositom, JMML, Nöroblastom, Rabdomyosarkom	Normal Genetik-Konstitusyonel	Kadın (Risk >2.0)	Tiroid
	Beckwith – Wiedemann (OD)	Adrenokortikal Karsinom, Hepatoblastom, Nöroblastom, Rabdomyosarkom Nefroblastom		Erkek (Risk >2.0)	Burkitt Lenfoma (Endemik & Sporadik)
	Fankoni Anemisi	AML		Etnik Köken	
	Ataksi Telenjektazi (OR)	ALL, AML, Lenfoma		Beyaz Irk	Ewing Sarkom, Melanom
	Bloom Sendromu (OR)	AML, Lenfoma, Nefroblastom		Latin	ALL, RB
	Simpson Golabi Behmel Sendromu	Hepatoblastom, Nefroblastom		Diğer Çevresel Maruziyetler	Radyoterapi
	Down Sendromu	ALL, AML	Pelvimetri		ALL, AML
	Trizomi 18	Hepatoblastom	BT / MRG		ALL, AML, SSS
	Ailevi Yatkınlık		Düşük doz Çevresel Radon/ Gama/ Nükleer Yapılar		ALL, AML, NHL
	Li- Fraumeni (OD)	ALL, AML, Astrositom, Lenfoma, Medulloblastom, Yumuşak Doku & Kemik Sarkomları	Ultraviyole (A/B)		Melanom
	Turcot Sendromu (OD)	Astrositom, Medulloblastom	Manyetik Alan		ALL
	Retinoblastom (RB) (OD)	Retinoblastom, Osteosarkom	IVF/ Gebelik İlaçları		ALL, AML, SSS, RB
			Pestisit		ALL, AML, SSS, NHL, Nöroblastom
			Sigara Dumanı		AML, ALL
			↓Folat		ALL, Nöroblastom
Çevresel Maruziyetler	Enfeksiyonlar				
	EBV	Burkitt, HL			
	HIV	HL/ NHL/ Kaposi Sarkomu			
	HHV-8	Kaposi sarkomu			
Sağlık İlişkili Diğer Nedenler	Büyük Doğum Ağırlığı, LGA	ALL, AML, Nefroblastom			
	Düşük Doğum Ağırlığı, SGA	Hepatoblastom			
	Sezaryen (Elektif)	ALL			
	Atopi	ALL			
	↑ ↓Anne & Baba Yaşı	ALL,AML, Nefroblastom			
	Fetal Kayıp Öyküsü	ALL			

2.2 Sigara

Sigara dumanı yaklaşık 7000 kimyasal içeren karmaşık ve dinamik bir karışımdır. UKAA'nın (IARC) 2014 yılında yayımladığı Dünya Kanser Raporu'na göre 1,3 milyar insan tütün ürünü kullanmakta ve 2013 yılı itibarıyla dünya genelinde sigaraya atfedilen ölüm yılda 6 milyona ulaşmıştır. Sigara nedenli sağlık sorunlarının başlıca nedenleri kalp-damar hastalıkları, KOAH ve kanserlerdir [1, 10].

Gelişmiş ülkelerde kanser vakalarındaki artışa yol açan nedenler arasında en büyük yük, aktif ve pasif sigara dumanı maruziyetine atfedilmektedir. Sigaraya başlama yaşı toplumlara göre değişmekle beraber düşmektedir; ancak çocuklarda sigara dumanı maruziyetinin ana kaynağı ebeveyn sigara kullanımıdır. Ebeveyn sigara kullanımı transplasental, ikinci el ve üçüncü el maruziyet yolları ile çocuğun sigaranın zararlı etkilerine maruz kalmasına yol açmaktadır [2].

Ebeveyn sigara kullanımını çocukluk çağı kanserleri açısından risk faktörü görmek için kuvvetli nedenler vardır. Bilinen birçok kanserojen sigarada mevcut ve sigara ilişkili birçok madde fetal kanda, plasentada, emziren annelerin sütünde, bebek idrarında ve çocukların dokularında (kan, saç vb.) saptanmıştır [19]. UKAA (IARC) 2010 yılında sigara içerisinde bulunan kanserojen maddeler için bir güncelleme yayımladı. Bu güncellemeye göre, sigarada insanlar için kanserojen (grup 1), insanlar için muhtemelen kanserojen (grup 2A) ve insanlar için olası kanserojen (grup 2B) toplam 72 adet bilinen kanserojen bulunmaktadır (Tablo 2.3.).

Tablo 2.3. Sigarada Bulunan Kanserojen Bileşenler

BİLEŞEN	Hayvan	IARC	BİLEŞEN	Hayvan	IARC
Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH)			Heterosiklik Aromatik Aminler		
Benz[j]aceanthrylene	Kısıtlı	2B	A-α-C	Yeterli	2B
Benz[a]anthracene	Yeterli	2B	MeA-α-C	Yeterli	2B
Benzo[b]fluoranthene	Yeterli	2B	IQ	Yeterli	2A
Benzo[j]fluoranthene	Yeterli	2B	Trp-P-1	Yeterli	2B
Benzo[k]fluoranthene	Yeterli	2B	Trp-P-2	Yeterli	2B
Benzo[c]phenanthrene	Kısıtlı	2B	Glu-P-1	Yeterli	2B
Benzo[a]pyrene (BaP)**	Yeterli	1	Glu-P-2	Yeterli	2B
Chrysene	Yeterli	2B	PhIP	Yeterli	2B
Cyclopenta[c,d]pyrene	Yeterli	2A	Diğer Heterosiklik Bileşenler		
Dibenz[a,h]anthracene	Yeterli	2A	Furan	Yeterli	2B
Dibenzo[a,e]pyrene	Yeterli	2B	Dibenz[a,h]acridine	Yeterli	2B
Dibenzo[a,i]pyrene	Yeterli	2B	Dibenz[a,j]acridine	Yeterli	2B
Dibenzo[a,h]pyrene	Yeterli	2B	Dibenzo[c,g]carbazole	Yeterli	2B
Dibenzo[a,l]pyrene	Yeterli	2A	Benzo[b]furan	Yeterli	2B
Indeno[1,2,3-c,d]pyrene	Yeterli	2B	Aldehitler		
5-Methylchrysene	Yeterli	2B	Formaldehit***	Yeterli	1
Diğer Hidrokarbonlar			Asetaldehit	Yeterli	2B
1,3-Butadiene***	Yeterli	1	Fenolik Bileşenler		
Isoprene	Yeterli	2B	Katekol	Yeterli	2B
Benzen***	Yeterli	1	Kafeik asit	Yeterli	2B
Etilbenzen*	Yeterli	2B	Nitrohidrokarbonlar		
Naftalin*	Yeterli	2B	Nitrometan	Yeterli	2B
Styrene**	Kısıtlı	2B	2-Nitropropan	Yeterli	2B
N-Nitrosaminler			Nitrobenzen	Yeterli	2B
N-Nitrosodimetilamin	Yeterli	2A	Metaller ve İnorganik Bileşenler		
N-Nitrosoetilmetilamin	Yeterli	2B	Arsenik***	Yeterli	1
N-Nitrosodietilamin	Yeterli	2A	Berilyum***	Yeterli	1
N'-Nitrososornikotin (NNN)**	Yeterli	1	Nikel***	Yeterli	1
4-(Metilnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon(NNK)**	Yeterli	1	Kromyum(heksavalan)***	Yeterli	1
Aromatik Aminler			Kadmiyum***	Yeterli	1
2-Toluidin**	Yeterli	2A	Kobalt	Yeterli	2B
2,6-Dimetilanilin	Yeterli	2B	Kurşun**	Yeterli	2A
2-Naftilamin***	Yeterli	1	Hydrazine	Yeterli	2B
4-Aminobifenil***	Yeterli	1	Radyoizotop Polonyum-210	Yeterli	1
o-Anisidine***	Yetersiz	2B	Diğer Organik Bileşenler (2)		
Diğer Organik Bileşenler (1)			Asetamit	Yeterli	2B
Vinilklorid	Yeterli	1	Akrilamit	Yeterli	2A
Etilen oksit**	Yeterli	1	Acrylonitrile	Yeterli	2B
Propilen oksit	Yeterli	2B	Vinil asetat*	Kısıtlı	2B

İnsan çalışmalarında *yetersiz, **kısıtlı, ***yeterli.

Sigara, kansere hem spesifik hem de spesifik olmayan mekanizmalarla yol açar. Esas olarak DNA'ya bağlanarak ve bunun sonucunda mutasyona yol

açarak kansere neden olmaktadır; ayrıca enflamasyon, oksidatif stres ve epigenetik mekanizmalarla da kansere yol açmaktadır. Sigara bu mekanizmalarla somatik hücrelerde hasara yol açtığı kadar germ hücrelerde de hasara yol açarak spermatogenez ve oogeneze sırasında mutasyonlara neden olmaktadır. Sigaraya transplasental maruziyet ise 3 yolla karsinogenesi etkileyebilir: Fetüs DNA'sına doğrudan hasar (protoonkogenlerin aktivasyonu ya da tümör supresör genlerin baskılanması ile), fetüs dokularında bir lezyona neden olup ilerleyen dönemde bir yatkınlık yaratarak ya da tek bir fetal tümör supresör gende delesyona neden olarak. Son iki mekanizma hayatın ilerleyen dönemlerinde, ilk mekanizma ise postnatal dönemde kansere neden olabilir [10, 20].

Erişkinlerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar bugüne kadar AML (Akut Myeloid Lösemi), akciğer, larinks, farinks, özefagus, mide, pankreas, karaciğer, kolorektal, serviks, böbrek ve mesane kanserleri ile sigaraya maruziyet arasında nedensel bir ilişkiyi ortaya koymuştur. Çocukluk çağı kanserleri ve sigara üzerine yapılan çalışmalarda ise bu nedenselliği kurmak zor olmaktadır. Amerikan *Surgeon Generale*'ın 2006 yılında yayımladığı "Sigara Dumanına Maruziyetin Sağlık Üzerine Etkileri" adlı raporuna göre kanıtlar, prenatal ve postnatal sigara dumanı maruziyeti ile çocukluk çağı kanserleri arasında nedensel ilişki kuracak yeterlilikte bulunmamakla birlikte böyle bir ilişkiyi düşündürtecek niteliktedir şeklinde sonuçlanmıştır [5]. Oxford Çocukluk Çağı Kanserleri Çalışması'nın (*Oxford Survey of Childhood Cancer*) 1953-1955, 1971-1976 ve 1977-1981 yılları arasındaki çocukluk çağı kanserlerinden ölümlerin değerlendirildiği vaka-kontrol çalışmalarındaki verileri derleyerek hazırladıkları ve 1995 ve 1997 yılında 3 rapor olarak yayımladıkları bulgulara, annenin sigara kullanması ile çocukluk çağı kanserleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamışken, babanın sigara kullanması ile çocukluk çağı kanserleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır [21]. Pershagen ve arkadaşlarının 1992 yılında yayımladığı 497.051 çocuğun doğum sonrası 5 yıl izlendiği kohort çalışmasında annenin gebelikte sigara kullanımının çocukluk çağı kanserleri üzerine etkileri değerlendirilmiş. 327 kanser vakasının değerlendirildiği çalışmada annenin

gebelikte sigara kullanması ile çocukluk çağı kanserleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış; ancak çalışmada annenin ikinci el sigara maruziyeti değerlendirmeye dahil edilmemiştir. Bu kohortunda yer aldığı 4 kohort ve 8 vaka kontrol çalışmasını değerlendirerek Boffeta ve arkadaşlarının 2000 yılında yayımladığı metaanalizde gebelikte annenin sigara kullanımının kanser gelişimi üzerine etkisi değerlendirilmiş. Metaanaliz, annenin gebelikte sigara kullanımının bir bütün olarak kanserlerin gelişme riskinde hafif bir artışa (RR: 1,1; 95% CI, 1,0–1,2) yol açtığını düşündürmektedir; ancak tek tek kanserlere bakıldığında böyle bir ilişki kurulamamıştır. Aynı metaanalizde babanın sigara kullanımının beyin tümörleri (RR:1,22; CI, 1,05-1,40) ve lenfomalar (RR: 2,08; CI, 1,08-3,98) ile ilişkili olabileceği değerlendirilmesinde bulunulmuştur [21]. 2003 yılında yayımlanan ebeveynin prekonsepsiyonel dönemde ve gebelikte sigara kullanmasının çocukluk çağı kanserleri üzerine etkisinin değerlendirildiği Birleşik Krallık Çocukluk Çağı Kanseri Çalışması'nda ise ebeveyn sigara kullanımı ile major çocukluk çağı kanserleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış; ancak bulgular ışığında ebeveyn sigara kullanımı ile hepatoblastom gelişme riskinin ilişkili olabileceği belirtilmiştir [2]. Chunxia ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yayımlanan, 9 ülkede 1974-2018 yılları arasında yapılan çocukluk çağı lösemilerini inceleyen 19 vaka-kontrol çalışmasının değerlendirildiği bir metaanalizde ise ALL ile annenin sigara kullanması (gebelik öncesinde, gebelik sırasında ve sonrasında) arasında bir ilişki saptanmamış. Babanın, özellikle prekonsepsiyonel dönemde olmak üzere, sigara kullanması ile ALL gelişimi ilişkili bulunmuştur. Babanın kullandığı sigara miktarı ile ALL riski arasında doğrudan bir ilişki saptanmıştır. Annenin gebelikte sigara dumanına maruziyeti ile ALL gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır [22]. UKAA (IARC), babanın sigara kullanmasının hepatoblastom riskini artırdığını gösteren yeterli kanıt olduğuna ve baba sigara kullanımını çocukluk çağı lösemileriyle ilişkilendirebilecek kısıtlı kanıt olduğu sonucuna varmıştır [13]. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanseri Enstitüsü (*The National Cancer Institutes*) ise sigara maruziyetini ALL ve nöroblastom için kısıtlı ya da tutarsız risk faktörü olarak tanımlamaktadır [23]. Avustralya'da 2005 ve 2010 yılları arasında yapılan, ebeveyn sigara kullanımı ile çocukluk

çağı beyin tümörleri ilişkisini araştıran bir vaka kontrol çalışmasında ne annenin ne de babanın sigara kullanması (gebelik öncesinde ya da gebelikte) artmış beyin tümörleri riskiyle ilişkilendirilebilmiş; ancak 2 yaşından önce beyin tümörü görülen vakalarda annenin gebelik öncesinde ve gebelikte sigara kullanım oranı artmış bulunmuştur [24].

Farklı çalışmaların da gösterdiği üzere ebeveyn sigara kullanımı ile çocukluk çağı kanserleri arasındaki ilişkiye ilişkin verilerimiz birçok tutarsızlığı beraberinde getirmektedir. Bunun en önemli nedenlerinden biri, çocuğun sigara maruziyetinin hatırlama ve az bildirme biaslarına yatkın anketler üzerinden değerlendirilmesidir.

2.3 Nikotin ve Kotinin

Nikotin, sigarada en çok bulunan organik bileşiktir. Nikotinin kendisi kanserojen değildir; ancak ko-kanserojenik etkileri olabileceğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda ise nikotin içeren ürünlerin uzun süreli kullanımının, vücutta kanserojen olduğu bilinen tütüne özgü nitrosaminlerden (*Tobacco Specific Nitrosamines*: TSNAs) NNN'in (N'-nitrosonornikotin) endojen yapımına yol açtığı gösterilmiştir. Nikotin aynı zamanda yüzeylerde birikip tekrar gaz formuna geçerek, nitrik asit ve tütüne özgü nitrozaminlerden NNN ve NNK'ya dönüşebilir ve TSNAs bulundukları ortamda haftalarca kalabilirler [7, 8]. Nikotin, esas etkisini bağımlılığa yol açarak gösterir. Bir sigara dumanı akciğerlere ulaştıktan 10 ile 20 saniye sonrasında beyine ulaşarak dopaminerjik ödül mekanizmaları üzerinden sigara kullanımının devamını sağlamaktadır. Nikotinin plazma yarı ömrü 2 saattir. Karaciğer tarafından metabolize edilir ve insanlarda %70-80'i kotinine dönüştürülür [25].

Kotinin, nikotinin esas metabolitidir ve Benowitz ve arkadaşlarına göre sigara dumanı maruziyetini gösteren en iyi biyobelirteçtir [9]. Kandan, tükürükten, idrardan ve saçtan ölçümü yapılabilir. Plazma, tükürük ve idrar ölçümleri kısa yarı ömürleri nedeniyle uzun süreli maruziyeti gösterememektedir ve örneklerin saklanması güçlüğüne yol açmaktadır. Saç kotinin analizi ise kotininin saç uzarken saç telinin gövdesinde birikmesi

nedeniyle hem kesitsel hem de uzun süreli kümülatif değerlendirmeye olanak tanımaktadır. Kotinin metabolizması yaş, cinsiyet, ırk gibi bireysel farklılıklar gösterebilmektedir; ancak Florescu ve arkadaşlarının 2007 yılında yayımlanan belirli yaş grupları ve gebelerde kotinin eşik değeri belirlemeyi amaçlayan metaanalizinde, sigara dumanına maruz kalmış ve kalmamış çocukları değerlendirmede kullanılacak saç kotinin eşik değeri 0,2 ng/mg olarak önerilmiştir [26].



3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Çocukluk çağı kanser hastalarında sigara dumanına maruziyetinin boyutunu ve sigara dumanına maruziyetin çocukluk çağı kanserleri üzerine etkisinin olup olmadığını değerlendirmek amacıyla yapılan bu çalışmada, 2018-2020 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı ve Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda kanser tanısı alan 0-18 yaş arası 104 hasta ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Genel Polikliniği'ne başvuran 0-18 yaş arası 99 çocuk çalışmaya dahil edildi.

Hasta grubu, ICCC-3 sınıflandırma sisteminde yer alan malignite tanılarından birini almış, tanı anında çalışma için yeterli saç örneği verebilecek hastalardan oluşmuştur. Nüks tanı olan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Kontrol grubu, Çocuk Genel Polikliniği'ne herhangi bir sebeple başvuran, daha önceden bilinen malignite geçmişi olmayan hastalardan gönüllülük esasına göre hasta grubuyla yaş ve cinsiyet eşleştirmesi yapılarak seçilmiştir. Kontrol grubunda çalışma esnasında kanser tanısı alan olguların çalışmadan çıkarılması planlanmış; ancak çalışma süresince kontrol grubu içerisinde malignite tanısı alan olgu olmamıştır. Her iki grupta da onam vermeyen olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmanın gerçekleşmesi için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16 Ocak 2020 tarihinde İ1-13-20 karar numarası ile onay alınmıştır.

3.2.Saç Kotinin Analizi

Çalışma sürecindeki saçtan kotinin ölçümleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarında ELISA yöntemiyle yapılmıştır.

3.3.Yöntem

104 kanser hastası ve 99 kontrol grubu çocuğun sigara dumanına maruziyetleri anket ve saç kotinin ELISA yöntemiyle değerlendirildi. Çalışmaya katılanların anne ya da babalarına yüz yüze veya telefonla ulaşılarak anne ve babanın olguların gebeliğinden önce (prekonsepsiyonel), gebeliği sırasında ve güncel sigara içme durumları soruldu. Evde başka sigara içen ve düzenli olarak görüştüğü kişiler (arkadaş, yakın akraba vb.) arasında sigara içen olup olmadığı sorularak hasta ve kontrol grubunun sigara dumanına maruziyetleri değerlendirildi. Kanseri ile ilişkili olabilecek risk faktörleri (yaşadığı yer, doğumda anne ve baba yaşı, doğum ağırlığı, doğum haftası, ailede kanser öyküsü, konjenital anomali, kronik hastalık, gebelikte iyonize radyasyon maruziyeti, gebelikte c,d,x kategorisi ilaç kullanım öyküsü, enfeksiyon öyküsü, bilgisayarlı tomografi çekirme öyküsü) ve sosyodemografik özellikler sorgulandı.

Çalışmaya katılanların sigara dumanına maruziyetleri nesnel yöntem olarak saç kotinin ölçümüyle değerlendirildi. Saç örnekleri oksipital bölgeden saçlı deriye mümkün olan en yakın yerden 2 cm uzunluğunda en az 30 mg, yaklaşık 90-100 adet saç teli olacak şekilde paslanmaz makas ile kesilerek kilitli plastik poşetler içerisinde oda sıcaklığında güneş görmeyen bir kutuda saklandı. Örnekler tamamlandıktan sonra laboratuvara ulaştırıldı.

Hasta ve kontrol gruplarına ait saç örneklerinden 30 mg tartım alınıp, numuneler distile su ile yıkandıktan sonra 2 ml saç ekstraksiyon tamponu (*Immunoanalysis*, Amerika) ile 30 dakika boyunca 23 derecede ultrasonik su banyosunda ekstraksiyon yapıldı. Ekstraksiyon işleminden sonra 200 µl nötralizasyon tamponu (*Immunoanalysis*, Amerika) ilave edilerek ekstraksiyon işlemi bitirildi ve ELISA uygulamasına geçildi.

Bu amaçla İnsan Kotinin Ekstraksiyon Kiti (*Bioassay Technology Laboratory Human Cotinine ELISA Kit*, Çin) uygulaması için standartlar, üretici talimatlarına göre hazırlanıp standart kuyucuklarına 50 µl standart, örnek kuyucuklarına 40 µl örnek uygulandı. Örnek kuyucuklarına 10 µl anti-kotinin

antikoru eklendi. Sonrasında hem standart, hem örnek kuyucuklarına streptavidin-HRP eklenerek plak 60 dakika 37 derecede inkübe edildi. İnkübasyonun ardından plak 5 kez yıkandı ve her kuyucuğa 50 µl substrat A ve substrat B solusyonları ilave edilip 10 dakika karanlıkta inkübe edildi ve reaksiyon her kuyucuğa 50 µl stop solüsyon eklenerek durdurulup 450 nm de absorbans okundu.

3.4. İstatistiksel Yöntem

3.4.1.Örneklem Büyüklüğünün Hesabı

“Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi’ne Genel Poliklinik başvurusu yapan 1 ay-12 yaş aralığındaki çocuklarda ağır metal ve nikotin toksisite göstergelerinin ve maruz kalım öyküsünün değerlendirilmesi” adlı çalışmada genel polikliniğe başvuran çocuk hastalarda sigara maruziyet oranının yaklaşık %55 olduğu görülmüştür [27]. Kanseri çocuk hastalarda bu oranın %75 olabileceği varsayımı ile %80 güç ve 0,05 yanılma düzeyinde kontrol ve hasta gruplarına 98 ’er hasta olmak üzere toplam 196 kişi alınması gerektiği hesaplanmıştır. Hesaplamalarda G Power 3.1.9.2 paket programı kullanılmıştır.

3.4.2 İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Sürekli verilerin hasta ve kontrol grupları arasındaki farklılığın karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren verilerde T-testi normal dağılıma uymayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher’s Exact test kullanıldı. Değerlendirmelerde IBM

SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi. Eksik veriler istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.



4.BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2018 - Ağustos 2020 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı ve Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda kanser tanısı alan 0-18 yaş arası 104 vaka ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Genel Polikliniği'ne başvuran 0-18 yaş arası 99 kontrol çalışmaya dahil edildi.

4.1.Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan hasta grubunun yaş ortancası 6,05 yaş, kontrol grubunun yaş ortancası 6,06 yaş olarak bulundu. Hasta grubunda en küçük hasta yaşı 0,04 yaş, en büyük hasta yaşı 17,79 bulunurken; kontrol grubunda en küçük katılımcının yaşı 0,08 iken en büyük katılımcının yaşı 17,38 olarak bulunmuştur. Hasta grubunun %45,2'si (n=47) kız, %54,8'i (n=57) erkek; kontrol grubunun %51,5'i (n=51) kız, %48,5'i (n=48) erkekti. Hasta ve kontrol grubundaki katılımcılar doğum haftalarına göre doğum ağırlıkları (SGA: *Small for Gestational Age*, AGA: *Appropriate for Gestational Age*, LGA: *Large for Gestational Age*) açısından değerlendirildiğinde her iki grupta da AGA bireyler çoğunlukta idi. Doğum haftasına göre her iki grup karşılaştırıldığında hasta grubundaki çocukların preterm doğma oranları (%17) kontrol grubundaki çocuklara (%9,1) göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 4.1.1 ve Tablo 4.1.2.).

Tablo 1.1.1. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Yaş ve Doğum Ağırlıklarının Karşılaştırması

	Hasta (n=104)	Kontrol (n=99)	p*
	Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)	Ort $\pm$ SS Ortanca (Min-Maks)	
Yaş (yıl)	7,58 $\pm$ 5,89 6,05 (0,04-17,79)	7,09 $\pm$ 4,95 6,06 (0,08-17,38)	0,911
Doğum Ağırlığı (gr)	3294,23 $\pm$ 542,94 3300 (2100-4500)	3245,28 $\pm$ 503,51 3200 (2170-4500)	0,516

Tablo 4.1.2 Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Cinsiyet, Haftasına Göre Doğum Ağırlığı ve Doğum Haftalarının Karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		p
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Kız	47	45,2	51	51,5	0,368
Erkek	57	54,8	48	48,5	
Haftasına Göre Doğum Ağırlığı					
SGA	4	4,1	4	4,1	1,000
AGA	85	87,6	85	87,6	
LGA	8	8,2	8	8,2	
Doğum Haftası					
Preterm	17	17	9	9,1	0,034
Term	83	83	86	86,9	
Postterm	0	0	4	4	

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların anne-baba yaşları ve çocukların doğumundaki anne-baba yaşları Tablo 4.1.3'te, anne ve babaların öğrenim durumları Tablo 4.1.4'te verilmiştir.

Tablo 4.1.3 Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Ebeveyn Yaşlarının ve Doğumda Ebeveyn Yaşlarının Karşılaştırılması

	Hasta (n=104)	Kontrol (n=99)	p
	Ort ± SS Median (Min-Maks)	Ort ± SS Median (Min-Maks)	
Anne Yaşı	35,75±7,11 35,5 (20-51)	34,01±7,17 34 (20-56)	0,087
Doğumda Anne Yaşı	27,10±4,88 26 (18-42)	26,41±5,05 26 (17-40)	0,330
Baba Yaşı	39,91±8,12 40 (25-66)	38,04±7,28 37 (25-70)	0,090
Doğumda Baba Yaşı	31,37±6,10 30 (23-64)	30,71±5,34 30 (17-53)	0,424

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların ebeveyn öğrenim durumları karşılaştırıldığında hasta grubundaki annelerin %27,7'si (n=26) ilkökul mezunuyken kontrol grubunda bu oran %12,1 (n=12) ($p<0,05$); hasta grubundaki annelerin %22,3'ü (n=21) üniversite mezunuyken kontrol grubunda bu oran %35,4 (n=35) bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta grubundaki çocukların

babalarının ilkökul ve ortaokul mezunu olma oranları kontrol grubundaki çocukların babalarına göre daha yüksek; lise mezunu olma oranları daha düşük saptandı ($p<0,05$).

Tablo 4.1.4 Hasta ve Kontrol Gruplarının Ebeveyn Öğrenim Durumlarının Karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		p
	n	%	n	%	
Anne Öğrenim Durumu					
İlkokul	26	27,7	12	12,1	0,027
Ortaokul	19	20,2	18	18,2	
Lise	28	29,8	34	34,3	
Üniversite	21	22,3	35	35,4	
Baba Öğrenim Durumu					
İlkokul	19	21,6	9	9,2	0,002
Ortaokul	18	20,5	11	11,2	
Lise	22	25	49	50	
Üniversite	29	33	29	29,6	

Hasta ve kontrol gruplarındaki çocukların aile öyküsünde maligniteli birey bulunma durumları Tablo 4.1.5'te belirtilmiştir. Hasta grubundaki çocukların ailelerinde kanser tanısı olan birey bulunma oranı (%51) kontrol grubuna (%36,4) göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4.1.5 Hasta ve Kontrol Gruplarının Ailede Malignite Öyküsü Olma Durumlarının Karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		p
	n	%	n	%	
Ailede Malignite Öyküsü					
Yok	49	49	63	63,6	0,037
Var	51	51	36	36,4	
Maligniteli Bireyin Yakınlık Derecesi					
Birinci Derece	5	9,8	0	0	0,087
İkinci Derece	24	47,1	23	63,9	
Üçüncü Derece ve Daha Uzak	22	43,1	13	36,1	

Malignite riskiyle ilişkili olabilecek diğer durumların karşılaştırılması Tablo 4.1.6'da sunulmuştur. Hasta grubundaki çocukların %13'ü (n=13) kırsal bir yerde yaşarken, kontrol grubundakilerin %1'i (n=1) kırsal bir yerleşim yerinde yaşıyordu (p<0,05). Hasta ve kontrol grubundaki bireyler kendilerinden büyük bir kardeşe sahip olma durumları açısından karşılaştırıldığında hasta grubundaki çocukların kendilerinden büyük en az bir kardeşe sahip olma oranı (%59,6) kontrol grubundaki çocuklara (%36,7) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,05).

Tablo 4.1.6 Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Kansere Risk Değerlendirmesi

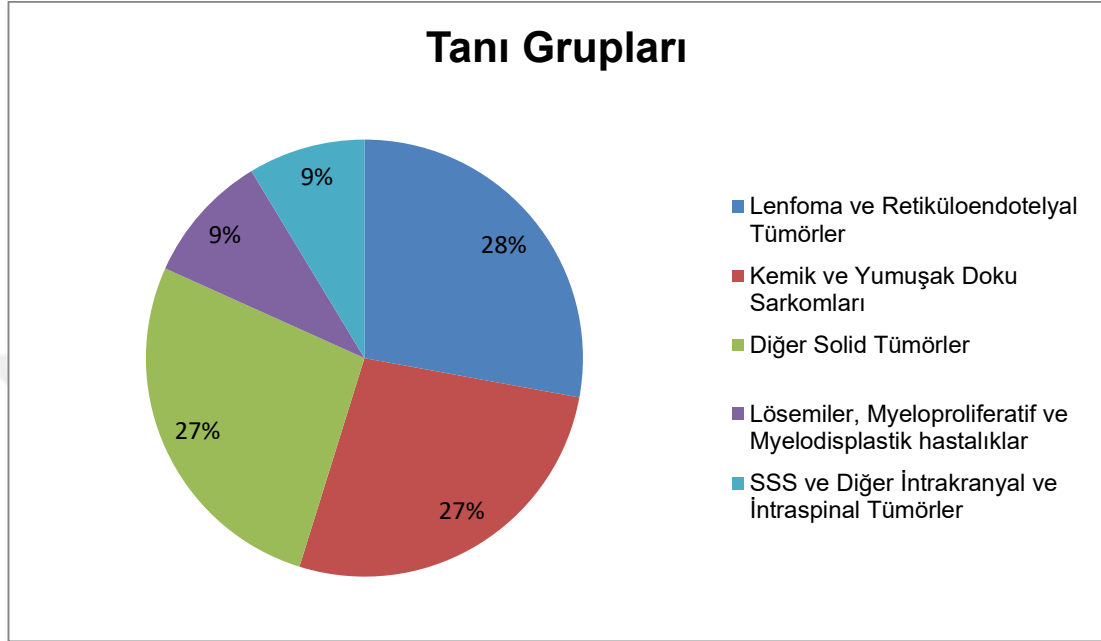
	Hasta		Kontrol		p değeri
	n	%	n	%	
Yaşadığı Yer					
Merkez	87	87	98	99	0,001
Kırsal	13	13	1	1	
İntrauterine İyonize Radyasyon Maruziyeti					
Yok	94	98,9	96	97	0,621
Var	1	1,1	3	3	
İntrauterine C-D-X Kategori İlaç Maruziyeti					
Yok	95	99	99	100	0,492
Var	1	1	0	0	
Kronik Hastalık					
Yok	83	88,3	82	82,8	0,281
Var	11	11,7	17	17,2	
Konjenital Hastalık/Anomali					
Yok	93	96,9	96	97,0	1,000
Var	3	3,1	3	3,0	
Hastanın BT Çektirme Öyküsü					
Yok	90	94,7	87	87,9	0,091
Var	5	5,3	12	12,1	
Maligniteyle İlişkili Virüslerle Bilinen Enfeksiyon Öyküsü					
Yok	94	96,9	99	100	0,119
Var	3	3,1	0	0	
Büyük Kardeş					
Yok	40	40,4	62	63,3	0,001
Var	59	59,6	36	36,7	

Hasta grubunda vakaların %27,9'unu lenfoma ve retiküloendotelial neoplazmlar; %16,3'ünü malign kemik tümörleri; % 10,6'sını yumuşak doku ve diğer kemik dışı sarkomlar; % 9,6'sını SSS ve diğer intrakranyal ve intraspinal tümörler; % 8,7'sini lösemiler, myeloproliferatif ve myelodisplastik hastalıklar; %8,7'sini nöroblastom; %6,7'sini retinoblastom; %4,8'ini germ hücreli tümörler, trofoblastik tümörler ve gonad neoplasmları; %2,9'unu hepatik tümörler; %2,9'unu renal tümörler; % 1'ini diğer malign epitelyal neoplazmlar ve malign melanomalar oluşturmaktadır.

Tablo 4.1.7 Malignite Vakalarının ICCC-3 Sınıflandırmasına Göre Dağılımı

ICCC-3 TANI GRUBU	VAKA SAYILARI	YÜZDE(%)
Lösemiler, Myeloproliferatif ve Myelodisplastik Hastalıklar	9	8,7
Lenfoid Lösemiler	8	7,7
Diğer Lösemiler	1	1
Lenfoma ve Retiküloendotelial Neoplazmlar	29	27,9
Hodgkin Lenfoma	14	13,5
Non-Hodgkin Lenfoma	10	9,6
Langerhans Hücreli Histiyoitoz	5	4,8
SSS ve Diğer Intrakranyal ve İntraspinal Tümörler	10	9,6
Ependimomalar ve Koroid Pleksus Tümörleri	1	1
Astrositomalar	2	1,9
İntrakranyal ve İntraspinal Embriyonal Tümörler	3	2,9
Diğer Gliomalar	4	3,8
Nöroblastom ve Diğer Periferik Sinir Hücreli Tümörleri	9	8,7
Nöroblastom	9	8,7
Retinoblastom	7	6,7
Renal Tümörler	3	2,9
Nefroblastom	2	1,9
Renal Hücreli Karsinom	1	1
Hepatik Tümörler	3	2,9
Hepatoblastom	3	2,9
Malign Kemik Tümörleri	17	16,3
Osteosarkom	9	8,7
Ewing Sarkom	8	7,6
Yumuşak Doku ve Diğer Kemik Dışı Sarkomlar	11	10,6
Rabdomiyosarkom	7	6,7
İnfanıl Fibrosarkom	2	1,9
Diğer Yumuşak Doku Sarkomları	2	1,9
Germ Hücreli Tümörler, Trofoblastik Tümörler ve Gonad Neoplazmları	5	4,8
Malign Ekstrakranyal ve Ektragonadal Germ Hücreli Tümörler	3	2,9
Malign Gonadal Germ Hücreli Tümörler	2	1,9
Diğer Malign Epitelyal Neoplazmlar ve Malign Melanomalar	1	1
Toplam	104	100

Vakalar lösemiler, lenfomalar, SSS tümörleri, sarkomlar ve diğer solid tümörler olarak gruplandırılmış olup hasta grubu içerisindeki dağılım yüzdeleri Şekil 4.'de verilmiştir.



Şekil 4.4. Hastaların Tanı Gruplarına Göre Dağılımı

Kanser hastalarının yaş dağılımı Tablo 4.1.8'de verilmiştir.

Tablo 4.1.8 Kanser Hastalarının Yaş Dağılımı

0-4 Yaş		5-9 Yaş		10-14 Yaş		15-19 Yaş	
n	%	n	%	n	%	n	%
50	44,1	19	18,3	19	18,3	16	15,4

4.2. Sigara Maruziyeti Anket Sonuçları

Ankete göre hasta grubundaki annelerin %28,4'ü (n=27) sigara içtiğini, %15,8'i (n=15) içmediğini ama sigara dumanına maruz kaldığını; kontrol grubundaki annelerin %31,3'ü (n=31) sigara içtiğini, %13,1'i (n=13) içmediğini ama sigara dumanına maruz kaldığını bildirmiştir ($p>0,05$). Hasta grubundaki annelerin %12,6'sının (n=12), kontrol grubundaki annelerin ise %20,2'sinin (n=20) gebeliklerinde sigara içtikleri saptanmıştır. Anket verilerine göre

annenin gebelik öncesi, gebelikte ve güncel sigara içme davranışları açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark saptanmadı (Tablo 4.2.1).

Tablo 4.2.1 Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Anne Sigara İçme Durumlarının Karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		p değeri
	n	%	n	%	
Anne Sigara Kullanma					
Sigara İçmiyor	53	55,8	55	55,6	0,830
Sigara İçiyor	27	28,4	31	31,3	
Sadece Maruz Kalıyor	15	15,8	13	13,1	
Sigara Adet (adet/gün)					
1-9 adet	18	66,7	17	54,8	0,358
≥10 adet	9	33,3	14	45,2	
Prekonsepsiyonel Sigara Kullanımı					
Yok	66	69,5	65	65,7	0,570
Var	29	30,5	34	34,3	
Gebelikte Sigara Kullanımı					
Sigara İçmedi	64	67,4	54	54,5	0,167
Sigara İçti	12	12,6	20	20,2	
Sadece Maruz Kaldı	19	20	25	25,3	
Gebelikte Sigara Adet (adet/gün)					
1-9 adet	8	66,7	13	65	1,000
≥10 adet	4	33,3	7	35	
Hayatının Herhangi Bir Döneminde Düzenli Sigara Kullanımı					
Yok	61	64,2	62	62,6	0,819
Var	34	35,8	37	37,4	

Ankete göre hasta grubundaki çocukların babalarının güncel sigara kullanım oranları (%56,4) ve kontrol grubundaki çocukların babalarının güncel sigara kullanım oranları (% 66,7) arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hasta grubundaki çocukların babalarının %68,1'i (n=64), kontrol grubundaki babaların %81,8'i (n=81) hayatlarının bir döneminde düzenli sigara kullandıklarını belirtmişlerdir (p<0,05). Hasta grubundaki babaların gebelik öncesi dönemde ve annenin hastaya gebeliğinde sigara kullanma oranları

(%61,7) kontrol grubundaki babalara göre (%75,8) anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.2.2).

Tablo 4.2.2 Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Baba Sigara İçme Durumlarının Karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		p değeri
	n	%	n	%	
Baba Sigara Kullanma					
Sigara İçmiyor	32	34,0	24	24,2	0,296
Sigara İçiyor	53	56,4	66	66,7	
Sadece Maruz Kalıyor	9	9,6	9	9,1	
Sigara Adet (adet/gün)					
1-9 adet	12	22,6	17	25,8	0,694
≥10 adet	41	77,4	49	74,2	
Prekonsepsiyonel Sigara Kullanımı					
Yok	36	38,3	24	24,2	0,035
Var	58	61,7	75	75,8	
Gebelikte Sigara Kullanımı					
Yok	36	38,3	24	24,2	0,035
Var	58	61,7	75	75,8	
Hayatının Herhangi Bir Döneminde Düzenli Sigara Kullanımı					
Yok	30	31,9	18	18,2	0,027
Var	64	68,1	81	81,8	

Çalışmada yer alan çocukların annesinin, babasının, evdeki başka bir bireyin (kardeş, dede, nene vb.) ya da çevresinde sık karşılaştığı başka bir bireyin (öğretmen, servis şoförü, arkadaş vb.) sigara içmesi durumlarından en az birinin varlığında çevresel tütün dumanı maruziyetleri (ÇTD) var olarak kabul edildi. Ankete göre hasta grubundaki çocukların ÇTD maruziyet oranı (%68,8) kontrol grubundaki çocukların ÇTD maruziyet oranından (%83,8) anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.2.3.).

Tablo 4.2.3 Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Evde Sigara İçimi, Tütün Dumanı Maruziyeti ve Hastanın Sigara İçme Oranlarının Karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		p değeri
	n	%	n	%	
Evde Sigara İçen Başka Birey					
Yok	82	85,4	83	83,8	0,760
Var	14	14,6	16	16,2	
ÇTD Maruziyeti					
Yok	30	31,2	16	16,2	0,013
Var	66	68,8	83	83,8	
Hastanın Sigara İçme Durumu					
İçmiyor	100	96,2	97	98	0,683
İçiyor	4	3,8	2	2	

Tanı grupları arasında anne ve babanın güncel sigara içme durumları Tablo 4.2.4'de belirtilmiştir. Tanı grupları arasında anne ve babanın güncel sigara içme durumları açısından bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.2.4 Tanı Grupları Arasında Anne ve Baba Sigara İçme Durumlarının Karşılaştırılması

	Anne Sigara İçmiyor		Anne Sigara İçiyor		Anne Maruz Kalıyor		p değeri
Tanı	n	%	n	%	n	%	
Kemik ve Yumuşak Doku Sarkomları	14	51,9	8	29,6	5	18,5	0,407
Lösemiler, Myeloproliferatif ve Myelodisplastik Hastalıklar	5	55,6	2	22,2	2	22,2	
SSS ve Diğer İntrakranyal ve İntraspinal Tümörler	3	42,9	2	28,6	2	28,6	
Lenfoma ve Retiküloendotelyal Neoplazmlar	12	44,4	11	40,7	4	14,8	
Diğer Solid Tümörler	19	76	4	16	2	8,0	
	Baba Sigara İçmiyor		Baba Sigara İçiyor		Baba Maruz Kalıyor		
Tanı	n	%	n	%	n	%	
Kemik ve Yumuşak Doku Sarkomları	11	42,3	14	53,8	1	3,8	0,535
Lösemiler, Myeloproliferatif ve Myelodisplastik Hastalıklar	4	44,4	3	33,3	2	22,2	
SSS ve Diğer İntrakranyal ve İntraspinal Tümörler	2	28,6	5	71,4	0	0	
Lenfoma ve Retiküloendotelyal Neoplazmlar	6	23,1	16	61,5	4	15,4	
Diğer Solid Tümörler	9	34,6	15	57,7	2	7,7	

Sigara içen anne ve babalarda içtikleri günlük sigara miktarları açısından tanı grupları arasında fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2.5).

Tablo 4.2.5 Tanı Grupları Arasında Anne ve Baba Sigara Sayılarının Karşılaştırılması

	Anne Sigara 1-9 Adet/Gün		Anne Sigara ≥10 Adet/Gün		p değeri
Tanı	n	%	n	%	
Kemik ve Yumuşak Doku Sarkomları	5	62,5	3	37,5	1,000
Lösemiler, Myeloproliferatif ve Myelodisplastik Hastalıklar	1	50	1	50	
SSS ve Diğer İntrakranyal ve İntraspinal Tümörler	2	100	0	0	
Lenfoma ve Retiküloendotelyal Neoplazmlar	7	63,6	4	36,4	
Diğer Solid Tümörler	3	75	1	25	
	Baba Sigara 1-9 Adet/Gün		Baba Sigara ≥10 Adet/Gün		
Tanı	n	%	n	%	
Kemik ve Yumuşak Doku Sarkomları	5	37,5	9	64,3	0,398
Lösemiler, Myeloproliferatif ve Myelodisplastik Hastalıklar	1	33,3	2	66,7	
SSS ve Diğer İntrakranyal ve İntraspinal Tümörler	0	0	5	100	
Lenfoma ve Retiküloendotelyal Neoplazmlar	2	12,5	14	87,5	
Diğer Solid Tümörler	4	2,7	11	73,3	

Anne ve babanın prekonsepsiyonel dönemde sigara kullanım durumları açısından tanı grupları arasında fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2.6).

Tablo 4.2.6 Tanı Grupları Arasında Anne ve Babanın Prekonsepsiyonel Dönemde Sigara Kullanım Durumlarının Karşılaştırılması

	Anne Prekonsepsiyonel Sigara Yok		Anne Prekonsepsiyonel Sigara Var		p değeri
	n	%	n	%	
Tanı					
Kemik ve Yumuşak Doku Sarkomları	19	70,4	8	29,6	0,154
Lösemiler, Myeloproliferatif ve Myelodisplastik Hastalıklar	7	77,8	2	22,2	
SSS ve Diğer İntrakranyal ve İntraspinal Tümörler	5	71,4	2	28,6	
Lenfoma ve Retiküloendotelyal Neoplazmlar	14	51,9	13	48,1	
Diğer Solid Tümörler	21	84	4	16	
	Baba Prekonsepsiyonel Sigara Yok		Baba Prekonsepsiyonel Sigara Var		p değeri
	n	%	n	%	
Tanı					
Kemik ve Yumuşak Doku Sarkomları	10	38,5	16	61,5	0,959
Lösemiler, Myeloproliferatif ve Myelodisplastik Hastalıklar	4	44,4	5	55,6	
SSS ve Diğer İntrakranyal ve İntraspinal Tümörler	2	28,6	5	71,4	
Lenfoma ve Retiküloendotelyal Neoplazmlar	9	34,6	17	65,4	
Diğer Solid Tümörler	11	42,3	15	57,7	

Annenin ve babanın gebelikte sigara kullanım durumları açısından tanı grupları arasında fark saptanmadı($p>0,05$)(Tablo 4.2.7 , Tablo 4.2.8.).

Tablo 4.2.7 Tanı Grupları Arasında Annenin Gebelikte Sigara Kullanım Durumunun Karşılaştırılması

	Anne Gebelikte Sigara İçmiyor		Anne Gebelikte Sigara İçiyor		Anne Gebelikte Maruz Kalıyor		p değeri
	n	%	n	%	n	%	
Tanı							
Kemik ve Yumuşak Doku Sarkomları	17	63	4	14,8	6	22,2	0,093
Lösemiler, Myeloproliferatif ve Myelodisplastik Hastalıklar	7	77,8	0	0	2	22,2	
SSS ve Diğer İntrakranyal ve İntraspinal Tümörler	4	57,1	0	0	3	42,9	
Lenfoma ve Retiküloendotelyal Neoplazmlar	14	51,9	6	22,2	7	25,9	
Diğer Solid Tümörler	22	88	2	8,0	1	4,0	

Tablo 4.2.8 Tanı Grupları Arasında Annenin Gebeliğinde Baba Sigara İçme Durumlarının Karşılaştırılması

Tanı	Annenin Gebeliğinde Baba Sigara İçmiyor		Annenin Gebeliğinde Baba Sigara İçiyor		p değeri
	n	%	n	%	
Kemik ve Yumuşak Doku Sarkomları	10	38,5	16	61,5	0,956
Lösemiler, Myeloproliferatif ve Myelodisplastik Hastalıklar	4	44,4	5	55,6	
SSS ve Diğer İntrakranyal ve İntraspinal Tümörler	2	28,6	5	71,4	
Lenfoma ve Retiküloendotelyal Neoplazmlar	9	34,6	17	65,4	
Diğer Solid Tümörler	11	42,3	15	57,7	

Anne ve babanın hayatlarının herhangi bir döneminde düzenli sigara içme durumları açısından tanı grupları arasında fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2.9).

Tablo 4.2.9 Tanı Grupları Arasında Anne ve Babanın Sigara İçme Geçmişlerinin Karşılaştırılması

Tanı	Anne Hiç Sigara Kullanmadı		Anne Düzenli Sigara Kullandı/ Kullanır		p değeri
	n	%	n	%	
Kemik ve Yumuşak Doku Sarkomları	18	66,7	9	33,3	0,251
Lösemiler, Myeloproliferatif ve Myelodisplastik Hastalıklar	7	77,8	2	22,2	
SSS ve Diğer İntrakranyal ve İntraspinal Tümörler	4	57,1	3	42,9	
Lenfoma ve Retiküloendotelyal Neoplazmlar	13	48,1	14	51,9	
Diğer Solid Tümörler	19	76	6	24	
Tanı	Baba Hiç Sigara Kullanmadı		Baba Düzenli Sigara Kullandı/ Kullanır		p değeri
	n	%	n	%	
Kemik ve Yumuşak Doku Sarkomları	9	34,6	17	65,4	0,498
Lösemiler, Myeloproliferatif ve Myelodisplastik Hastalıklar	4	44,4	5	55,6	
SSS ve Diğer İntrakranyal ve İntraspinal Tümörler	2	28,6	5	71,4	
Lenfoma ve Retiküloendotelyal Neoplazmlar	5	19,2	21	80,8	
Diğer Solid Tümörler	10	38,5	16	61,5	

ÇTD maruziyetleri açısından tanı grupları arasında fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2.10).

Tablo 4.2.10 Tanı Grupları Arasında ÇTD Maruziyetlerinin Karşılaştırılması

Tanı	ÇTD Maruziyeti Yok		ÇTD Maruziyeti Var		p değeri
	n	%	n	%	
Kemik ve Yumuşak Doku Sarkomları	7	25,9	20	74,1	0,858
Lösemiler, myeloproliferatif ve myelodisplastik hastalıklar	4	44,4	5	55,6	
SSS ve Diğer İntrakranyal ve İntraspinal Tümörler	2	28,6	5	71,4	
Lenfoma ve retiküloendotelyal neoplazmlar	8	29,6	19	70,4	
Diğer Solid Tümörler	9	34,6	17	65,4	

Kanser grubundaki olgularda hematolojik kökenli maligniteler (lösemi ve lenfomlar) ve solid tümörler arasında karşılaştırma yaptığımızda annenin ve babanın sigara içme durumları arasında iki grup arasında fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2.11 ve Tablo 4.2.12).

Tablo 4.2.11 Hematolojik Maligniteler ve Solid Tümörler Arasında Anne Sigara İçme Durumlarının Karşılaştırılması

	Hematolojik Maligniteler		Solid Tümörler		p değeri
	n	%	n	%	
Anne Sigara Kullanımı					
Sigara İçmiyor	17	42,2	36	61	0,368
Sigara İçiyor	13	36,1	14	23,7	
Sadece Maruz Kalıyor	6	16,7	9	15,3	
Sigara Adet (Gün)					
1-9 Adet	8	61,5	10	71,4	0,695
≥10 Adet	5	38,5	4	28,6	
Prekonsepsiyonel Sigara Kullanımı					
Yok	21	58,3	45	76,3	0,066
Var	15	41,7	14	23,7	
Gebelikte Sigara Kullanımı					
Sigara İçmedi	21	58,3	43	72,9	0,337
Sigara İçti	6	16,7	6	10,2	
Sadece Maruz Kaldı	9	25	10	16,9	
Gebelikte Sigara Adet (Gün)					
1-9 Adet	4	66,7	4	66,7	1,000
≥10 Adet	2	33,3	2	33,3	
Hayatının Herhangi Bir Döneminde Düzenli Sigara Kullanımı					
Yok	20	55,6	41	69,5	0,169
Var	16	44,4	18	30,5	

Tablo 4.2.12 Hematolojik Maligniteler ve Solid Tümörler Arasında Baba Sigara İçme Durumlarının Karşılaştırılması

	Hematolojik Maligniteler		Solid Tümörler		p değeri
	n	%	n	%	
Baba Sigara Kullanımı					
Sigara İçmiyor	10	28,6	22	37,3	0,144
Sigara İçiyor	19	54,3	34	57,6	
Sadece Maruz Kalıyor	6	17,1	3	5,1	
Sigara Adet (Gün)					
1-9 Adet	3	15,8	9	26,5	0,502
≥10 Adet	16	84,2	25	73,5	
Prekonsepsiyonel Sigara Kullanımı					
Yok	13	37,1	23	39	0,859
Var	22	62,9	36	61	
Gebelikte Sigara Kullanımı					
Yok	13	37,1	23	39	0,859
Var	22	62,9	36	61	
Hayatının Herhangi Bir Döneminde Düzenli Sigara Kullanımı					
Yok	9	25,7	21	35,6	0,321
Var	26	74,3	38	64,4	

Hematolojik maligniteler ve solid tümörler arasında ÇTD maruziyeti açısından fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.2.13 Hematolojik Maligniteler ve Solid Tümörler Arasında ÇTD Maruziyetinin Karşılaştırılması

	Hematolojik Maligniteler(n=38)		Solid Tümörler (n=66)		p değeri
	n	%	n	%	
ÇTD Maruziyeti					
Yok	12	33,3	18	30	0,733
Var	24	66,7	42	70	

4.3 Saç Kotinin Analizi Sonuçları

Hasta grubundaki çocukların saç kotinin değeri ortalaması $0,224 \pm 0,088$ ng/mg, kontrol grubundaki çocukların saç kotinin değeri ortalaması $0,136 \pm 0,048$ ng/mg olarak bulundu. Hasta ve kontrol gruplarındaki çocukların saç kotinin değerleri arasında fark saptandı ($p < 0,001$). Hasta grubundaki çocukların saç kotinin değerleri, kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 4.3.1).

Tablo 4.3.1 Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Saç Kotinin Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hasta (n=104)	Kontrol (n=99)	p*
	Ort $\pm$ SS Median (Min-Maks)	Ort $\pm$ SS Median (Min-Maks)	
Saç Kotinin (ng/mg)	$0,224 \pm 0,088$ 0,25 (0,05-0,42)	$0,136 \pm 0,048$ 0,13 (-0,02-0,25)	0,000

Kotinin sonuçlarına göre kanser tanılı çocuklarda sigara dumanına maruz kalma oranı %59,4 (n=60), kontrol grubundaki çocuklarda ise %14,1 (n=14) bulundu. Kotinin değerlerine göre kanserli çocuklarda sigara maruziyet anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 4.3.2).

Tablo 4.3.2 Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Çocukların Saç Kotinin Eşik Değerine Göre Sigara Dumanı Maruziyetlerinin Karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		p değeri
	n	%	n	%	
Kotinin Değerlerine Göre Maruziyet					
Yok	41	40,6	85	85,9	0,000
Var	60	59,4	14	14,1	

Ankete göre çevresel tütün dumanı (ÇTD) maruziyeti olmayan olguların %50'sinde (n=22) saç kotinin düzeylerine göre sigara dumanı maruziyeti saptanmıştır. Ankete göre ÇTD maruziyeti olduğu beyan edilen olguların %31,8'inde kotinin değerlerine göre sigara dumanı maruziyeti saptanmıştır (Tablo 4.3.3).

Tablo 4.3.3 Çalışmaya Katılanlarda Anket ve Saç Kotinin Düzeylerine Göre Sigara Dumanına Maruziyetin Karşılaştırılması

	ÇTD Maruziyeti Yok		ÇTD Maruziyeti Var	
	n	%	n	%
Saç Kotinin Değerlerine Göre Maruziyet				
Yok	22	50	101	68,2
Var	22	50	47	31,8

Tanı gruplarındaki saç kotinin düzeyleri Tablo 4.3.4’de belirtilmiştir. Tanı grupları arasında saç kotinin değerleri bakımından fark bulunmamaktadır.

Tablo 4.3.4 Tanı Grupları Arasında Saç Kotinin Değerlerinin Karşılaştırılması

Tanı	Saç Kotinin (ng/mg)	p değeri
	Ort ± SS Median (Min-Maks)	
Kemik ve Yumuşak Doku Sarkomları	0,239±0,084 0,26 (0,08-0,39)	0,157
Lösemiler, Myeloproliferatif ve Myelodisplastik Hastalıklar	0,257±0,081 0,26 (0,09-0,39)	
SSS ve Diğer İntrakranyal ve İntraspinal Tümörler	0,217±0,084 0,17 (0,05-0,35)	
Lenfoma ve Retiküloendotelyal Neoplazmlar	0,186±0,084 0,17 (0,05-0,35)	
Diğer Solid Tümörler	0,237±0,095 0,26 (0,08-0,42)	

Tanı grupları arasında saç kotinin değerlerine göre sigara dumanı maruziyeti oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptandı ($p<0,05$). Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı ikili karşılaştırmalarla incelendiğinde; “Kemik ve Yumuşak Doku Sarkomları” tanılı çocukların maruz kalma oranı (%66,7), tanısı “Lenfoma ve retiküloendotelyal neoplazmlar” olanlara (%35,7) göre daha fazla ($p=0,022$); tanısı “Lösemiler, myeloproliferatif ve myelodisplastik hastalıklar” olan çocukların maruz kalma oranı (%80), tanısı “Lenfoma ve retiküloendotelyal neoplazmlar” olanlara (%35,7) göre daha fazla ($p=0,027$); tanısı “Diğer Solid Tümörler” olan çocukların maruz kalma oranı (%67,9), tanısı “Lenfoma ve retiküloendotelyal neoplazmlar” olanlara (%35,7) göre daha fazla ($p=0,016$) bulundu. Diğer tanı grupları arasında saç kotinin

değerlerine göre maruziyet oranları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.3.5).

Tablo 4.3.5 Tanı Gruplarında Saç Kotinin Değerlerine Göre Maruziyet Durumunun Karşılaştırılması

Tanı	Saç Kotinin Değerlerine Göre Maruziyet Yok		Saç Kotinin Değerlerine Göre Maruziyet Var		p değeri
	n	%	n	%	
Kemik ve Yumuşak Doku Sarkomları	9	33,3	18	66,7	0,049
Lösemiler, Myeloproliferatif ve Myelodisplastik Hastalıklar	2	20	8	80	
SSS ve Diğer İntrakranyal ve İntraspinal Tümörler	3	37,5	5	62,5	
Lenfoma ve Retiküloendotelyal Neoplazmlar	18	64,3	10	35,7	
Diğer Solid Tümörler	9	32,1	19	67,9	

Solid tümürlü hasta grubunda saç kotinin sonuçlarına göre sigara dumanı maruziyeti oranı (%67,2), hematolojik maligniteli hastalara göre (%45,9) anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.3.6)

Tablo 4.3.6 Hematolojik Maligniteler ve Solid Tümörler Arasında Saç Kotinin Sonuçlarına Göre Maruziyetinin Karşılaştırılması

	Hematolojik Maligniteler(n=38)		Solid Tümörler (n=66)		p değeri
	n	%	n	%	
Saç Kotinin Sonuçlarına Göre Maruziyet					
Yok	20	54,1	21	32,8	0,036
Var	17	45,9	43	67,2	

Hematolojik maligniteli hastalar ve solid tümörlü hastalar arasında saç kotinin düzeyi ortalamaları açısından fark saptanmadı (Tablo 4.3.7).

Tablo 4.3.7 Hematolojik Maligniteler ve Solid Tümörler Arasında Saç Kotinin Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Hematolojik Maligniteler(n=38)	Solid Tümörler (n=66)	p*
	Ort ± SS Median (Min-Maks)	Ort ± SS Median (Min-Maks)	
Saç Kotinin (ng/mg)	0,203±0,089 0,20 (0,05-0,39)	0,236±0,086 0,26 (0,08-0,42)	0,080

Çalışmaya katılan kız ve erkek çocukların saç kotinin değerleri karşılaştırıldığında her iki cinsiyette anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.3.8).

Tablo 4.3.8 Kız ve Erkek Çocuklarda Saç Kotinin Değerlerinin Karşılaştırılması

	Kız Çocuk (n=98)	Erkek Çocuk (n=105)	p*
	Ort ± SS Median (Min-Maks)	Ort ± SS Median (Min-Maks)	
Saç Kotinin (ng/mg)	0,175±0,084 0,15 (-0,02 – 0,39)	0,186±0,084 0,16 (0,04 – 0,42)	0,443

5.TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserleri genetik ve çevresel nedenleri olan çok etkenli bir hastalık grubudur. Çocukluk çağı kanserlerinin nedenlerine yönelik yapılan birçok çalışma çocukluk çağı kanserlerinin nadir görülmesi, geriye dönük değerlendirmenin çoğu zaman ebeveyn beyanı üzerinden yapılması ve bunun hatırlama ve bildirmede biaslara neden olması ve kanser mekanizmasında suçlanan birçok etkenin bulunması sebebiyle uygun çalışma dizaynının yapılamaması gibi nedenlerden ötürü kısıtlılıklara sahiptir. Bu nedenle literatürde çocukluk çağı kanserlerinin etiyolojisinde rol oynayabilecek risk faktörlerine yönelik birçok farklı sonuç içeren çalışmalar bulunmaktadır.

Çalışmamızda, çocukluk çağı kanserleri ile ilişkilendirilen birçok etken, anket verileri ve tıbbi kayıtlar üzerinden incelenerek dikkate alınmıştır. Kontrol grubundaki çocuklar, kanser insidansının yaşa ve cinsiyete göre değişmesi nedeniyle hasta grubundaki çocuklar ile eşleştirme yapılarak seçildi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hasta grubundaki çocukların %48,1'i 0-4 yaş aralığında, %18,3'ü 5-9 yaş aralığında, %18,3'ü 10-14 yaş aralığında ve %15,4'ü 15-19 yaş aralığındaydı. Hasta grubundaki çocukların %54,8'i (n=57) erkek, %45,2'si (n=47) kızlardan oluşmaktaydı. Hasta grubunun cinsiyet ve yaş dağılımı, hastalarımızın daha çok erkek ve 0-4 yaş aralığında olması yönüyle literatür ile benzerlik göstermektedir [11, 12].

Son yıllarda bazı çalışmalarda ALL, SSS tümörleri, nefroblastom, NHL (Non-Hodgkin Lenfoma), embriyonal rabdomyosarkom gibi bazı kanser tipleriyle büyük doğum ağırlığını; düşük doğum ağırlığı ve prematüriteyle hepatoblastomu ilişkilendiren veriler yayımlanmıştır [13, 28]. Bu nedenle çalışmamıza katılan çocukların doğum ağırlıkları, haftasına göre doğum ağırlıkları ve doğum haftaları değerlendirildi. Hasta grubunun doğum ağırlığı ortalaması 3294,23±542,94 gr, kontrol grubunun ortalaması 3245,28±503,51 gr olarak bulunmuş ve her iki grubun doğum ağırlıkları ortalaması arasında fark bulunmamıştır (p>0,05). Her iki grupta da AGA (haftasına göre normal doğum ağırlığı) çocuklar eşit oranda (%87,6) ve çoğunlukta bulunmuşlardır. Kanserli çocuklarda preterm doğum öyküsü oranı (%17), kontrol

grubundakilere (%8,1) kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$); ancak örneklem boyutu nedeniyle kanser alt tipleri arasında bir değerlendirme yapılamamıştır.

İleri ebeveyn yaşı ile çocukluk çağı kanserleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada lösemi, lenfoma, beyin tümörleri, nöroblastom, nefroblastom, kemik tümörleri ve yumuşak doku sarkomlarında anne yaşındaki her 5 yıllık artışın kanser görülme riskini %6-15 arasında artırdığı sonucuna ulaşılmış. Anne yaşının etkisi düzeltildiğinde ileri baba yaşı bir risk faktörü olarak bulunmamış [29]. Çalışmamızda hasta grubunda doğumda anne yaşı ortalaması $27,10\pm4,88$, kontrol grubunda doğumda anne yaşı ortalaması $26,41\pm5,05$; hasta grubunda doğumda baba yaşı ortalaması $31,37\pm6,10$, kontrol grubunda doğumda baba yaşı ortalaması $30,71\pm5,34$ bulunmuş olup her iki grup arasında doğumda anne ve baba yaşları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızda hasta grubunun %51'inin, kontrol grubunun %36,4'ünün ailesinde malignite öyküsü pozitif bulundu ($p<0,05$). Kanser grubunda maligniteli bireyin yakınlık derecesine bakıldığında; maligniteli birey %9,8'inde birinci derece akraba, %90,2'sinde ikinci derece ve daha uzaktan akrabaydı. Kontrol grubunda maligniteli bireylerin tamamı ikinci derece ve daha uzaktan akrabaydı. Kanser etiyolojisinde çevresel ve kalıtsal nedenlerin birlikte rol oynadığı düşünüldüğünde kanser hastalarında malignitesi olan akraba oranının anlamlı derecede yüksek olması beklenen bir bulguydu.

İyonize radyasyon, tıbbi ve çevresel maruziyet çalışmaları neticesinde 1950'lerden beri iyi bilinen bir kanser risk faktörüdür [13, 30]. Direkt grafi ve tanısal bilgisayarlı tomografi iyonize radyasyonun tıbbi kaynaklarıdır. Çalışmamızda hasta grubundaki annelerin %1,1'i ($n=1$), kontrol grubundakilerin %3'ü ($n=3$) gebeliklerinde direkt grafi çekildiklerini; ancak hangi trimesterde çekildiklerini hatırlamadıklarını bildirdiler. Kanserli çocukların %5,3'ü ($n=5$), kontrol grubundaki çocukların %12,1'i ($n=12$) herhangi bir nedenle (travma, enfeksiyon vb.) bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmişlerdir ($p>0,05$). Hasta grubunda BT çekilen 5 çocuk malignite

tanısından bağımsız nedenlerle BT çekilen çocuklardır. Her iki grupta da tıbbi iyonize radyasyon maruziyetinin son derece az olması sağık çalışanlarının iyonize radyasyonun etkileri konusundaki farkındalığının bir göstergesi olabilir.

Yarık damak, mikrosefali, renal anomaliler gibi birçok yapısal doğum defekti kanser gelişme riski ile ilişkilendirilmiş. 2013 yılında yayımlanan retrospektif bir kohort çalışmasına göre yapısal doğum defekti görülen çocuklarda kanser görülme insidansı 2,9 kat artmıştır [31]. Aynı zamanda nörofibromatozis, turner sendromu, down sendromu, immun yetmezlik gibi birçok konjenital ve kronik hastalığın kansere yatkınlık yarattığı bilinmektedir [13]. Atopik dermatit gibi bazı kronik durumlar da düşük kanser riski ile ilişkilendirilmiş [32]. Bunun yanında bazı kronik durumlar kanser riskinde artışa yol açan bir sendromun bir belirtisi ya da bileşeni olabilir. Çocukluk ağı kanserleri üzerine yaptığımız bu çalışmada kronik hastalık ve konjenital anomali ve hastalıkları her iki grupta karşılaştırdığımızda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Kanserli ocukların %3,1'inde, kontrol grubunun %3'nde konjenital bir hastalık/anomali varken; kanserli çocukların %11,7'si, kontrol grubunun %17,2'si önceden bilinen bir kronik hastalığa sahipti ($p>0,05$). Her iki grupta da hastalık ya da anomaliler tek tek incelendiğinde nedensel ilişki kurulabilecek sıklıkta değildi.

EBV, HBV, HCV, HIV gibi birçok patojen kansere neden olmaktadır [10]. Çalışmamızda maligniteyle ilişkilili olabilecek bu patojenlerle enfeksiyon öyküsü, ebeveyn beyanı ve hastane kayıtları aracılığıyla sorgulandığında kontrol grubunda hiçbir çocukta saptanmazken, hasta grubunda lenfoma tanılı 3 hastamızda EBV pozitifliği mevcuttu ($p>0,05$). Greaves ve Kinlen enfeksiyona erken maruziyetin, özellikle süt çocukluğu dönemi ve öncesinde, lösemi gelişme riskini azalttığını ne sürmüşler. Kreşe giden ve kendinden büyük kardeşe sahip olan çocukların enfeksiyon ajanlarıyla daha erken ve sık karşılaşacağını ve bunun da lösemi gelişme riskini azaltacağını belirtmişlerdir [33]. Bu savla ilgili destekleyici olduğu kadar karşıt veriler de mevcuttur. Çalışmamızda hasta grubundaki çocukların kendilerinden büyük en az bir kardeşe sahip olma oranı (%59,6 ; $n=59$) kontrol grubundaki çocuklara (%36,7 ; $n=36$) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bu bulgu

Greaves ve Kinlen'in hipotezini desteklememektedir. Hasta grubumuzun %13'ü kontrol grubumuzun ise %1'i kırsal bir yerde yaşamaktadır ($p<0,05$). Bu durum kırsal yerde yaşayanların daha sık ve erken enfeksiyon geçirebileceği varsayımında bulunulduğunda Greaves ve Kinlen'in erken enfeksiyon maruziyeti hipoteziyle uyumlu olmayacaktır; ancak böcek ve tarım ilacı maruziyeti riskinde artış ya da başka patolojik enfeksiyöz ajanlarla karşılaşma riskinde artış, kanser hastalarında kırsal yerde yaşama oranının daha yüksek olmasını açıklayabilir [30]. Tanı konulduğu anda birçok enfeksiyon ajanının artık var olmaması ve saptanamaması kanser enfeksiyon ilişkisini değerlendirmeyi oldukça zorlaştırmaktadır. Bu nedenle doğum sırası, kreşe gidip gitmediği, yatış gerektiren enfeksiyon öyküsü, yaşadığı yer gibi dolaylı göstergelerin sorgulanması faydalı olabilir [33].

Sigaranın bir çok kanserojen ve toksik madde içermesi ve bu maddelerin fetal kanda, plasentada, maruz kalan çocukların idrarında saptanması, sigarayı çocukluk çağı kanserlerinin etiyolojisinde olası bir risk faktörü olarak görmemize yol açmaktadır [2]. Çocukların sigara dumanı maruziyetinin en önemli kaynağı ebeveyn sigara içimidir. Bu nedenle bu konuda yapılmış birçok çalışma anne ve babanın sigara içme davranışlarına odaklanmaktadır. Sigaranın hemen her hücre ve dokuda çeşitli mekanizmalarla (DNA hasarı , epigenetik değişiklikleri, oksidatif hasar, enflamasyon vb.) hasara yol açması, etkilerini fetal hayat öncesinden başlayarak değerlendirmeyi gerekli kılmaktadır. Çalışmamızda bu doğrultuda annenin ve babanın prekonsepsiyonel, gebelik ve güncel sigara içme durumları hasta ve kontrol grubunda incelenmiştir. Birleşik Krallık Çocukluk Çağı Kanser Çalışması'nda prekonsepsiyonel dönem, indeks olgunun gebeliğinden önceki bir yıllık süre olarak dikkate alınmış ve çalışmamızda da bu şekilde kabul edilmiştir [2]. Bu nedenle ebeveynlere hayatlarının herhangi bir döneminde düzenli sigara içip içmedikleri de sorularak bu üç dönem dışındaki sigara içme davranışları da dikkate alındı.

Çalışmamızda, kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda kanser grubunda annenin sigara içme oranı daha yüksek değildi. Her iki grup arasında annenin gebelik öncesi, gebelik sırası ve güncel sigara kullanımı ile hayatın herhangi

bir döneminde düzenli sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2.1). Annelerin kullandıkları sigara miktarı karşılaştırıldığında iki grup arasında bir fark saptanmadı.

Literatüre bakıldığında çalışmamızdaki bulgularla benzerlik gösteren ve göstermeyen birçok çalışma bulunmaktadır.

Kessous ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yayımlanan, yaklaşık 240.000 yenidoğanın hastane kayıtlarının incelendiği retrospektif bir kohort çalışmasında annesi gebelikte sigara içen 2841 çocuk değerlendirmeye alınmış. Çalışmada, gebeliğinde sigara içen annelerin çocuklarında bening neoplazm (hemanjiyom, tiroid kisti vb.) riskinde artış saptanmış; ancak malign neoplazm riskinde bir artış saptanmamış [34]. Çalışmamızda bening neoplazmlar açısından değerlendirme yapılmamıştır.

Kanada'da 2006-2016 yılları arasında yaklaşık 785.000 çocuğun 5 yaşına kadar izlendiği ve 925 kanser vakası saptanan bir kohort çalışmasında, annesi gebelikte alkol, madde ve sigara kullanan çocuklar incelenmiş. Annenin gebelikte sigara kullanımı AML ve fibrosarkoma riski ile ilişkili, nöroblastom ve renal tümörlerle zayıf ilişkili olarak bulunmuş [35].

Danimarka'da yapılan bir başka çalışmada ise 800.000 çocuğun geriye dönük tıbbi kayıtları taranmış ve gebelikte anne sigara kullanma durumları incelenmiş. Çalışmaya katılan annelerin %20'sinin gebeliğinde sigara içtiği saptanmış ve sigara içen ve içmeyen annelerin çocukları karşılaştırıldığında annenin gebelikte sigara kullanması ile artmış çocukluk çağı kanser riski arasında bir ilişki kurulamamış. Annesi gebelikte sigara içen çocuklarda göz maligniteleri görülme sıklığında artış saptanmış. ALL riskinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş (*Hazard ratio*:0,94) saptanmış [36]. Kanser alt tiplerini değerlendirecek örneklem büyüklüğüne sahip olmadığımız için çalışmamızda böyle bir ilişki incelenmemiştir.

Bu çalışmalar, örneklemin büyüklüğü açısından son derece güçlü çalışmalar; ancak bu üç çalışmada da sadece annenin sigara içme durumu değerlendirilmiş, gebelikte sigara dumanı maruziyeti olup olmadığı dikkate

alınmamış. Çalışmamızda hasta grubundaki annelerin %20'si kontrol grubundaki annelerin %25,3'ü gebeliğinde sigara dumanına maruz kaldığını belirtmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da maruziyetin boyutu, bu maruziyetin göz ardı edilmemesi ve benzer çalışmalarda dikkate alınması gerekliliğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda babaların yarısından fazlası sigara kullanmaktaydı (sırasıyla %56,4 ve %66,7) ve her iki grup arasında bu açıdan anlamlı bir fark yoktu. Prekonsepsiyonel dönemde sigara içen tüm babalar her iki grupta da gebelikte sigara içmeye devam etmişlerdir. Kontrol grubunda prekonsepsiyonel dönemde ve gebelikte sigara içen baba oranı (sırasıyla %75,8, %75,8), kanser grubuna (sırasıyla %61,7, %61,7) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Aynı zamanda kontrol grubundaki babaların %81,8'i hayatlarının herhangi bir döneminde düzenli sigara kullandıklarını belirtmiş olup bu oran kanser grubundan (%68,1) anlamlı derecede yüksektir ($p<0,05$). Bu durumunun baba sigara kullanımının çocukluk çağı kanserleri üzerine koruyucu etkisi olduğu yönünde yorumlanması yanlış olacaktır. Nesnel ölçüm bulgularımızın da gösterdiği ve ileride de bahsedeceğimiz gibi bu durum anket gibi öznel yöntemlerin biaslara neden olabilmemesinin bir tezahürü ya da küçük örneklem boyutumuzun bir sonucu olabilir. Danimarka çalışmasındaki ALL riskinde azalma ile sigara maruziyeti ilişkisine yönelik açıklamalarında Mucci ve arkadaşları, hayvan deneylerindeki gözlemlerine dayandırarak, *benzo(a)pyrene*'e maruziyetin immun sistem üzerinde genel bir baskılanmaya ve böylelikle kontrolsüz lökosit proliferasyonunda azalmaya neden olabileceğini öne sürmüştür. Klebanoff ise bunun gerçekten bir riskte azalma durumu olmadığını, prenatal sigara maruziyetinin ilerleyen dönemlerde kanser geliştirme potansiyeli olan fetüslerde erken fetal ölüme neden olduğunu dolayısıyla bu durumun 'azalmış risk' yorumunun nedeni olabileceğini öne sürmüştür [36]. Babada spermatogenez esnasında oluşabilecek mutasyonlar, Klebanoff'un ortaya attığı gibi erken fetal ölüme yol açmış ya da fetüs oluşumu engellemiş olabilir. Bu durum prekonsepsiyonel sigara kullanımının kontrol grubunda daha yüksek olmasının olası başka bir açıklaması olabilir.

İran'da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında 98 kanser hastasının ve 100 kontrol olgunun anne ve baba sigara içme durumları incelenmiş. Ailelerin gebelik öncesi, sırası ve sonrasındaki sigara içme durumları; içtikleri sigara adeti ve pasif içiciliklerinin dikkate alındığı çalışmada, annenin her üç dönemdeki sigara içme durumu ile kanser gelişimi arasında bir ilişki kurulamamış, annenin gebelikte sigara dumanı maruziyeti ve babanın prekonsepsiyonel ve gebelikte sigara kullanımı artmış kanser riski ile ilişkili bulunmuş. Babası daha çok sigara içenlerde bu risk daha fazla bulunmuş [37]. Biz çalışmamızda babanın içtiği sigara miktarı açısından benzer bir ilişki saptamadık; ancak bu çalışma, çalışmamızda olduğu gibi annenin gebelikte sigara dumanı maruziyetini sorgulaması açısından ve bununla çocukluk çağı kanserleri arasında bir ilişki kurması açısından önemlidir.

Buckley ve arkadaşlarının ABD ve Kanada tıbbi kayıtlarını kullanarak yaptıkları bir vaka kontrol çalışmasında ise 1814 kanser hastası ve 720 sağlıklı çocuğun ebeveynlerinin gebelik öncesi ve gebelikte sigara içme davranışları incelenmiş. Hem annenin hem babanın gebelikte sigara içmesi ile çocukluk çağı kanserleri arasında bir ilişki saptanmamış [38].

Birleşik Krallık Çocukluk Çağı Kanser Çalışması'nda 3838 kanser hastası ve 7629 kontrolün ebeveyn sigara kullanım durumları bir anket ile sorgulanmış. Sigara içme durumları, daha önceden içmiş, aktif içici ve gebelikte içmiş olarak sınıflandırılmış. Çalışmada majör çocukluk çağı kanserleri ile ebeveyn sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış; ancak bulgularının ebeveyn sigara kullanımının hepatoblastom gelişme riskini artırabileceğini gösterdiğini belirtmişler [2]. UKAA'da (IARC) benzer bir şekilde babanın sigara kullanmasının hepatoblastom riskini artırdığını gösteren yeterli kanıt olduğuna ve baba sigara kullanımını çocukluk çağı lösemileriyle ilişkilendirebilecek kısıtlı kanıt olduğu sonucuna varmıştır [13].

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü (*The National Cancer Institutes*) sigara maruziyetini ALL ve nöroblastoma için kısıtlı ya da tutarsız risk faktörü olarak tanımlamaktadır [23] Çalışmamızda kanser alt tiplerinde tek tek değerlendirecek yeterlilikte vaka olmaması nedeniyle kanser olgularımızı

lösemiler, lenfomalar, SSS tümörleri, sarkomlar ve diğer solid tümörler olarak 5 grupta sınıflandırdık. Ayrıca hematolojik maligniteler ve solid tümörler olarak iki ayrı grupta sınıflandırdık. Bu grupları karşılaştırdığımızda hem 5 grubun kendi aralarında hem de hematolojik maligniteler ve solid tümörlerin kendi aralarında anne ve babanın sigara içme durumları açısından bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Belirli tip kanserler için örneklemin küçük olması, çocuğun sigara maruziyetinin hatırlama ve az bildirme biaslarına yatkın anketler üzerinden değerlendirilmesi ve çalışma tasarımına ilişkin birçok etken bu konudaki birçok çalışmanın yöntemsel kısıtlılıklarını oluşturmakta ve bu kısıtlılıklar çocukluk çağı kanserleri ile sigara maruziyeti arasında ilişki kurmayı zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda bu nedenle sigara maruziyetini nesnel bir belirteç olan kotinin ölçümüyle de değerlendirdik. Anket verilerine baktığımızda kanserli çocukların sigara dumanına maruz kalma (ÇTD maruziyeti) oranı (%68,8) kontrol grubundaki çocukların sigara dumanına maruz kalma oranından (%83,8) anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p<0,05$). Çalışmamızda çocukların sigara dumanına maruziyetleri (ÇTD maruziyeti) anket soruları üzerinden dolaylı yoldan saptanmıştır. Çalışmada yer alan çocukların annesinin, babasının, evdeki başka bir bireyin (kardeş, dede, nene vb.) ya da çevresinde sık karşılaştığı başka bir bireyin (arkadaş vb.) sigara içmesi durumlarından en az birinin varlığında çevresel tütün dumanı maruziyetleri var olarak kabul edildi. Birçok çalışma ÇTD maruziyetini 'çocuğun çevresinde içilen sigara' olarak tanımlamaktadır [39]. Amerikan Pediatri Akademisi ise bir kişinin ikinci el ve/veya üçüncü el sigara maruziyetinin olmasını 'istemsiz tütün dumanı maruziyeti' olarak tanımlamıştır [5]. Biz de çalışmamızda kişinin düzenli karşılaştığı kişilerin (ebeveynleri, diğer ev sakinleri, arkadaş vb) sigara içme durumlarını sorgulayarak sigara dumanı maruziyetlerini değerlendirdik. Bu kişilerden birinin sigara içiyor olması, yanında ya da başka yerde içiliyor olmasına bakılmaksızın çocukların ikinci el ya da üçüncü el sigara dumanından birine maruz kalmasına yol açacaktır. Ancak sigara dumanına maruziyetin boyutu, sigara içen sayısı, içilen sigara miktarı, sigara içenlere yakınlık, bulunulan ortamın boyutu ve havalandırma durumu ve maruziyet

süresi gibi bir çok etkene bağlıdır [9]. ÇTD maruziyetinin tanımının bu etmenleri kapsamaması, kontrol grubunda ÇTD maruziyetinin daha yüksek saptanmasının bir sebebi olabilir.

Çalışmaya katılan çocukların sigara dumanına maruziyetleri nesnel yöntem saç kotinin analizi ile değerlendirildiğinde hasta grubundaki çocukların kotinin değeri ortalaması $0,224 \pm 0,088$ ng/mg, kontrol grubundaki çocukların kotinin değeri ortalaması ise $0,136 \pm 0,048$ ng/mg olarak bulundu. Saç kotinin düzeyleri kanserli çocuklarda anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,001$). Florescu ve arkadaşları çocuklarda sigara dumanına maruz kalmış ve kalmamış çocukları ayırmada özgüllük ve duyarlılık açısından en iyi eşik değeri 0,2 ng/mg olarak önermişlerdir [26]. Bu eşik değere göre gruplar arasında sigara dumanı maruziyetine baktığımızda kanser hastası çocukların %59,4'ü, kontrol grubundaki çocukların %14,1'i sigara dumanına maruz kalmış olarak bulundu. Kotinin sonuçlarına göre, kanser hastalarında sigara dumanı maruziyeti anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,001$).

Çalışmamızda kontrol grubundaki anne ve babaların eğitim düzeyi hasta grubundaki anne ve babalardan daha yüksek bulundu ($p < 0,05$). Eğitim düzeyi daha yüksek kontrol grubu ebeveynler sigaranın çocuklar üzerindeki zararlı etkileri konusunda nispeten daha farkında olabilirler. Bu sebeple, ankete kıyasla kotinin sonuçlarının bu grupta daha düşük saptanması, çocuklarını sigara dumanından daha iyi korumuş olabileceklerini düşündürtebilir.

Her iki grupta da kotinin sonuçlarına göre sigara maruziyeti oranları anket verilerine göre düşük saptandı. Daha önce de bahsettiğimiz gibi sigara dumanı maruziyetini etkileyen faktörlerin (süre, ortam, havalandırma vb.) ÇTD maruziyetinin tanımında yer almaması ve sigara dumanı maruziyetinin tanımında yayınlar arası farklılıklar olması bu durumun nedeni olabilir. Bu durum, uluslararası boyutta geçerlilik ve güvenilirliğe sahip, kotinin gibi maruziyet belirteçleriyle korelasyonu yapılmış anketlere ihtiyacı göz önüne sermektedir.

Bu farkın bir başka sebebi de kotinin analizi ile ilişkili olabilir. Nikotinin kotinine metabolizması karaciğerde olmaktadır ve yaş, cinsiyet, ırk gibi

etmenlerden etkilenmektedir. Florescu ve arkadaşları eşik değer belirlemek üzere yaptıkları metaanalizde, nikotin metabolizmaları farklı olabileceği için erişkinleri, gebeleri ve çocukları ayrı olarak değerlendirmişler ve bu gruplar için ayrı eşik değerler belirlemişlerdir. Çocuklarda özgüllük ve duyarlılığın toplam etkisinin en ideal olduğu eşik değeri 0,2 ng/mg olarak bulmuşlardır. Çalıştıkları eşik değer düzeylerinden 0,1 ng/mg daha duyarlı ancak daha az özgüldü ve duyarlılık ve özgüllüğün toplam etkisi 0,2 ng/mg'a göre daha düşüktü [26]. Metaanalizlerinde cinsiyete ve ırka özgü değerler önermemişlerdir. Duyarlılığın daha önemli olduğu durumlarda daha düşük bir eşik değeri baz almak ya da geniş çaplı çalışmalar yaparak ırka özgü eşik değerler belirlemek başka çalışmalarda benzer farkların oluşmasını önleyebilir. Biz çalışmamızda erkek ve kızlar arasında kotinin değerlerini karşılaştırdığımızda her iki cinsiyet arasında bir fark saptamadık.

Saç kotinin sonuçlarına gruplandırılmış tanı gruplarında baktığımızda; lenfoma grubumuzda ikili karşılaştırmalarda lösemiler, sarkomlar ve diğer solid tümörlere göre daha az sigara dumanı maruziyeti olduğu görüldü. Hematolojik maligniteler ile solid tümörler karşılaştırıldığında ise hematolojik malignitelerde sigara dumanı maruziyeti anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0,05$). Erişkin ve çocuklarda yapılmış çalışmalara baktığımızda sigara maruziyetini artmış lösemi ve lenfoma riski ile ilişkilendiren birçok çalışma bulunmaktadır [40-42]. Çalışmamızda hasta grubumuzda ortalama yaş 6,05 (0,04-17,79) ve hastalarımızın %48,1'i 0-4 yaş aralığındaydı. Lenfoma sıklığının adolesan yaş grubunda daha yüksek olması ve 0-4 yaş grubunda daha sık görülen malignite olan lösemilerin çalışmaya katılan her iki merkezde de hematoloji bilim dalları tarafından da takip ediliyor olması, hasta grubumuzda hematolojik malignite oranının daha az olmasına yol açmıştır. Bu durum hematolojik malignite grubunda sigara maruziyetinin daha az saptanmasına neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak 104 kanser tanılı ve 99 kanser tanısı olmayan çocuğun sigara dumanı maruziyetlerini anket ve kotinin düzeyi ile değerlendirdiğimiz bu çalışma, kanserli hastalarda maruziyeti saptamada saç kotinin analizi kullanan ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Bu çalışmayla da görüldüğü üzere sigara dumanı maruziyetinin anket gibi öznel yöntemlerle değerlendirilmesi biaslara

yol açmaktadır. Sa kotinin analizi uygulaması kolay, girişimsel olmayan bir test olması ve kesitsel ve uzun süreli maruziyetleri de göstermesi nedeniyle sigara dumanı maruziyetinin değerlendirmesinde iyi bir testtir. Çocukluk çağı kanserleri üzerinde sigaranın etkilerini değerlendiren çalışmalarda geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış anketlerle beraber sa kotinin analizinin kullanılmasının biasların önüne geçmekte son derece faydalı olacağı kanısındaız.



6. SONUÇLAR

Çocukluk çağı kanser hastalarında antenatal ve postnatal sigara maruziyetini değerlendirmek amacıyla yapılan bu çalışmada; Ocak 2018-Ağustos 2020 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda ve Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda kanser tanısı alan 18 yaşından küçük 104 vaka ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Çocuk Genel Polikliniği'ne başvuran 18 yaşından küçük 99 kontrol değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmada yer alan olguların sigara dumanı maruziyetleri anket ve saç kotinin analizi ile değerlendirilmiştir.

Çalışmanın gerçekleşmesi için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16 Ocak 2020 tarihinde İ1-13-20 karar numarası ile onay alınmıştır.

Çalışma sürecindeki saçtan kotinin ölçümleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarında ELISA yöntemiyle yapılmıştır. Bu çalışmamızda aşağıda yer alan sonuçlar elde edilmiştir.

1. Çalışmamızda yer alan 104 kanser hastasının %45,2'si (n=47) kız %54,8'i (n=57) erkektir. Bu çocukların %48,1'i 0-4 yaş aralığında, %18,3'ü 5-9 yaş aralığında, %18,3'ü 10-14 yaş aralığında ve %15,4'ü 15-19 yaş aralığında olduğu bulundu.
2. Kanser ve kontrol grubunda doğum ağırlıkları ve haftasına göre doğum ağırlıkları açısından fark bulunmadı. Kanser hastalarında preterm doğma oranı daha yüksek bulundu ($p<0,05$).
3. Hasta ve kontrol grubu arasında annenin ve babanın doğumdaki yaşları açısından fark bulunmadı.
4. Kanserli hastaların hem annelerinin hem babalarının öğrenim durumu kontrol hastalarına kıyasla daha düşük bulundu ($p<0,05$).

5. Kanser hastası çocukların ailelerinde kanser tanısı olan birey bulunma oranı (%51) kontrol grubuna (%36,4) göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$).
6. Kanser hastası çocukların kırsal yerde yaşama oranı (%13, n=13) kontrol grubundaki çocuklara (%1'i, n=1) göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$).
7. Kanser hastası çocukların kendilerinden büyük en az bir kardeşe sahip olma oranı (%59,6) kontrol grubundaki çocuklara (%36,7) göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$).
8. Annenin gebelik öncesi, gebelikte ve güncel sigara içme durumları açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark saptanmadı. Ancak hasta grubundaki annelerin %20'sinin kontrol grubundaki annelerin %25,3'ünün gebeliğinde sigara dumanına maruz kaldığı bulundu ($p>0,05$). Bu nedenle benzer çalışmalarda ebeveynlerin sadece sigara içme davranışı değil sigaraya maruz kalıp kalmadıkları da sorgulanmalıdır.
9. Hasta grubundaki babaların gebelik öncesi dönemde ve annenin hastaya gebeliğinde sigara kullanma oranları (%61,7) kontrol grubundaki babalara göre (%75,8) anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,05$). Hasta grubundaki babaların %68,1'inin ($n=64$), kontrol grubundaki babaların %81,8'inin ($n=81$) hayatlarının bir döneminde düzenli sigara kullandıkları saptandı ($p<0,05$). Bu bulgunun kanser hastası babaların 'daha az bildirme' biasının bir sonucu olabileceği düşünüldü.
10. Ankete göre; kanser hastası çocukların sigara dumanı maruziyet oranı (%68,8) kontrol grubundaki çocuklara (%83,8) göre daha düşük bulundu ($p<0,05$). Ancak nesnel yöntem saç kotinin düzeylerini değerlendirdiğimizde kanser hastası çocukların saç kotinin değeri ortalaması ($0,224\pm0,088$ ng/mg) kontrol grubundaki çocuklardan ($0,136\pm0,048$ ng/mg) anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Kanser hastası çocuklarda saç kotinin sonuçlarına göre sigara dumanına maruz kalma oranı (%59.4),

kontrol grubundaki çocuklara (%14.1) göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Sonuç olarak nesnel yöntem ile değerlendirildiğinde kanser hastalarında sigara dumanı maruziyeti daha yüksek saptandı.

11. Lenfoma ve retiküloendotelyal neoplazmlarda, saç kotinin sonuçlarına göre, lösemiler, sarkomlar ve diğer solid tümörlere kıyasla daha az sigara dumanı maruziyeti olduğu bulundu. Hematolojik maligniteler ile solid tümörler karşılaştırıldığında ise hematolojik malignitelerde sigara dumanı maruziyeti daha az saptandı($p<0,05$). Ancak örneklemimizin yaş dağılımı ve büyüklüğü nedensel bir ilişki kurmayı güçleştirmektedir.
12. Çalışmaya katılan kız ($0,175\pm0,084$ ng/mg) ve erkek($0,186\pm0,084$ ng/mg) çocukların saç kotinin değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı.
13. Sonuç olarak bulgularımız, sigaranın çocukluk çağı kanserlerine yol açan faktörler arasında yer alabileceği öngörüsünü desteklemektedir.

ÖZET

Çocukluk çağı kanserleri 0-19 yaş arasında görülen kanser vakaları olarak tanımlanmaktadır. Son 30 yılda dünya genelinde insidansı her yıl %1 oranında artış göstermektedir. Farklı çevresel etkenlere maruziyetin artmasının ve yaşam tarzı değişikliklerinin bu artış eğilimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu çevresel etkenlerden biri de sigaradır. Sigara bilinen 72 adet kanserojenin de olduğu yaklaşık 7000 kimyasal içeren bir karışımdır. Çocuklarda sigara dumanı maruziyetinin ana kaynağı ebeveyn sigara kullanımıdır. Ebeveyn sigara kullanımını çocukluk çağı kanserleri açısından risk faktörü görmek için kuvvetli nedenler vardır. Sigara ilişkili birçok madde fetal kanda, plasentada, emziren annelerin sütünde, bebek idrarlarında ve çocukların dokularında (kan, saç vb.) saptanmıştır; ancak sigara ve çocukluk çağı kanserleri üzerine yapılan birçok çalışma nedensel bir ilişki kuramamaktadır. Maruziyetin saptanmasında yaşanan güçlükler bu durumun nedenlerinden biridir. Sigara dumanı maruziyetini saptamada en sık kullanılan yöntem olan anketler biasa neden olabilmektedir. Sigarada en çok bulunan organik bileşik olan nikotinin ana metaboliti olan kotinin, sigara dumanı maruziyetini gösteren iyi bir biyobelirteçtir. Çocukluk çağı kanser hastalarında antenatal ve postnatal sigara maruziyetini değerlendirmek amacıyla yaptığımız bu çalışmada öznel yöntem anket ve nesnel yöntem saç kotinin analizi birlikte kullanılmıştır. 104 kanser hastası ve 99 sağlıklı çocuğun dahil olduğu çalışmamızda annenin ve babanın gebelik öncesi, gebelikte ve güncel sigara içme durumları ile çocukların sigara dumanı maruziyetleri karşılaştırıldı. Anket verilerine göre annenin gebelik öncesi, gebelikte ve güncel sigara içme durumları ve içtiği sigara miktarı açısından kanser ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Kanser grubundaki babaların gebelik öncesi dönemdeki ve annenin hastaya gebeliğindeki sigara içme oranları kontrol grubundaki babalara göre daha düşük bulundu ($p<0,05$). Bu bulgunun kanser hastası babaların 'daha az bildirme' biasının bir sonucu olabileceği düşünüldü. Çocukların sigara dumanı maruziyetleri anket ile değerlendirildiğinde hasta grubundaki çocukların sigara dumanı maruziyeti kontrol grubundaki

çocuklardan daha düşük bulundu ($p<0,05$). Ancak saç kotinin değerlerine göre maruziyeti değerlendirdiğimizde kanser hastası çocuklarda sigara dumanına maruz kalma oranı (%59,4), kontrol grubundaki çocuklara (%14,1) göre daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Bu bulgularımız, sigaranın çocukluk çağı kanserlerine yol açan faktörler arasında yer alabileceği öngörüsünü desteklemektedir. Bu çalışmada da görüldüğü üzere sigara dumanı maruziyetinin anket gibi öznel yöntemlerle değerlendirilmesi biaslara yol açabilmektedir. Çocukluk çağı kanserleri üzerinde sigaranın etkilerini değerlendiren çalışmalarda, geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış anketlerle beraber saç kotinin analizinin kullanılmasının biasların önüne geçmekte son derece faydalı olacağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Kotinin, Saç, Sigara, Malignite, Çocuk

SUMMARY

Childhood cancer term defines the cancers between 0-19 years age. The incidence of childhood cancers increased by 1 % per year over the last three decades. Life style changes and increased variety of environmental exposures are accused of this trend. One of these environmental factors is cigarette smoking. Cigarette smoke is a mixture of 7000 chemical substances, 72 of which are known carcinogenic. Parental smoking is main source of tobacco smoke exposure of children. There are strong reasons for considering parental smoking behaviour as a risk factor for childhood cancers. Many tobacco related compounds are detected in fetal tissues, breast milk, urine, blood and hair of children of smoking parents. However, it is hard to make causal relationship between parental smoking and childhood cancers. One of the reasons is the difficulty to detect tobacco smoke exposure. Questionnaires, commonly used method to detect tobacco smoke exposure, are prone to biases. Cotinine is the main metabolite of nicotine which is the abundant organic compound in tobacco and a good biomarker to detect tobacco smoke exposure. We used both hair cotinine analysis and questionnaire in our study to get information about antenatal and current tobacco smoke exposures of childhood cancer patients. 104 pediatric cancer patients and 99 healthy children participated our study. Parental smoking behaviours (preconceptional, during pregnancy and current smoking) and environmental tobacco smoke exposures of children are compared. We found no differences between two groups by means of maternal preconceptional smoking, smoking during pregnancy and current smoking behaviours. Paternal preconceptional smoking and smoking during pregnancy rates were significantly low in cancer patients ($p < 0,05$). We thought, social desirability bias of father of cancer patients could be a reason. Environmental tobacco smoke exposures were found statistically low in cancer patients according to questionnaire ($p < 0,05$). However, exposure assessment by hair cotinine analysis revealed that cancer patients are exposed to tobacco smoke more than healthy children ($p < 0,001$).

Our findings support that smoking could be a risk factor for childhood cancers. This study also revealed that questionnaires could cause biases. We suggest that cotinine analysis along with validated questionnaires can be used to prevent biases in studies of tobacco smoke in the etiology of childhood cancers.

Key Words: Cotinine, Hair, Tobacco, Cancer, Childhood



KAYNAKÇA

1. Hecht, S.S., *Research opportunities related to establishing standards for tobacco products under the Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act*. Nicotine Tob Res, 2012. **14**(1): p. 18-28.
2. Pang, D., R. McNally, and J.M. Birch, *Parental smoking and childhood cancer: results from the United Kingdom Childhood Cancer Study*. Br J Cancer, 2003. **88**(3): p. 373-81.
3. Boyacı, H., et al., *Fetustaki sigara dumanı maruziyetinin kord kanı kotinin düzeyi ile değerlendirilmesi*. Toraks Dergisi, 2006. **7**(2): p. 115-119.
4. Thomas, J.L., et al., *Metabolites of a tobacco-specific lung carcinogen in children exposed to secondhand or thirdhand tobacco smoke in their homes*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2011. **20**(6): p. 1213-1221.
5. Farber, H.J., et al., *Protecting Children From Tobacco, Nicotine, and Tobacco Smoke*. Pediatrics, 2015. **136**(5): p. e1439-67.
6. Ergüder, T., et al., *Linking Global Youth Tobacco Survey (GYTS) data to tobacco control policy in Turkey-2003 and 2009*. Central European Journal of Public Health, 2012. **20**(1): p. 87-91.
7. Talhout, R., et al., *Hazardous compounds in tobacco smoke*. Int J Environ Res Public Health, 2011. **8**(2): p. 613-28.
8. Leon, M.E., et al., *European Code against Cancer, 4th Edition: Tobacco and cancer*. Cancer Epidemiology, 2015. **39**: p. S20-S33.
9. Benowitz, N.L., *Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure*. Epidemiol Rev, 1996. **18**(2): p. 188-204.
10. Steward, B. and C.P. Wild, *World cancer report 2014*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014: p. 69-75.
11. Steliarova-Foucher, E., et al., *International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study*. The Lancet Oncology, 2017. **18**(6): p. 719-731.
12. Kaatsch, P., *Epidemiology of childhood cancer*. Cancer treatment reviews, 2010. **36**(4): p. 277-285.
13. Ward, E., et al., *Childhood and adolescent cancer statistics, 2014*. CA: a cancer journal for clinicians, 2014. **64**(2): p. 83-103.
14. Kebudi, R., *Pediatric oncology in Turkey*. Journal of pediatric hematology/oncology, 2012. **34**: p. S12-S14.
15. Gheorghe, A., et al., *Economics of Pediatric Cancer in Four Eastern Mediterranean Countries: A Comparative Assessment*. JCO Glob Oncol, 2020. **6**: p. 1155-1170.
16. Kutluk, M.T. and A. Yeşilipek, *Pediatric cancer registry in Turkey 2009-2019 (TPOG & TPHD)*. Journal of Clinical Oncology, 2020. **38**(15_suppl): p. e22513-e22513.
17. Steliarova-Foucher, E., et al., *International Classification of Childhood Cancer, third edition*. Cancer, 2005. **103**(7): p. 1457-67.
18. Tikellis, G., et al., *The International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C): A research platform of prospective cohorts for studying the aetiology of childhood cancers*. Paediatric and perinatal epidemiology, 2018. **32**(6): p. 568-583.
19. Ramírez, N., et al., *Exposure to nitrosamines in thirdhand tobacco smoke increases cancer risk in non-smokers*. Environ Int, 2014. **71**: p. 139-47.
20. Ortega-García, J.A., et al., *Transgenerational tobacco smoke exposure and childhood cancer: an observational study*. J Paediatr Child Health, 2010. **46**(6): p. 291-5.

21. Smoke, T. and I. Smoking, *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. IARC, Lyon, 2004: p. 1284-1292.
22. Chunxia, D., et al., *Tobacco smoke exposure and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia: A meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2019. **98**(28): p. e16454.
23. Reis, L., et al., *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program, 1999.
24. Milne, E., et al., *Parental smoking and risk of childhood brain tumors*. *International journal of cancer*, 2013. **133**(1): p. 253-259.
25. Hukkanen, J., P. Jacob, and N.L. Benowitz, *Metabolism and disposition kinetics of nicotine*. *Pharmacological reviews*, 2005. **57**(1): p. 79-115.
26. Florescu, A., et al., *Reference values for hair cotinine as a biomarker of active and passive smoking in women of reproductive age, pregnant women, children, and neonates: systematic review and meta-analysis*. *Ther Drug Monit*, 2007. **29**(4): p. 437-46.
27. Gunay, F., et al., *Evaluation of hair cotinine and toxic metal levels in children who were exposed to tobacco smoke*. *Pediatr Pulmonol*, 2020. **55**(4): p. 1012-1019.
28. Spector, L.G., N. Pankratz, and E.L. Marcotte, *Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer*. *Pediatr Clin North Am*, 2015. **62**(1): p. 11-25.
29. Johnson, K.J., et al., *Parental age and risk of childhood cancer: a pooled analysis*. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 2009. **20**(4): p. 475-483.
30. Pisani, P., S. Parodi, and C. Magnani, *Le cause ed i fattori di rischio delle neoplasie pediatriche*. *Epidemiol Prev*, 2013. **37**(Suppl 1): p. 234-250.
31. Botto, L.D., et al., *Cancer risk in children and adolescents with birth defects: a population-based cohort study*. *PLoS One*, 2013. **8**(7): p. e69077.
32. Wang, H. and T.L. Diepgen, *Atopic dermatitis and cancer risk*. *Br J Dermatol*, 2006. **154**(2): p. 205-10.
33. Bunin, G.R., *Nongenetic causes of childhood cancers: evidence from international variation, time trends, and risk factor studies*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2004. **199**(2): p. 91-103.
34. Kessous, R., T. Wainstock, and E. Sheiner, *Smoking during pregnancy as a possible risk factor for pediatric neoplasms in the offspring: A population-based cohort study*. *Addictive Behaviors*, 2019. **90**: p. 349-353.
35. Auger, N., et al., *Maternal use of illicit drugs, tobacco or alcohol and the risk of childhood cancer before 6 years of age*. *Drug and alcohol dependence*, 2019. **200**: p. 133-138.
36. Momen, N.C., et al., *Exposure to maternal smoking during pregnancy and risk of childhood cancer: a study using the Danish national registers*. *Cancer Causes & Control*, 2016. **27**(3): p. 341-349.
37. Edraki, M. and M. Rambod, *Parental smoking and risk of childhood cancer: hospital-based case-control study in Shiraz*. *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal*, 17 (4), 303-308, 2011, 2011.
38. McKinney, P., et al., *Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood cancer*. *The Lancet*, 1986. **328**(8505): p. 519-520.
39. Gehrman, C.A. and M.F. Hovell, *Protecting children from environmental tobacco smoke (ETS) exposure: a critical review*. *Nicotine & Tobacco Research*, 2003. **5**(3): p. 289-301.

40. Hjalgrim, H., et al., *Cigarette smoking and risk of Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007. **16**(8): p. 1561-6.
41. Kamper-Jørgensen, M., et al., *Cigarette smoking and risk of Hodgkin lymphoma and its subtypes: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph)*. *Ann Oncol*, 2013. **24**(9): p. 2245-55.
42. Amitay, E.L., G. Dubnov Raz, and L. Keinan-Boker, *Breastfeeding, Other Early Life Exposures and Childhood Leukemia and Lymphoma*. *Nutr Cancer*, 2016. **68**(6): p. 968-77.

