



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA LÖSEMİ GELİŞİMİNDE
ETKİLİ FAKTÖRLER

Dr. Bergen YAVUZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2021



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA LÖSEMİ GELİŞİMİNDE
ETKİLİ FAKTÖRLER**

Dr. Bergen YAVUZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Melike SEZGİN EVİM

BURSA-2021

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	iii
KISALTMALAR	v
GİRİŞ	1
GEREÇ VE YÖNTEM	11
BULGULAR.....	14
TARTIŞMA VE SONUÇ	49
KAYNAKLAR	61
EKLER.....	65
TEŞEKKÜR.....	68
ÖZGEÇMİŞ.....	69

ÖZET

Çocukluk çağında en sık karşılaşılan malignite akut lösemilerdir. Lösemilerin gelişiminde hastaların içinde bulunduğu kalıtsal ve çevresel etmenlerin rolü olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda tedavi almış 307 hasta (256 akut lenfoblastik lösemi ve 51 akut miyeloid lösemi) ile 310 lösemi polikliniği hariç diğer polikliniklerde kontrole gelen çocukların anne ve/veya babalarıyla yapılan 15-20 dakikalık görüşmelerde vakaların kişisel, ailesel ve çevresel etmenleri sorgulanarak yapılmıştır. Bu çalışmada lösemi gelişiminde etkili olabilecek faktörleri değerlendirmek amaçlanmıştır.

Doğum yeri, tanı yaşı, cinsiyeti, anne ve babanın eğitim durumu, sigara içip-içmedikleri, meslekleri, akraba olup-olmadığı, hastanın doğduğu yıldaki yaşları, annenin gebelik dönemine ait ayrıntılı öyküsü, gebe kalma şekli, önceki gebelikleri, hastanın doğum zamanı, şekli, sorun olup-olmadığı, doğum boy ve kilosu, anne sütü alımı, geçirilen hastalıklar, tomografi çekimi yapılıp-yapılmadığı, sosyoekonomik bilgiler, evin yakın çevresinde santral, enerji hattı veya fabrika bulunup-bulunmadığı, ailede kanser yada kronik hastalık olup-olmadığı görüşmelerde sorgulanmıştır.

Lösemi gözlenmesi riski doğum yeri ilçe olanlarda 5.85 kat, erkek çocuklarda 2.58 kat, normal doğum kilosunda olanlarda doğum ağırlığı gebelik yaşına göre az (SGA) olanlara göre 4.06 kat, doğum ağırlığı gebelik yaşına göre fazla olanlarda SGA olanlara göre 10.36 kat, babası iş yerinde kimyasala maruz kalan çocuklarda 16.74 kat, yüksek gerilim hattına yakın bir evde yaşayan ailelerin çocuklarında ise 12.03 kat fazla olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada; doğum yeri, cinsiyet, doğum kilosu, babanın mesleği, eve yakın bölgede yüksek gerilim hattı bulunmasının lösemi gelişim riski ile ilişkisini saptadık.

Anahtar Kelimeler: Akut lösemiler, çocukluk çağı, etiyoloji

SUMMARY

Risk Factors Related to The Development of Childhood Leukemia

Acute leukemias are the most common childhood malignancies. Hereditary and environmental factors may play a role in the development of leukemias.

This study includes 307 patients (206 acute lymphoblastic leukemia and 51 acute myeloid leukemia) who received treatment in Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology, and 310 patients who came for control in other polyclinics. They were evaluated with 15-20 minutes of parent interviews. The personal, familial, and environmental factors of the cases were questioned, and we aimed to evaluate the factors that could be associated with the development of leukemia.

Place of birth, age of diagnosis, gender, educational status of the mother and father, smoking habits, their profession, consanguineous marriage, the age of parents when the patient was born, the detailed history of the mother's pregnancy period, the way of conception, previous pregnancies, time of birth, type of childbirth, problem during delivery, birth height and weight, breastfeeding period, diseases, CT scan during pregnancy, socioeconomic status, presence high voltage line, power plant or factory near the patients' house, presence cancer or chronic disease in the family obtained from the interviews.

The risk of leukemia is 5.85 times higher in whose place of birth is in the county, 2.58 times higher in boys, 4.06 times higher in those with an average birth weight than those with small gestational age(SGA), 10.36 times higher in those with large gestational age than those with SGA, 16.74 times higher in whose parents exposed chemicals and 12.03 times higher in those living in a house which is closed to the high voltage line.

As a result of this study, we determined the relationship between the risk of developing leukemia with birthplace, gender, birth weight, the father's occupation, presence of a high voltage line close to home.

Key Words: Acute leukemia, childhood, etiology

KISALTMALAR

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

Ark.: Arkadaşları

AML: Akut Miyeloid Lösemi

CD: Cluster of Differentiation

FAB: French-American-British

LGA: Large for Gestational Age (doğum ağırlığı gebelik yaşına göre fazla)

SGA: Small for Gestational Age (doğum ağırlığı gebelik yaşına göre az)

SSS: Santral Sinir Sistemi

OR: Odds Ratio

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

GİRİŞ

Genel bilgiler

1.Tanım ve Tarihçe

Lösemi, kelime anlamı olarak kanda beyazlaşma demektir. Lösemiler, kemik iliğindeki öncü hücrelerin düzensiz ve kontrolsüz klonal çoğalması sonucu kemik iliğini, periferik kanı ve diğer organları istila ederek normal kan hücrelerinin oluşmasını engelleyen bir hastalık grubudur (1). Lösemi belirti ve bulgularından Hipokrat'ın bile bahsettiği bilinmektedir. 17. yüzyılda Malpighi'nin mikroskop ile kan hücrelerini keşfetmesi hematoloji tarihinde önemli bir noktadır. Lösemi bulgularının ilk detaylı tanımı 1827 yılında Velpau tarafından yapılmıştır. 1847'de Virchow "leukemia" kelimesi ile hastalığın ismini belirlemiştir. 1889'da ilk "acute leukaemie" tanımını kullanan Ebstein olmuştur. Lösemiye bilinmeyen bir hastalık olarak tanımlayan ilk kişi Alfred François Donné'dir. John Hughes Bennett ise lösemiye tarifleyen ve bununla ilgili ilk bilimsel makaleyi 1945'te Edinburg Medical and Surgical Journal'da yayınlayan kişidir (2,3).

2.Sınıflama

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) için French-American-British (FAB) sınıflaması oluşturulmuştur ve morfolojik görünüme dayalı olarak ALL L1, L2, L3 olmak üzere üç ana sınıfa ayrılmıştır. Günümüzde ise akut lösemi sınıflandırması sitogenetik ile lenfosit yüzey ve sitoplazmasında bulunan Cluster of Differentiation (CD) antijenlerinin flowsitometrik incelemelerine göre yapılmaktadır. World Health Organization (WHO) sınıflamasına göre ALL; B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, T-lenfoblastik lösemi/lenfoma olmak üzere iki

ana gruba ayrılmaktadır. WHO sitogenetik ve moleküler genetik incelemeler ile akut lösemileri alt gruplara ayrılmaktadır. Bazı nadir lösemiler ise morfolojik, sitokimyasal ve immunfenotipik olarak hem lenfoid hem de miyeloid serinin özelliklerini birlikte içerir. Bu grup ise mixed akut lösemi ya da hibrid akut lösemi olarak sınıflandırılmıştır (4,5).

Akut miyeloid lösemi (AML) sınıflamasında, 2002 yılında FAB sınıflamasının yerini WHO sınıflaması almıştır (6). 2016 yılında WHO sınıflamasında güncellemeler yapılmıştır ve WHO sınıflamasına göre tanı koymak için kemik iliğinde blast oranı %30'dan %20'ye düşürülmüştür. Bu sınıflamaya göre AML; karakteristik genetik anormallikler ile ilişkili AML, gen mutasyonları ile ilişkili AML, myelodisplazik değişiklikler ile ilişkili AML, sınıflandırılmayan ve belirsiz serinin akut lösemisi olarak gruplara ayrılmıştır (5).

3.Epidemiyoloji

Çocukluk çağında karşılaşılan en sık malignite akut lösemilerdir (7). Lösemiler çocukluk çağındaki malignitelerin %30'unu oluşturur. Çocukluk çağında görülen lösemilerin %25-30'unu AML oluştururken %75'ini ALL, küçük bir kısmını da juvenil miyelomonositik lösemi ve kronik miyeloid lösemi oluşturur. Güncel tedavilerle ALL'de hastaların sağ kalım oranı %80-90'na ulaşmaktadır (8,9). AML'de ise bu sağ kalım oranı %60-65 civarındadır (10). Türkiye'de ALL sıklığı yaklaşık olarak 1.4/100000 civarındadır (11). Lösemilerde yüksek sağ kalım oranlarının olması, lösemiler üzerine yapılan çalışmaların önemini artırmaktadır.

Akut lenfoblastik lösemi 2-6 yaş arasında pik yapar. Akut miyeloid lösemi ise, 0-2 yaş ve adolesan dönem olmak üzere iki dönemde pik yapar. ALL'de erkek/kız oranı 1.2-1.4 arasındadır ve bu fark pubertal dönemde artarak 2'ye yaklaşır (11). Akut miyeloid lösemide ise kız ya da erkek baskınlığı yoktur (12).

4. Etiyoloji

Lösemilerin etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Fakat genetik ve birçok çevresel faktörün birlikte etkisinin olduğu düşünülmektedir (12). Tedavilerdeki ilerlemelere rağmen Amerikan Birleşik Devletleri'nde 1975-2012 yılları arasında lösemilerin yıllık insidansı %0,7 artmıştır (13). Bu durum hastalığın ortaya çıkmasında genetik faktörlerin yanı sıra kolaylaştırıcı çevresel etmenlerin varlığı düşüncesine yol açmıştır. Bu nedenle lösemiye yatkınlık yapabilecek ya da hastalık riskini azaltmaya yönelik faktörler üzerinde birçok araştırma yapılmaktadır.

4.1. Genetik hastalıklar

Bazı genetik hastalıklarda lösemiye yatkınlık bildirilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda sitogenetik kusurlarla ilişkili genetik hastalıklarda lösemi gelişim riski artarken, immunolojik defektlerin olduğu genetik hastalıklarda ise daha çok lenfoma riskinde artış olduğu görülmüştür (14). Birçok genetik sendromda çocukluk çağında akut lösemi gelişim riskinde artış bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda Down sendromu, Bloom sendromu, nörofibromatozis tip-1, Schwachman sendromu, diskerotozis konjenita ve ataksi telenjektazide hem ALL hem de AML risk artışı olduğu görülmüştür. Kostman sendromu, Patau sendromu, Klinefelter sendromu ve Fanconi aplastik anemisinde AML riskinin artmış olduğu görülmüştür. Ayrıca ailesel monosomi 7'de 20 yaşından önce AML gelişimi riskini artırmaktadır. Birçok çalışmada ailede bulunan malign ve benign hastalıklar ile lösemi gelişimi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Fakat çok anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (12,15-17).

4.2. Radyasyon

İyonize radyasyon gibi çevresel etkenlerin lösemiye yol açtığı bilinmektedir. Bu durum yaşanan çevrenin lösemi gelişimine etkisi olduğunu göstermektedir. İyonize radyasyon, doğum öncesi röntgen çekimi ve babanın prekonsepsiyonel radyasyona maruz kalmasının çocukluk çağı lösemisi için risk artışı yapabildiği gözlenmiştir. İkinci Dünya Savaşı'nda atom bombası kullanılması ve bu bölgelerde lösemi sıklığında artış, radyasyonun lösemi gelişiminde etkili bir faktör olduğu düşüncesi desteklemiştir (11,12,18).

İntrauterin radyasyonun lösemi gelişim riskini artırdığı bilinmesinden dolayı gebelikte röntgen çekiminin azalması ve alınan dozların daha az olmasından dolayı radyasyonun lösemi gelişimine olan etkisi daha göz ardı edilebilir boyutlara inmiş ve yapılan dokuz çalışmanın özetlendiği bir derlemede anlamlı bir fark görülmemiştir (16). Yüksek enerji hattının da DNA zincirinde hasara yol açabileceği düşünülmektedir (19).

4.3. Kimyasal maddeler ve pestisitler

Bazı kimyasal maddeler ve çevresel kirleticilerin lösemiye yol açtığı bilinmektedir. Akut lenfoblastik lösemide, erken yaştaki pikin endüstriyelleşmedeki artışla beraber hızlanan çevresel kirlenme ile bir ilişkisinin olduğu düşünülmektedir. Kimyasal bir maddeye veya benzen gibi bir organik solvante maruz kalmanın çocukluk çağı lösemisi için risk artışı yapabildiği gösterilmiştir (11,12,15,18). Alkilleyici ajan ve topoizomeraz II inhibitörleri gibi kemoterapötik ajanların sekonder AML riskini artırdığı görülmüştür (15). Pestisitlere maruz kalmanın hem ALL hem de AML riskinde artışa neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (20-24). Karalaxi ve ark.'nın (25) yaptığı bir çalışmada gebelik döneminde babanın pestisite maruz kalması ile ALL riskinde artış gözlenirken, gebelik sürecinde annenin pestisit maruziyeti AML riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur.

4.4. Yaşanılan yer

Bazı çalışmalarda kırsal kesimde yaşayanlarda lösemi riskinin fazla olduğu görülmüştür. Bu durumun olası pestisit maruziyetinin lösemi riskini arttırmasıyla bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir (26).

4.5. Sigara

Gebelikte sigara kullanımı ve lösemi gelişme riski üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bazıları lösemi gelişim riskini artırdığını gösterirken bazı çalışmalarda ise risk artışı yaratmadığı gösterilmiştir. Kuzey Amerika ve Fransa'da yapılan çalışmada babaların prekonsepsiyonel, gebelik sırasında ve doğum sonrası sigara içiminin çocukluk çağı lösemi riskinde artış yaptığı görülmüştür (12). Belson ve ark.'nın (28) 2007'de yaptığı bir çalışmada da sigaranın lösemi riskini arttırmadığı görülmüştür. Bununda ailelerin yanlılığı ya da gebelik kayıpları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Prospektif olarak yapılan bir çalışmada günde 10 adet veya daha fazla sigara içen annelerin çocuklarında lösemi riskinin arttığı bildirilmiştir. Fakat babanın sigara içimi ile ilgili bir bağlantı saptanmamıştır (16).

4.6. Enfeksiyon

Geçirilen enfeksiyonlara karşı immün sistemin verdiği yanıtın lösemi gelişimine etkili olabileceği varsayılmaktadır. Geçirilen enfeksiyona nadir bir yanıt olarak ya da modernleşme ile görece daha az enfeksiyon geçirme ve ilerleyen yaşla birlikte geçirilen enfeksiyonlara bağışıklık sisteminin anormal yanıt vermesinin rol oynadığı düşünülmektedir (28). Ayrıca RNA viruslarının deney hayvanlarında lösemi dahil olmak üzere birçok maligniteye neden olduğu görülmüştür fakat bu durum insanlar için net değildir (15). Yapılan bir kohort çalışmasında ALL'nin yaygın bir enfeksiyona nadir bir yanıt olarak ortaya çıkabileceği, geç dönemde enfeksiyon geçirmenin ve bebeklikte immünolojik izolasyonun riski arttırabileceği öne sürülmüştür (29).

4.7. Cinsiyet

Erkek çocuklarda ALL'nin görülme oranı daha yüksektir (12,29). İnfant dönemde ise kız oranı biraz daha baskındır. Akut miyeloid lösemide ise kız ya da erkek baskınlığı yoktur (12).

4.8. Etnik köken

Siyahi ve beyaz çocuklar karşılaştırıldığında, beyazlarda ALL ve AML insidansı daha fazla bulunmuştur. Akut promiyelostik lösemi insidansı İspanyol asıllı Amerikalı olan çocuklarda daha fazla görülmektedir. Bu durum lösemi gelişimi ile etnik köken arasında bir ilişkinin olduğunu düşündürmektedir. Amerika'da (beyaz çocuklarda), Almanya, Avusturalya ve Kosta Rika'ya göre ALL daha fazla görülmektedir ve bu da yaşanan bölge ile lösemi arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (12).

4.9. Ebeveyn yaşı

İleri ebeveyn yaşı çocukluk çağı kanser riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Çocukluk çağında karşılaşılan en sık malignite lösemi olması nedeniyle ileri ebeveyn yaşı ile lösemi gelişimi arasında pozitif bir ilişki kurulmuştur (30). Büyük Britanya, İsveç ve Amerika'da yapılan üç büyük çalışmada anne yaşı ile ALL riskinde artış olduğu bu ilişkinin AML için daha

zayıf olduğu bildirilmiştir (12). 35 yaş ve üstü anneler ile 30 yaş altı annelerin çocukları karşılaştırıldığında ileri anne yaşının AML için bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Ayrıca yapılan birçok çalışmanın birleştirildiği bir derlemede ileri baba yaşının da AML ile ilişkili olduğu görülmüş fakat 200'den çok vakanın dahil edildiği daha büyük çalışmalarda anlamlı bir farklılık görülmemiştir (16).

4.10. Ebeveyn eğitim durumu

Düşük anne eğitimi ile AML riskinde artış bildirilmiştir (23). Yüksek anne eğitimi ile zararlı olabilecek çevresel etmenlerden uzak durma bilincinin arttığı ve bu yolla lösemi riskinin azaldığı düşünülmüştür (31). Fakat bunların aksine başka çalışmalarda yüksek anne ve baba eğitim düzeyi ile lösemi riskinde artış olduğu bildirilmiştir (22,32).

4.11. Ekonomik durumu

Ailelerin gelir durumunun incelendiği çalışmaların çoğunda yüksek ekonomik düzey ile lösemi arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (33). Fakat yapılan bir çalışmada bunların aksine lösemi gelişim riskinin düşük ekonomik düzeyi olan hastalarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (34).

4.12. Beslenme

İki çalışmada annenin topoizomeras II inhibitörü içeren fasulye, taze sebze, konserve sebze, meyve, soya, düzenli kahve, siyah çay, yeşil çay, kakao ve şarap gibi besinleri fazla tüketmesi ile infant AML riski arasında olası bir ilişki gözlenmiştir (16).

4.13. Doğurganlık tedavileri

Gebe kalma gücü ve infertilite tedavilerinin lösemi riski ile bağlantısı bulunmamıştır (24,35). Fakat bir çalışmada hormonal gebelik tedavilerinin lösemi riskinde artış yapabileceği bildirilmiştir (28).

4.14. Annenin gebelik kayıpları

Yapılan meta-analizlerde annenin önceki gebeliklerinde fetal kayıp öyküsü ile AML arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (16,36).

4.15. Gebelikte geçirilen enfeksiyonlar

Annenin idrar yolu enfeksiyonu ve alt genital sistem enfeksiyonu geçirmesinin lösemi gelişimi ile bir ilişkisi bulunmamıştır. Gebelikte geçirilen viral enfeksiyonların AML riskinde artış yapmadığı görülmüştür. Fakat bir

çalışmada vajinal enfeksiyon nedeniyle metranidazol kullanan annelerin bebeklerinde AML için risk artışı ile ilgili bir bağlantılı bulunmuştur (16).

4.16. Gebelikte folik asid kullanımı

Gebelik sürecinde folik asid kullanımı lösemi riskini azaltmaktadır (13,28,30). Fakat yapılan bir çalışmada ise bunların aksine folik asid kullanımının lösemi riskini artırabildiği bulunmuştur (24).

4.17. Doğum şekli

Bazı çalışmalarda, sezeryan ile doğumun vaginal yol ile doğuma göre lösemi riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (22,25,37). Vajinal yol ile doğum sonrası bebekteki kan kortizol seviyesinin daha yüksek olması ve bunun da lösemik ve prelösemik hücreleri yok etmesi yoluyla olduğu düşünülmektedir. Ayrıca vaginal yol ile doğum bağışıklık sisteminin önemli bir parçasını oluşturan barsak mikrobiyotasının oluşumunu sağladığı ve daha erken emzirmenin de bunu desteklediği düşünülmektedir (37).

4.18. Doğum sırası

Yüzden fazla hastanın dahil edildiği üç çalışmada, artan doğum sırası ile AML riskinde artış bildirilmiştir. Bunda artan doğum sırası ile anne yaşının da artmasının etkisi olabileceği düşünülmüştür (16). Bir kohort çalışmasında doğum sırası arttıkça ALL riskinin azaldığı bunun da büyük çocukların daha sonra doğan kardeşlerin erken dönemde enfeksiyöz ajanlara maruz kalmasını sağlaması ve immünolojik izolasyonun oluşmasını engellemesinden dolayı olduğu düşünülmüştür (29).

4.19. Doğum kilosuna

Dokuz çalışmayı içeren bir meta-analize göre hem yüksek hem de düşük doğum ağırlığının AML riskini artırdığı görülmüştür (16). Bir kohort çalışmasında da lösemi gelişimi ile yüksek doğum ağırlığı arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir. Bu çalışmada erkek çocukların doğum kilosunun kız çocuklardan ortalama 120 gram daha yüksek bulunmuştur. Fakat kilo artış oranı ve lösemi riskindeki artış benzer olarak bulunmamıştır (29).

4.20. Anne sütü

Altı ay ve daha uzun süre emzirmenin AML üzerine koruyucu bir etkisinin olduğu görülmüştür (16). Anne sütünün erken çocukluk döneminde

enfeksiyon geçirme riskini azaltarak lösemi riskini azalttığı düşünülmüştür (28). Yine yapılan başka bir çalışmada anne sütü alınının lösemi gelişimini %10-20 azalttığı görülmüştür (24).

4.21. Ailede malignite yks

Birçok çalışmada ailedeki malignite yüküyle lösemi gelişimi arasındaki ilişki incelenmiştir. Solid tümörlerden özellikle gastrointestinal sistem tümörleri ve melanom ile bir ilişki tespit edilmiştir. Ailede hematolojik malignitelerin bulunması riski daha fazla artırdığı tespit edilmiştir (38). Bazı çalışmalarda ise ailedeki malignite yükü ile lösemi arasında zayıf bir ilişki görülmüştür (39). Bir çalışmada da ailede birinci derece akrabalarında malignite olması ile lösemi arasında bir ilişki bulunmuştur (40).

5. Klinik Belirtiler ve Bulgular

Löseminin semptomları, lösemi tipine ve tutulum yerine göre farklılık gösterir. Bulgular lösemik hücrelerin kemik iliğini infiltre etme derecelerine, ekstramedüller tutulum yeri ve derecesine göre farklılık gösterir. Ateş, abuk yorulma, çarpıntı, sık veya şiddetli enfeksiyon, istemsiz kilo kaybı, iştahsızlık, lenf bezlerinde büyüme, karaciğer ve dalakta büyüme, kolay kanama veya morarama, tekrarlayan burun kanamaları, ciltte peteşiler, özellikle geceleri terleme, kemik ağrısı veya hassasiyet, santral sinir sistemi (SSS) tutulumu olanlarda baş ağrısı ve sabah olan kusmalar, testis tutulumu olan hastalarda ağrısız testiste büyüme genel lösemi yakınmaları olarak karşımıza çıkar (11,18,41).

6. Laboratuvar Bulguları

Akut lösemilerin birçok spesifik ve nonspesifik laboratuvar bulgusu olmaktadır. Lösemi düşünülen hastaların ileri laboratuvar tetkikleri ile değerlendirilmeleri gerekir. Hastaların periferik kan sayımlarında anemi, ntropeni, lökopeni, lenfositoz, trombositopeni olabilir. Periferik kan yaymasında ve kemik iliği yaymasında blastik hücreler görülebilir.

Normokrom normositer özellikte olan anemi en sık ve en erken bulgudur (11,42). Akut lenfoblastik lösemi tanısı koyabilmek için kemik iliğinde %25'ten fazla blast sayısının olması gerekmektedir. Lösemide hücre yapım ve yıkımının hızlı olmasına bağlı olarak hiperürisemi, hiperpotasemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hipomagnezemi gelişebilir (18).

Tanı aşamasında ise hastalara akım sitometri ile immunfenotiplendirme yapılır. Prognostik öneme sahip olması nedeniyle hastalarda genetik incelemelerde yapılmaktadır. Tanı sırasında çekilen göğüs grafisi mediastinel tutulum açısından önemlidir. Hastalığın yaygınlığı ve ekstramedüller tutulum açısından testis ve batin ultrasonografi ile değerlendirilmeleri gerekmektedir. Santral sinir sistemi tutulumu açısından da hastaların muhakkak beyin omurilik sıvısı incelemeleri yapılmalıdır. Ayrıca ekstramedüller tutulum açısından hastaların göz dibi muayenesi ve kranial sinir tutulum bulguları araştırılmalıdır (11).

7. Prognostik Faktörler

Hastaların prognostik faktörleri üç ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar; hastaya ait faktörler, hastalık ilişkili faktörler ve tedaviye yanıtın oluşmaktadır. Prognostik faktörlerin önemi tedavi yoğunluğu belirlemede yol gösterici olmalarıdır (43).

ALL'de 1 yaş altı ve 10 yaş üstü kötü prognoz ile ilişkilidir. Hiperdiploidi ve t(12;21) 1-10 yaş arasında sık görülmesi bu yaş grubundaki iyi prognoz ile ilişkilidir. Tanı anındaki lökosit sayısı 50.000/ μ L'den fazla olması kötü prognostik faktördür. İlk daha önceki protokollerde risk faktörleri arasında sayılmaktayken modern tedavi yöntemleri ile risk faktörü olmaktan çıkmıştır. Fakat ilaçların vücuttan atılımını ve toksisiteyi etkilemektedir. Tanı anında SSS tutulumu olması ya da testis tutulumu olması kötü prognostik faktörüdür. SSS ve testis dışındaki ekstramedüller tutulumların prognoza etkisi yoktur. Tedavi öncesi yapılan bu değerlendirmeler tedavinin yoğunluğunu belirlemede etkilidir. Ancak günümüzde indüksiyon kemoterapisine verilen yanıtın hızlı olması en önemli prognostik faktördür

(43). AML'de tanı anındaki sitogenetik değerlendirme prognozda en önemli faktördür. Yapılan bir çok çalışmada CEBPA, t(8:21) ve inv(16) iyi prognoz ile, monozomi 7, monozomi 5 ve del(5q) kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. FLT3 geninde internal duplikasyon yüksek relaps riski taşımaktadır (43).

8. Tedavi

Çocukluk çağı lösemileri kemosenitif malignitelerdir. 1947'de çocukluk çağı lösemilerinde tanı sonrası yaşam süresi ortalama iki aydı. Lösemi geliştirilen farelerde 6-merkaptopürin, metotreksat ve kortikosteroidler gibi ajanlar 1950'lerde kullanılmaya başlandı. Bunun ile ilgili ilk kontrollü çalışma Frei ve ark. tarafından başlangıçta tek ajanla daha sonra ise kombinasyon tedavisi şeklinde denendi. Tedaviye 1960-1970'li yıllarda ise antrasiklinler (doksorubisin, daunorubisin), L-asparaginaz ve epipodofilotoksinler (etoposid ve teniposid) eklendi (9,44,45).

Günümüzde uygulanan rejimlerle çocukluk çağında görülen ALL'de hastaların %95'ten fazlası remisyona girmekte ve hastaların %80-90'ında uzun dönem olaysız sağ kalım sağlanmaktadır. AML de ise son 40 yıl içinde sağ kalım oranı %10'dan %50'ye kadar yükselmiştir (9,44,45). Tüm bu gelişmeler sitogenetik özelliklere göre ve minimal kalıntı hastalık varlığına göre hastaları risk gruplarına ayırarak kompleks kemoterapi protokollerinin uygulanması ve gerekli olan hastalara hemopoetik kök hücre nakli yapılması ile sağlamıştır (45).

Tedavi ALL'de temel olarak remisyon indüksiyonu, konsolidasyon ve idame tedavi olmak üzere gruplandırılır. Remisyon indüksiyonunda amaç klinik ve hematolojik remisyon sağlanmasıdır. Bu aşamada lösemik hücre yükünün %99'dan fazlasını ortadan kaldırmak amaçlanır. Hematolojik remisyon için kemik iliğinde blast sayısı %5 veya daha az olması ve periferik kanda lösemik hücrelerin kaybolması istenir. Günümüzde remisyon indüksiyonunda prednison, vinkristin, ve L-asparaginaz ya da antrasiklin kullanılır. Dört ya da daha fazla ilaç içeren kompleks rejimlerin uygulanmasındaki amaç ilaç dirençli lösemi klonlarının daha hızlı ve etkili

yıkımını sağlamaktır. Fakat bu yoğun rejimleri uzun vadede sağ kalım oranı artırsada kısa vadede morbidite artışına neden olmaktadır. Bu nedenle tedavide dikkatli olunmalıdır. Konsolidasyon tedavisinde ise amaç toplam hastalık yükünü ve nüks riskinin azaltmaktır. Bu fazda lösemik hücrelerin yok edilmesi için sürekli ya da aralıklı olarak düşük doz kemoterapi verilir. Daha sonra ise hastalar idame fazına geçerler. Bu fazda hastalar haftalık düşük doz oral 6-merkaptopürin ve metotreksat tedavisi alırlar. Fakat oral alınan bu ilaçların biyoyararlanımı değişkenlik göstermektedir. Bu durumun nüks riskiyle bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. 6-merkaptopürin'in akşam yemek ve süt tüketiminden ayrı bir vakitte akşam verilmesi biyoyararlanımını artırmaktadır. Toplam tedavi süreci yaklaşık 2 yıl kadar sürmektedir. (44,45).

Tedavi AML'de temel olarak antrasiklin, sitarabin ve etoposid ve 6-thioguanin ile yapılmaktadır. Bu ilaçlar bloklar halinde yüksek dozlar şeklinde uygulanmaktadır. Tanı zamanında lökosit sayısı $50.000/mm^3$ üzerindeyse veya belirgin organomegali varsa sitoredüksiyon için 6-tioguanin ve sitarabin ile ön tedavi verilebilir. Hiperlökositoz durumunda klinik gereklilik halinde lökoferez yapılabilir. Eğer tanı zamanında SSS tutulumu varsa önce haftalık intratekal kemoterapi uygulanır ve sonra aylık olarak belirlenen protokole göre intratekal kemoterapilerle devam edilir. İki yaşından büyük çocuklardaysa intratekal tedaviye ek olarak kraniyal radyoterapi uygulanması önerilmektedir (46-48).

Bu hastalarda tedavi sürecinde, belgelenmiş enfeksiyon olan veya olmayan tüm febril hastalara, enfeksiyöz bir hastalık dışlanana kadar geniş spektrumlu intravenöz antibiyotik verilmelidir. Lösemi nedeniyle ve verilen kemoterapilerin etkisi ile kemik iliği baskılanmasına bağlı olarak bu hastalarda transfüzyon ihtiyacı olmaktadır. Bu hastalarda elektrolit imbalansına karşı dikkatli olunmalıdır (44).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1. Verilerin Toplanması

Bu çalışmaya; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tanı almış ve tedavi edilmiş 0-18 yaş arasındaki ALL ve AML hastaları ile malign hastalıkların takip edildiği poliklinikler hariç bırakılarak diğer polikliniklere muayene için başvuran çocuklar dahil edildi. Down Sendromu olan ve relaps olan akut lösemili vakalar çalışma dışı bırakıldı. Bu çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan (22.08.2017 tarih ve 2017-13/25 sayılı kararı) onay alındı. Bu araştırma, çalışmaya dahil edilme şartlarını sağlayan (256 ALL, 51 AML ve 310 kontrol grubu) hastaların anne ve/veya babalarından poliklinik kontrollerinde onayları alınarak yapılan 15-20 dakikalık görüşmeden elde edilen bilgiler dahilinde yapılmıştır. Bu çalışma ile ALL ve AML hastaları ile kontrol grubunu karşılaştırılarak hastalığa neden olabilecek ya da yatkınlık yaratabilecek kişiye, çevreye ve aileye ait etmenleri araştırmayı amaçladık.

2. Hastalarda incelenen parametreler

Çalışma kriterlerini karşılayan hastaların, doğum yerleri, tanı zamanındaki ve kontrol grubu için muayene esnasındaki yaşları (ay olarak), cinsiyetleri, annenin ve babanın eğitim durumu, sigara içip içmedikleri ve içiyorlarsa miktarı (paket yıl olarak), yapmış oldukları meslekleri, anne ve babanın hastanın doğduğu yıldaki yaşları, anne ile babanın akraba olup-olmadığı ve akrabalık varsa derecesi, annenin gebelik döneminde ilaç kullanıp-kullanmadığı, kullanmışsa hangi ilaçları kullandığı, annenin gebelik döneminde sigara içip-içmediği, sigara içmişse miktarı, gebelikte herhangi bir sorun ile karşılaşmış- karşılaşmadığı, gebelikte röntgen çekimi olup-olmadığı, annenin toplam gebelik sayısı, hastanın kaçınıcı gebelikten olduğu, annenin gebelik kaybının (abortus) olup-olmadığı, gebelik kaybı olmuşsa kaç tane olduğu ve çalışmaya dahil edilen hastadan öncesinde mi yoksa sonrasında

mı olduğu, annenin ölü doğumunun olup-olmadığı, çocukken kaybedilen kardeş olup olmadığını ve varsa sebebini, annenin gebe kalma şekli, hastanın doğum zamanı (gestasyon haftası) ve doğum şekli, doğumda sorun olup-olmadığı, doğum boy ve kilosu, hastanın kaç ay anne sütü aldığı, çocukken geçirilen hastalık öyküsü ve varsa bu hastalığın ne olduğu, herhangi bir sebepten dolayı bilgisayarlı tomografi çekimi yapılıp-yapılmadığı, ailenin sosyal güvencesinin olup-olmadığı, herhangi bir yerden göç edip-etmedikleri, eğer göç etmişlerse ne zaman ve nereden olduğu, evdeki toplam kişi sayısı, evin yakın çevresinde santral, enerji hattı (1000 volt ve üzeri enerji taşıyan yüksek gerilim hattı (56) olan bölge) ya da fabrika bulunmadığı (200 metre ve daha yakın bir mesafede), ailenin gelir durumu (2500 TL altı düşük, 2500-10000 TL arasını orta ve 10000 TL üzerini yüksek kabul edilerek), evin ısınma şekli, ailede kronik hastalık olup-olmadığı, ailede kanser olgusu olup-olmadığı, ailede kanser olan varsa bu bireylerin hastaya olan yakınlık derecesi ve kanser türü, hastanın tanı anındaki ve kontrol grubunun ise başvuru anındaki kilosu, boyu ve nutrisyon durumunun (kilo persantiline bakıldı) verileri toplandı.

Çalışmamızda kullandığımız veriler ailelerle ayrı bir odada anne ya da baba ile yapılan ve ailelerin onayı alınarak sürdürülen 15-20 dakikalık tek seferde ve aynı kişi ile yapılan görüşmelerden elde edilen bilgileri içeren anket çalışması ile yapılmıştır.

3. Verilerin İstatistikî Değerlendirilmesi

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler medyan (minimum-maksimum) ve ortalama \pm standart sapma değerleriyle ifade edilmiştir. Normallik testi sonucuna göre iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi ya da bağımsız örneklem t testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ise n(%) olarak ifade edilmiş olup gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare ve Fisher Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. Lösemi oluşumuna etki eden risk faktörleri lojistik regresyon analizi ile

incelenmiştir. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows. Version 20.0. Armonk. NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel analizlerde tip I hata düzeyi $\alpha=0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda 256 ALL ve 51 AML hastasının verileri değerlendirildi. Malignite polikliniği hariç diğer polikliniklerden ise toplam 310 sağlıklı çocuk kontrol grubuna dahil edildi ve toplam 617 vakaya ait veriler değerlendirildi. Hastaların aileleri ile yapılan görüşmelerden elde edilen bilgiler; doğum öncesi ve doğuma ait etmenler, doğum sonrası hastaya ait etmenler, sosyoekonomik etmenler, çevresel kirlenici etmenler, ailesel diğer etmenler olmak üzere 5 ana gruba ayrılarak incelendi. Her grupta kendi içinde ALL ve AML hastaları ile kontrol grubu, ALL hastaları ile AML hastaları, 10 yaş ve altı ALL ve AML hastaları ile 10 yaş üzeri ALL ve AML hastaları olarak gruplara ayrılarak verileri karşılaştırıldı.

1. Doğum öncesi ve doğuma ait etmenler

ALL+AML grubu ile kontrol grubunun doğum öncesi ve doğuma ait etmenler açısından karşılaştırılması Tablo-1'de belirtilmektedir.

Doğum yerine göre ALL+AML grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p=0.014$). Alt grup analizlerinde Bursa ilçelerinde doğanların oranı ALL+AML hastalarında daha yüksektir ($p=0.004$).

Cinsiyette göre yapılan karşılaştırmada ALL+AML grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. ALL+AML hastalarında erkeklerin oranı daha yüksektir ($p=0.010$).

Tablo-1: Doğum öncesi etmenler

	ALL+AML HASTALARI (n:307)	KONTROL GRUBU (n:310)	p-değeri
Doğum yeri			
<i>Bursa İlçe</i>	27(%8.79)	10(%3.23)	0.014^a
<i>Bursa Merkez İlçe</i>	190(%61.89)	207(%66.7)	
<i>Bursa Dışı Diğer İller</i>	90(%29.32)	93(%30)	
Cinsiyet			
<i>Kız</i>	122(%39.74)	155(%50)	0.010^a
<i>Erkek</i>	185(%60.26)	155(%50)	
Anne doğum yaşı	27(15-46) 27.32±5.51	27(15-44) 27.48±5.24	0.767 ^b
Baba doğum yaşı	30(19-55) 30.92±5.50	30(19-63) 31.06±5.86	0.919 ^b
Akrabalık durumu			
<i>Var</i>	49(%15.96)	36(%11.61)	0.117 ^a
<i>Yok</i>	258(%84.04)	274(%88.3)	

Veriler n(%). medyan(minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

^a:Pearson Ki-Kare testi. ^b: Mann-Whitney U testi. ^c:Fisher' in Kesin Ki-kare testi

Kontrol grubu ile ALL+AML grubu, annenin diğer gebelikleri açısından sorgulandığında Tablo-2’de kullanılan değişkenlere göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo-2: Annenin diğer gebelikleri

	ALL+AML HASTALARI (n:307)	KONTROL GRUBU (n:310)	p-değeri
Toplam gebelik sayısı	3(1-15) 2.85±1.66	2(1-13) 2.85±1.63	0.932 ^b
Toplam yaşayan sayısı	2(1-12) 2.38±1.21	2(1-22) 2.32±1.56	0.324 ^b
Hasta olan kaçınıcı	2(1-15) 2.14±1.51	2(1-13) 2.15±1.47	0.717 ^b
Annenin düşük durumu			
<i>Hasta çocuk öncesinde</i>	51(%16.61)	63(%20.32)	
<i>Hasta çocuk sonrasında</i>	30(%9.77)	25(%8.06)	
<i>Hasta çocuk önce ve sonrasında</i>	6(%1.95)	12(%3.87)	0.268 ^a
Yok	220(%71.66)	210(%67.74)	
Düşük sayısı	1(0-5) 1.41±0.88	1(1-8) 1.73±1.35	0.077 ^b
Ölü doğum			
<i>Hasta çocuk öncesinde</i>	7(%2.28)	7(%2.26)	
<i>Hasta çocuk sonrasında</i>	4(%1.30)	3(%0.97)	0.941 ^d
Yok	296(%96.42)	300(%96.77)	
Kaybedilen çocuk	0(0-4) 0.07±0.41	0(0-2) 0.03±0.19	0.460 ^b

Veriler n(%). medyan(minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.
a:Pearson Ki-Kare testi. b: Mann-Whitney U testi. c:Fisher’ in Kesin Ki-kare testi

Kontrol grubu ile ALL+AML grubu annenin gebelik süreci ve doğuma ait etmenler açısından Tablo-3'te sorgulandığında; gebe kalma durumu, gebelik sırasında sigara içimi, gebelikte geçirdiği hastalıklar, gebelikte röntgen çekimi, doğum şekli ve zamanı (gestasyon haftası olarak belirtildi.) açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Doğumda yaşanabilen problemler açısından karşılaştırıldığında ALL+AML grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardır ($p=0.046$). Doğumda yaşanabilen problemlerin alt grup analizlerinde; kuvöze alınma ihtiyacı kontrol grubunda daha yüksektir ($p=0.030$). Doğum salonunda entübasyon gerektirecek bir sorun ile karşılaşma oranı kontrol grubunda daha yüksektir ($p<0.001$). Doğum sonrası herhangi bir problem ile karşılaşmadan anne yanına verilenlerin oranı ALL+AML hastalarında daha yüksektir ($p=0.014$).

Doğum kilosuna göre (2500 g altı SGA, 2500 g - 4000 g arası normal, 4000 gr üzeri LGA olarak kabul edildi.) ALL+AML grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmaktadır ($p<0.001$). Alt grup analizlerinde; kontrol grubunda doğum kilosu SGA olanların oranı daha yüksektir ($p<0.001$). Doğum kilosu normal olanların oranı ALL+AML hastalarında daha yüksektir ($p<0.001$). Doğum kilosu LGA olanlarda ALL+AML hastaları ile kontrol grubu arasında fark bulunmamaktadır. ($p=0.296$).

Tablo-3: Gebelik süreci ve doğuma ait etmenler

	ALL+AML HASTALARI (n:307)	KONTROL GRUBU (n:310)	p- değeri
Gebe kalma durumu			
<i>Spontan</i>	292(%95.10)	292(%94.1)	0.428 ^a
<i>Tüp bebek</i>	6(%1.96)	11(%3.55)	
<i>İndükleme</i>	9(%2,94)	7(%2,26)	
Annenin gebelikte ilaç kullanımı			
<i>Var</i>	159(%51.79)	178(%57.42)	0.160 ^a
<i>Yok</i>	148(%48.21)	132(%42.58)	
Annenin gebelikte sigara içimi			
<i>Var</i>	22(%7.17)	28(%9.03)	0.396 ^a
<i>Yok</i>	285(%92.83)	282(%90.9)	
Annenin gebelikte geçirdiği hastalık			
<i>Düşük tehdidi</i>	18(%5.86)	14(%4.52)	0.699 ^a
<i>Diğer</i>	21(%6.84)	24(%7.74)	
<i>Yok</i>	268(%87.30)	272(%87.7)	
Annenin gebelikte röntgen çekimi			
<i>Var</i>	3(%0.98)	4(%1.29)	>0.99 ^c
<i>Yok</i>	304(%99.02)	306(%98.7)	
Doğum şekli			
<i>Normal</i>	149(%48.53)	167(%53.87)	0.185 ^a
<i>Sezeryan</i>	159(%51.47)	143(%46.13)	
Doğum zamanı			
	40(4-42)	40(26-42)	0.145 ^b
	39.23±2.54	38.98±2.29	
Doğumda sorun			
<i>Küvöz</i>	21(%6.84)	37(%11.94)	0.046 ^d
<i>Entübasyon</i>	2(%0.65)	5(%1.61)	
<i>Yok</i>	284(%92.51)	268(%86.45)	
Doğum kilosu			
<i>SGA</i>	45(%15.57)	93(%31.74)	<0.001 ^a
<i>Normal</i>	213(%73.70)	176(%60.07)	
<i>LGA</i>	31(%10.73)	24(%8.19)	
Doğum boyu			
	51(40-57)	51(30-58)	0.488 ^b
	50.61±2.46	50.30±2.95	

Veriler n(%). medyan(minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.
^a: Pearson Ki-Kare testi. ^b: Mann-Whitney U testi. ^c: Fisher' in Kesin Ki-kare testi. ^d: Fisher Freeman Halton testi

Kontrol grubu ile ALL+AML grubu, doğum öncesi etmenler açısından sorgulandığında Tablo-4’de kullanılan değişkenlere göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo-4: Doğum öncesi etmenler

	ALL HASTALARI (n=256)	AML HASTALARI (n=51)	p-değeri	
Doğum yeri				
	<i>Bursa İlçe</i>	22(%8.59)	5(%9.80)	0.632 ^d
	<i>Bursa Merkez İlçe</i>	158(%61.72)	32(%62.75)	
	<i>Bursa Dışı Diğer İller</i>	76(%29.69)	14(%27.45)	
Cinsiyet				
	<i>Kız</i>	97(%37.89)	25(%49.02)	0.138 ^a
	<i>Erkek</i>	159(%62.11)	26(%50.98)	
Anne doğum yaşı		27.27±5.47	27.57±5.74	0.720 ^e
Baba doğum yaşı		30.78±5.54	31.63±5.26	0.316 ^e
Akrabalık durumu				
	<i>Var</i>	44(%17.19)	5(%9.80)	0.189 ^a
	<i>Yok</i>	212(%82.81)	46(%90.20)	

Veriler n(%). medyan(minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.
^a:Pearson Ki-Kare testi. ^b:Mann-Whitney U testi. ^d: Fisher Freeman Halton testi. ^e:Bağımsız örneklem t testi

Annenin diğer gebelikleri açısından ALL ve AML hastaları sorgulandığında, Tablo-5'te kullanılan değişkenlere göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo-5: Annenin diğer gebelikleri

	ALL HASTALARI (n=256)	AML HASTALARI (n=51)	p- değeri
Toplam gebelik sayısı	2(1-15) 2.82±1.67	3(1-8) 3.04±1.64	0.251 ^b
Toplam yaşayan sayısı	2(1-12) 2.34±1.22	2(1-7) 2.59±1.17	0.074 ^b
Hasta olan kaçınıcı	2(1-15) 2.11±1.49	2(1-8) 7±1.60	0.584 ^b
Annenin düşük durumu			
<i>Hasta çocuk öncesinde</i>	42(%16.41)	9(%17.65)	
<i>Hasta çocuk sonrasında</i>	27(%10.55)	3(%5.88)	0.668 ^d
<i>Hasta çocuk önce ve sonrasında</i>	6(%2.34)	0	
<i>Yok</i>	181(%70.70)	39(%76.47)	
Düşük sayısı	1(0-5) 1.37±0.78	1(1-5) 1.67±1.37	0.851 ^b
Ölü doğum			
<i>Hasta çocuk öncesinde</i>	6(%2.34)	1(%1.96)	
<i>Hasta çocuk sonrasında</i>	4(%1.56)	0	>0.99 ^d
<i>Yok</i>	246(%96.09)	50(%98.04)	
Kaybedilen çocuk	0(0-4) 0.07±0.44	0(0-1) 0.04±0.20	0.904 ^b

Veriler n(%). medyan(minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.
^a: Pearson Ki-Kare testi. ^b: Mann-Whitney U testi. ^d: Fisher Freeman Halton testi. ^e: Bağımsız örneklem t testi

Annenin diğer gebelik süreçleri ve doğuma ait etmenler açısından ALL ve AML hastaları sorgulandığında, Tablo-6'da kullanılan değişkenlere göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo-6: Gebelik süreci ve doğuma ait etmenler

	ALL HASTALARI (n=256)	AML HASTALARI (n=51)	p-değeri
Gebe kalma durumu			
<i>Spontan</i>	243(%94.92)	49(%96)	0.162 ^d
<i>Tüp bebek</i>	4(%1.56)	2(%4)	
<i>İndükleme</i>	9(%3.52)	0	
Annenin gebelikte ilaç kullanımı			
<i>Var</i>	133(%51.95)	26(%50.98)	0.899 ^a
<i>Yok</i>	123(%48.05)	25(%49.02)	
Annenin gebelikte sigara içimi			
<i>Var</i>	20(%7.81)	2(%3.92)	0.550 ^c
<i>Yok</i>	236(%92.19)	49(%96.08)	
Annenin gebelikte geçirdiği hastalık			
<i>Düşük tehditi</i>	15(%5.86)	3(%5.88)	0.885 ^d
<i>Yok</i>	224(%87.50)	44(%86.27)	
<i>Diğer</i>	17(%6.64)	4(%7.84)	
Annenin gebelikte röntgen çekimi			
<i>Var</i>	3(%1.17)	0	>0.99 ^c
<i>Yok</i>	253(%98.83)	51(%100)	
Doğum şekli			
<i>Normal</i>	125(%48.83)	24(%47.06)	0.817 ^a
<i>Sezaryen</i>	131(%51.17)	27(%52.94)	
Doğum zamanı	40(34-42) 39.18±2.72	40(33-40) 39.45±1.30	0.719 ^b
Doğumda sorun			
<i>Küvöz</i>	17(%6.64)	4(%7.84)	0.835 ^d
<i>Entübasyon</i>	2(%0.78)	0	
<i>Yok</i>	237(%92.58)	47(%92.16)	
Doğum kilosu			
<i>SGA</i>	37(%15.42)	8(%16.33)	0.815 ^a
<i>Normal</i>	176(%73.33)	37(%75.51)	
<i>LGA</i>	27(%11.25)	4(%8.16)	
Doğum boyu	50.69±2.51	50.28±2.25	0.406 ^e

Veriler n(%), medyan(minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

^a: Pearson Ki-Kare testi. ^b: Mann-Whitney U testi. ^d: Fisher Freeman Halton testi. ^e: Bağımsız örneklem t testi

Doğum yeri, cinsiyet ve anne-baba arasındaki akrabalık açısından 10 yaş ve altı ile 10 yaş üstü ALL+AML hastaları sorgulandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo-7).

Annenin doğum zamanındaki medyan yaşı ($p < 0.001$) ve babanın doğum zamanındaki medyan yaşı ($p = 0.007$) 10 yaş ve altı ALL+AML hastalarında daha yüksektir.

Tablo-7: Doğum öncesi etmenler

	≤10 YAŞ ALL+AML HASTASI (n:238)	>10 YAŞ ALL+ AML HASTASI (n:69)	p-değeri
Doğum yeri			
<i>Bursa İlçe</i>	21(%8.82)	6(%8.70)	0.701 ^a
<i>Bursa Merkez İlçe</i>	150(%63.03)	40(%57.97)	
<i>Bursa Dışı Diğer iller</i>	67(%28.15)	23(%33.33)	
Cinsiyet			
<i>Kız</i>	96(%40.34)	26(%37.68)	0.692 ^a
<i>Erkek</i>	142(%59.66)	43(%62.32)	
Anne doğum yaşı	28(15-41) 28.01±5.17	23(17-46) 24.93±6.01	<0.001 ^b
Baba doğum yaşı	31(21-55) 31.30±5.26	28(19-48) 29.61±6.10	0.007 ^b
Akrabalık durumu			
<i>Var</i>	37(%15.55)	12(%17.39)	0.713 ^a
<i>Yok</i>	201(%84.45)	57(%82.61)	

Veriler n(%). medyan(minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

^a:Pearson Ki-Kare testi.^b: Mann-Whitney U testi. ^c:Fisher' in Kesin Ki-kare testi. ^d: Fisher

Freeman Halton testi

Annenin diğer gebelikleri açısından 10 yaş ve altı ile 10 yaş üstü ALL+AML hastaları Tablo-8'de incelenmiştir. Doğum sırası ve annenin ölü doğum yapmış olmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Annelerinin toplam medyan gebelik sayısı 10 yaş üstü ALL+AML hastalarında daha yüksektir ($p<0.001$).

Toplam yaşayan kardeş sayısı 10 yaş üstü ALL+AML hastalarında daha yüksektir ($p=0.001$).

Annenin düşük yapma durumuna göre 10 yaş ve altı ALL+AML hastaları ile 10 yaş üstü ALL+AML hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0.016$). Alt grup analizlerinde; 10 yaş üstü ALL+AML hastalarda hem hasta çocuk öncesinde hem de hasta çocuk sonrasında düşük gözlenen annelerin oranı daha yüksektir ($p=0.025$). Annelerinde düşük yapama sayısı 10 yaş üstü ALL+AML hastalarında daha yüksektir ($p=0.019$).

Canlı olarak doğan ve herhangi bir sebepten kaybedilen kardeş sayısı 10 yaş üstü ALL+AML hastalarında daha yüksektir ($p<0.001$).

Tablo-8: Annenin diğer gebelikleri

	≤10 YAŞ ALL+AML HASTASI (n:238)	>10 YAŞ ALL+ AML HASTASI (n:69)	p-değeri
Toplam gebelik sayısı	2(1-8) 2.63±1.45	3(1-15) 3.64±2.07	<0.001 ^b
Toplam yaşayan sayısı	2(1-7) 2.24±1.00	3(1-12) 2.86±1.67	0.001 ^b
Hasta olan kaçınıcı	2(1-8) 2.09±1.31	2(1-15) 2.29±2.06	0.920 ^b
Annenin düşük durumu			
<i>Hasta çocuk öncesinde</i>	41(%17.23)	10(%14.49)	
<i>Hasta çocuk sonrasında</i>	19(%7.98)	11(%15.94)	
<i>Hasta çocuk önce ve sonrasında</i>	2(%0.84)	4(%5.80)	0.016 ^d
<i>Yok</i>	176(%73.95)	44(%63.77)	
Düşük sayısı	1(1-5) 1.33±0.85	1(1-4) 1.68±0.90	0.019 ^b
Ölü doğum			
<i>Hasta çocuk öncesinde</i>	5(%2.10)	2(%2.90)	
<i>Hasta çocuk sonrasında</i>	3(%1.26)	1(%1.45)	0.855 ^d
<i>Yok</i>	230(%96.6)	66(%95.65)	
Kaybedilen çocuk	0(0-4) 0.04±0.38	0(0-3) 0.14±0.49	<0.001 ^b

Veriler n(%). medyan(minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

^a: Pearson Ki-Kare testi. ^b: Mann-Whitney U testi. ^d: Fisher Freeman Halton testi

Gebelik süreci ve doğuma ait etmenler açısından 10 yaş ve altı ile 10 yaş üstü ALL+AML hastaları Tablo-9'da incelenmiştir. Annenin gebelikte ilaç kullanımı ve doğum ağırlığı dışında diğer değişkenlerde istatistiksel olarak bir fark saptanmadı.

Anninin gebelikte ilaç kullanım (folik asid ve demir preparatı kullanımı sorgulandı) oranı 10 yaş ve altı ALL+AML hastası olanlarda daha yüksek bulunmuştur (p=0.017).

Doğumda kilosuna göre yapılan karşılaştırmada 10 yaş ve altı ALL+AML hastaları ile 10 yaş üstü ALL+AML hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0.039). Alt grup analizlerinde; 10 yaş üstü ALL+AML hastalarında doğum kilosu SGA olanların oranı daha yüksektir (p=0.018).

Tablo-9: Gebelik süreci ve doğuma ait etmenler

	≤10 YAŞ ALL+AML HASTASI (n:238)	>10 YAŞ ALL+ AML HASTASI (n:69)	p-değeri
Gebe kalma durumu			
<i>Spontan</i>	224(%94.5)	67(%97.10)	0.882 ^d
<i>Tüp bebek</i>	5(%2.11)	1(%1.45)	
<i>İndükleme</i>	8(%3.38)	1(%1.45)	
Annenin gebelikte ilaç kullanımı			
<i>Var</i>	132(%55.46)	27(%39.13)	0.017^a
<i>Yok</i>	106(%44.54)	42(%60.87)	
Annenin gebelikte sigara içimi			
<i>Var</i>	17(%7.14)	5(%7.25)	>0.99 ^c
<i>Yok</i>	221(%92.86)	64(%92.75)	
Annenin gebelikte geçirdiği hastalık			
<i>Düşük tehdidi</i>	16(%6.72)	2(%2.90)	0.163 ^d
<i>Diğer</i>	19(%7.98)	2(%2.90)	
<i>Yok</i>	203(%85.29)	65(%94.20)	
Annenin gebelikte röntgen çekimi			
<i>Var</i>	3(%1.26)	0	>0.99 ^c
<i>Yok</i>	235(%98.74)	69(%100)	
Doğum şekli			
<i>Normal</i>	109(%45.8)	40(%57.97)	0.075 ^a
<i>Sezaryen</i>	129(%54.2)	29(%42.03)	
Doğum zamanı	40(32-42) 39.34±1.53	40(34-40) 38.86±4.56	0.946 ^b
Doğumda sorun			
<i>Küvöz</i>	14(%5.88)	7(%10.14)	0.421 ^d
<i>Entübasyon</i>	2(%0.84)	0(%0.00)	
<i>Yok</i>	222(%93.2)	62(%89.86)	
Doğum kilosu			
<i>SGA</i>	29(%12.89)	16(%25.00)	0.039^a
<i>Normal</i>	169(%75.1)	44(%68.75)	
<i>LGA</i>	27(%12.00)	4(%6.25)	
Doğum boyu	51(40-57) 50.52±2.50	51(45-57) 50.91±2.33	0.238 ^b

Veriler n(%). medyan(minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

^a:Pearson Ki-Kare testi.^b: Mann-Whitney U testi.^d: Fisher Freeman Halton testi

2. Doğum sonrası hastaya ait etmenler

Kontrol grubu ile ALL+AML hastaları Tablo-10'da doğum sonrası hastaya ait etmenler açısından incelenmiştir. Hastalar ve kontrol grubunun anne sütü alımı ve ne kadar süre anne sütü aldığı, hastaların tanı sırasındaki, kontrol grubunun ise başvuru sırasındaki kilo persantiline göre yapılan nütrisyon değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Çocukken bilgisayarlı tomografi çekimi yapılanların oranı ALL+AML hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur ($p=0.005$).

Çocukken geçirilen hastalıklar karşılaştırıldığında ALL+AML hastaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0.001$). Alt grup analizlerinde; çocukken enfeksiyon hastalığı geçirenler ($p=0.014$) ve benign diğer hastalık (epilepsi, romotolojik bir hastalık, astım, endokrinolojik bir hastalık...) geçirenlerin oranı kontrol grubunda daha yüksektir ($p<0.001$). Çocukken herhangi bir hastalık geçirmeyenlerin oranı ALL+AML hastalarında daha yüksektir ($p<0.001$). Ameliyat, Down dışı genetik hastalık, fototerapi ve başka bir malignite bakımından gruplar arasında fark yoktur ($p>0.05$).

Tablo-10: Doğum sonrası hastaya ait etmenler

	ALL+AML HASTALARI (n:307)	KONTROL GRUBU (n:310)	p- değeri
Anne sütü aldı mı			
<i>Aldı</i>	292(%95.11)	93(%94.52)	0.738 ^a
<i>Almadı</i>	15(%4.89)	17(%5.48)	
Anne sütü ne kadar aldı	15(0-48) 15.73±10.41	18(1-55) 16.19±.48	0.342 ^b
Çocukken tomografi çekimi			
<i>Evet</i>	22(%7.17)	44(%14.19)	0.005^a
<i>Hayır</i>	285(%92.83)	266(%85.81)	
Çocukken geçirilen hastalık			
<i>Ameliyat</i>	26(%8.47)	34(%10.97)	<0.001^d
<i>Enfeksiyon</i>	30(%9.77)	51(%16.45)	
<i>Down Dışı Genetik Hastalık</i>	1(%0.33)	1(%0.32)	
<i>Fototerapi</i>	16(%5.21)	9(%2.90)	
<i>Başka Bir Malignite</i>	1(%0.33)	0	
<i>Benign Diğer Hastalıklar</i>	16(%5.21)	42(%13.55)	
<i>Yok</i>	217(%70.68)	173(%55.81)	
Hastanın tanı zamanındaki kilosu (kontrolde başvuru kilosu)	30.70(6.5- 121) 36.64±22.66	28(4.8-102) 34.89±21.66	0.348 ^b
Hastanın tanı zamanındaki nütrisyon durumu (kontrolde başvuru nütrisyon durumu)			
<i><3. Persantil</i>	27(%8.79)	20(%6.45)	0.381 ^a
<i>10-25. Persantil</i>	67(%21.82)	59(%19.03)	
<i>25-50. Persantil</i>	56(%18.24)	78(%25.16)	
<i>50-75. Persantil</i>	61(%19.87)	53(%17.10)	
<i>75-90. Persantil</i>	38(%12.38)	45(%14.52)	
<i>90-97. Persantil</i>	27(%8.79)	26(%8.39)	
<i>>97. Persantil</i>	31(%10.10)	29(%9.35)	

Veriler n(%). medyan(minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

^a: Pearson Ki-Kare testi. ^b: Mann-Whitney U testi. ^d: Fisher Freeman Halton testi

Tablo-11'de ALL ve AML hastaları doğum sonrası hastaya ait etmenler açısından incelenmiştir. Hastaların tanı zamanındaki kilo değeri ve kilo persantili dışında incelenen diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Tanı zamanındaki medyan kilo değeri AML hastalarında daha yüksek (AML hastalarının ortalama tanı yaşı daha yüksek olmasına bağlı olarak daha büyük çocuklarda kilonun sayısal değerinin daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.) bulunmuştur (p=0.042). Fakat hastanın tanı zamanındaki nütrisyon durumuna (tanı zamanındaki kilo persantiline) göre

yapılan değerlendirmede tanı zamanındaki kilosu <3 persantildeki hastaların oranı AML grubunda daha yüksektir (p<0.001).

Tablo-11: Doğum sonrası hastaya ait etmenler

	ALL HASTALARI (n:256)	AML HASTALARI (n:51)	p- değeri
Anne sütü aldı mı			
<i>Aldı</i>	242(%94.53)	50(%98.04)	0.480 ^c
<i>Almadı</i>	14(%5.47)	1(%1.96)	
Anne sütü ne kadar aldı	16(0-48) 16.11±11	12(0-30) 13.86±9	0.282 ^b
Çocukken tomografi çekimi			
<i>Evet</i>	17(%6.64)	5(%9.80)	0.384 ^c
<i>Hayır</i>	239(%93.36)	46(%90.20)	
Çocukken geçirilen hastalık			
<i>Ameliyat</i>	20(%7.81)	6(%11.76)	0.200 ^d
<i>Enfeksiyon</i>	28(%10.94)	2(%3.92)	
<i>Down Dışı Genetik Hastalık</i>	1(%0.39)	0	
<i>Fototerapi</i>	15(%5.86)	1(%1.96)	
<i>Başka Bir Malignite</i>	0	1(%1.96)	
<i>Benign Diğer Hastalıklar</i>	13(%5.08)	3(%5.88)	
<i>Yok</i>	179(%69.92)	38(%74.51)	
Hastanın tanı zamanındaki kilosu	28(7.40-121) 35±21.08	45(6.50-116) 44.88±28.19	0.042^b
Hastanın tanı zamanındaki nütrisyon durumu			
<3 persantil	15(%5.86)	12(%23.53)	<0.001^a
10-25. Persantil	61(%23.83)	6(%11.76)	
25-50. Persantil	52(%20.31)	4(%7.84)	
50-75. Persantil	50(%19.53)	11(%21.57)	
75-90. Persantil	31(%12.11)	7(%13.73)	
90-97. Persantil	23(%8.98)	4(%7.84)	
>97. Persantil	24(%9.38)	7(%13.73)	
Hastanın tanı yaşı (ay)	55.50(5-717) 75.30±65.77	90(3-211) 100.25±71.07	0.055 ^b

Veriler n(%). medyan(minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.
^a:Pearson Ki-Kare testi.^b: Mann-Whitney U testi. ^c:Fisher' in Kesin Ki-kare testi. ^d: Fisher Freeman Halton testi

Doğum sonrası hastaya ait etmenler açısından 10 yaş ve altı ile 10 yaş üzeri hastalar Tablo-12'de değerlendirildi. Gruplar arasında çocukken geçirilen hastalıklar dışında herhangi bir parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çocukken geçirilen hastalık durumuna göre 10 yaş ve altı ALL+AML hastaları ile 10 yaş üstü ALL+AML hastaları arasında istatistiksel anlamlı bir fark vardı ($p<0.047$). Alt grup analizlerinde; çocukken ameliyat geçirenlerin oranı 10 yaş üstü ALL+AML hastalarında daha yüksektir ($p=0.041$). Çocukken herhangi bir hastalık geçirmeyen, enfeksiyon geçiren, Down dışı genetik hastalık, fototerapi, başka bir malignite ve benign diğer hastalıklar geçirme bakımından gruplar arasında fark yoktur ($p>0.05$).

Tablo-12: Doğum sonrası hastaya ait etmenler

		≤10 YAŞ ALL+AML HASTASI (n:238)	>10 YAŞ ALL+ AML HASTASI (n:69)	p-değeri
Anne sütü aldı mı				
	<i>Aldı</i>	225(%94.54)	67(%97.10)	0.534 ^c
	<i>Almadı</i>	13(%5.46)	2(%2.90)	
Anne sütü ne kadar aldı				
		17(1-48) 16.49±10.49	12(1-36) 14.10±9.57	0.144 ^b
Çocukken tomografi çekimi				
	<i>Evet</i>	15(%6.30)	7(%10.14)	0.292 ^c
	<i>Hayır</i>	223(%93.70)	62(%89.86)	
Çocukken geçirilen hastalık				
	<i>Ameliyat</i>	16(%6.72)	10(%14.49)	<0.047^d
	<i>Enfeksiyon</i>	27(%11.34)	3(%4.35)	
	<i>Down Dışı Genetik Hastalık</i>	1(%0.42)	0	
	<i>Fototerapi</i>	14(%5.88)	2(%2.90)	
	<i>Başka Bir Malignite</i>	1(%0.42)	0	
	<i>Benign Diğer Hastalıklar</i>	9(%3.78)	7(%10.14)	
	<i>Yok</i>	170(%71.43)	47(%68.12)	
Hastanın tanı zamanındaki nütrisyon durumu				
	<i><3 Persantil</i>	20(%8.40)	7(%10.14)	0.451 ^a
	<i>10-25. Persantil</i>	49(%20.59)	18(%26.09)	
	<i>25-50. Persantil</i>	48(%20.17)	8(%11.59)	
	<i>50-75. Persantil</i>	46(%19.33)	15(%21.74)	
	<i>75-90. Persantil</i>	28(%11.76)	10(%14.49)	
	<i>90-97. Persantil</i>	24(%10.08)	3(%4.35)	
	<i>>97. Persantil</i>	23(%9.66)	8(%11.59)	

Veriler n(%), medyan(minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

^a: Pearson Ki-Kare testi. ^b: Mann-Whitney U testi. ^c: Fisher' in Kesin Ki-kare testi. ^d: Fisher Freeman Halton testi

3.Sosyoekonomik etmenler

Kontrol grubu ile ALL+AML hastaları ile anne-babanın eğitim durumu, mesleği, sosyal güvencenin varlığı, göç etme durumunun olup-olmadığı ve zamanı, evde yaşayan toplam kişi sayısı ve ailenin gelir durumu açısından incelendi (Tablo-13).

Babanın yaptığı mesleğe göre ALL+AML hastaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır. Kimyasal maruziyeti olan işte çalışan babaların oranı ALL+AML hastalarında daha yüksektir ($p=0.007$).

Göç durumuna göre ALL+AML hastaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Göç eden hastaların oranı ALL+AML hastalarında daha yüksektir ($p=0.016$).

Ailenin gelir durumuna göre ALL+AML hastaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0.001$). Alt grup analizlerinde; gelir durumu düşük olanların oranı kontrol grubunda daha yüksektir ($p<0.001$). Gelir durumu orta olanların oranı ALL+AML hastalarında daha yüksektir ($p<0.001$). Gelir durumu yüksek olanlara göre gruplar arasında fark bulunmamaktadır ($p=0.192$).

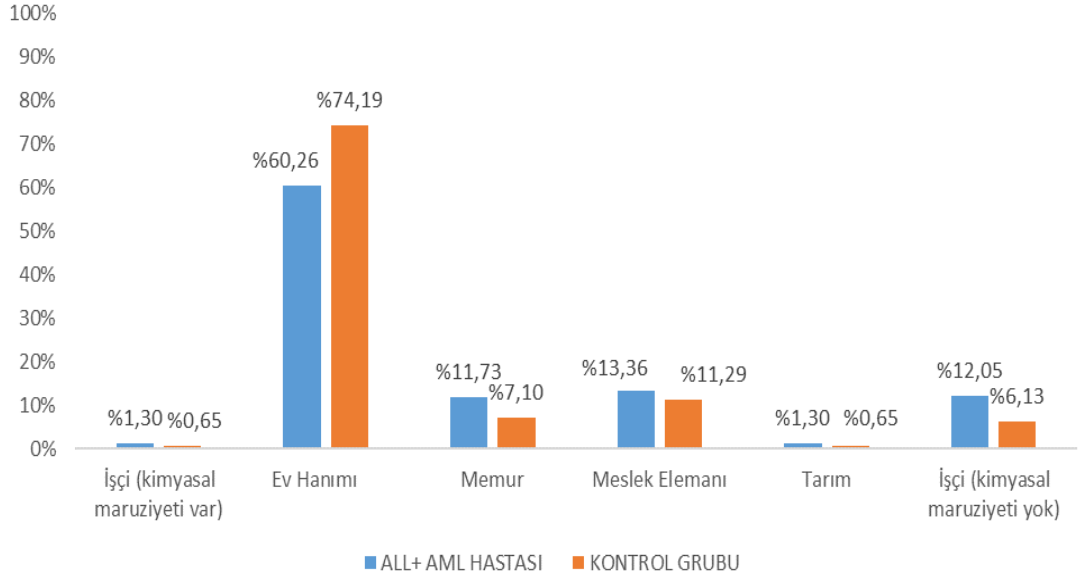
Tablo-13: Sosyoekonomik etmenler

	ALL+AML HASTALAR (n:307)	KONTROL GRUBU (n:310)	p-değeri
Anne eğitim durumu			
<i>Okuma Yazma Yok</i>	24(%7.82)	10(%3.24)	0.170 ^a
<i>İlkokul</i>	125(%40.72)	131(%42.0)	
<i>Ortaokul</i>	46(%14.98)	53(%17.15)	
<i>Lise</i>	73(%23.78)	76(%24.60)	
<i>Üniversite</i>	39(%12.70)	40(%12.94)	
Baba eğitim durumu			
<i>Okuma Yazma Yok</i>	10(%3.26)	3(%0.97)	0.145 ^a
<i>İlkokul</i>	86(%28.01)	103(%33.2)	
<i>Ortaokul</i>	38(%12.38)	45(%14.52)	
<i>Lise</i>	111(%36.16)	107(%34.5)	
<i>Üniversite</i>	62(%20.20)	52(%16.77)	
Annenin mesleği			
<i>Kimyasal maruziyeti var</i>	4(%1.30)	2(%0.65)	0.449 ^c
<i>Kimyasal maruziyeti yok</i>	303(%98.70)	308(%99.3)	
Babanın mesleği			
<i>Kimyasal maruziyeti var</i>	42(%13.77)	22(%7.10)	0.007^a
<i>Kimyasal maruziyeti yok</i>	265(%86.23)	288(%92.9)	
Sosyal güvence			
<i>Var</i>	275(%89.58)	292(%94.1)	0.091 ^a
<i>18 yaş altı</i>	13(%4.23)	4(%1.29)	
<i>Yeşil kart</i>	9(%2.93)	5(%1.61)	
<i>Yok</i>	10(%3.26)	9(%2.90)	
Göç durumu			
<i>Var</i>	99(%32.25)	73(%23.55)	0.016^a
<i>Yok</i>	208(%67.75)	237(%76.4)	
Göç zamanı			
<i>3 yıldan kısa</i>	15(%15.15)	15(%20.55)	0.237 ^a
<i>3-10 yıl önce</i>	15(%15.15)	16(%21.92)	
<i>10-20 yıl önce</i>	31(%31.31)	24(%32.88)	
<i>20 yıldan fazla süre önce</i>	38(%38.38)	18(%24.66)	
Evdeki kişi sayısı			
	4(1-12)	4(1-15)	0.274 ^b
	4.38±1.25	4.35±1.45	
Ailenin gelir durumu			
<i>Düşük</i>	63(%20.52)	104(%33.5)	<0.001^a
<i>Orta</i>	195(%63.52)	144(%46.4)	
<i>Yüksek</i>	49(%15.96)	62(%20.00)	

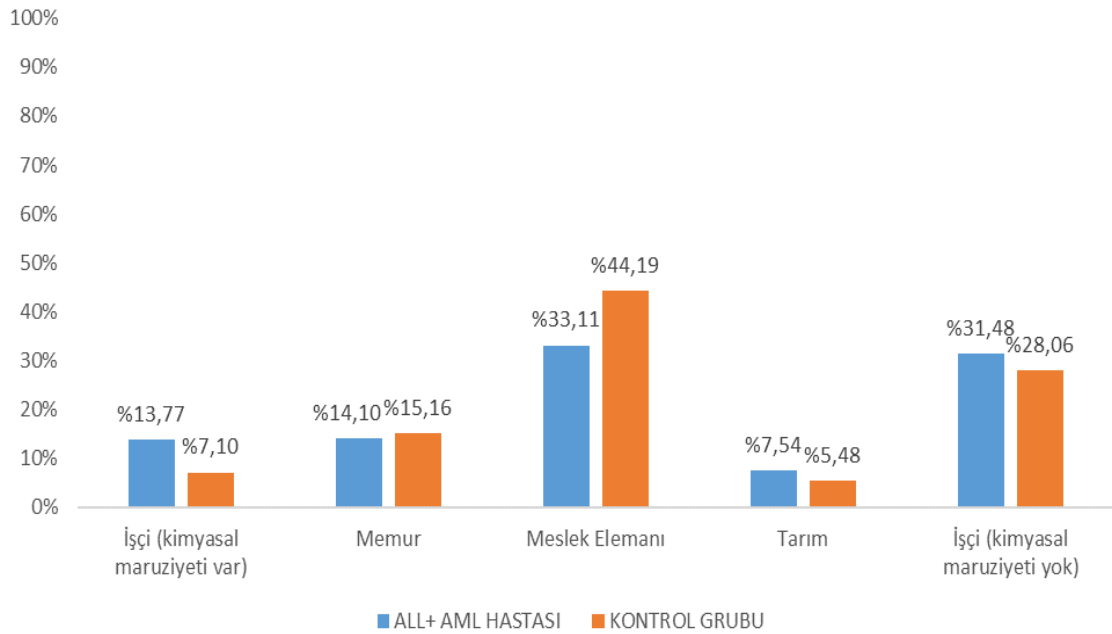
Veriler n(%). medyan(minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

^a:Pearson Ki-Kare testi.^b: Mann-Whitney U testi. ^c:Fisher' in Kesin Ki-kare testi.

Şekil-1 ve Şekil-2’de ALL+AML hastaları ile kontrol grubunun ailelerinin yapmış olduğu mesleğin dağılımı belirtilmektedir.



Şekil-1: ALL+AML hastası ve kontrol grubu için annenin mesleği



Şekil-2: ALL+AML hastası ve kontrol grubu için babanın mesleği

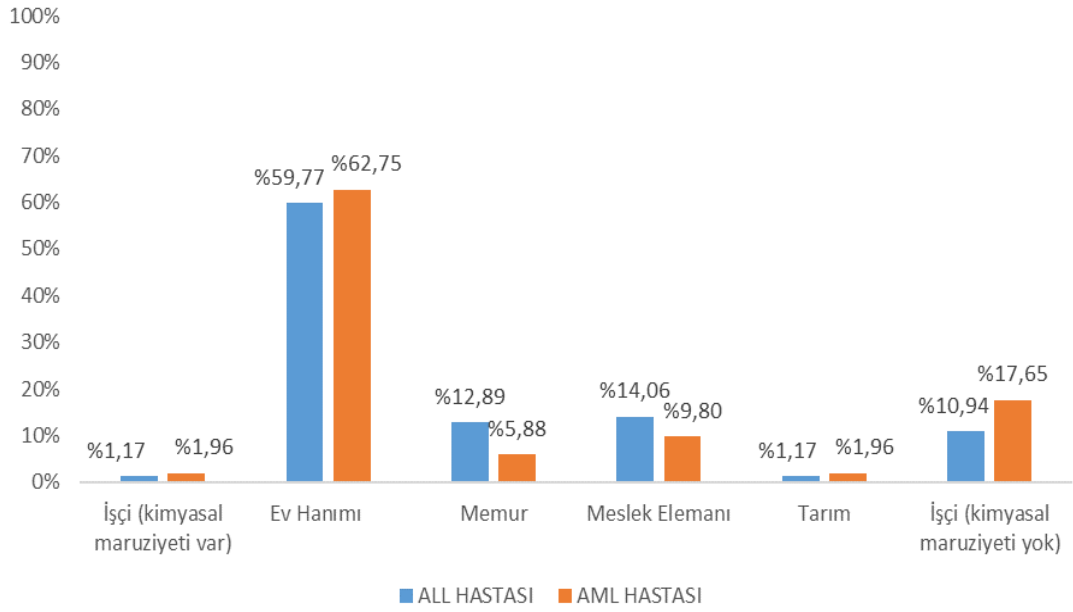
Ailenin sosyoekonomik durumu açısından ALL ve AML hastaları karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (Tablo-14).

Tablo-14: Sosyoekonomik etmenler

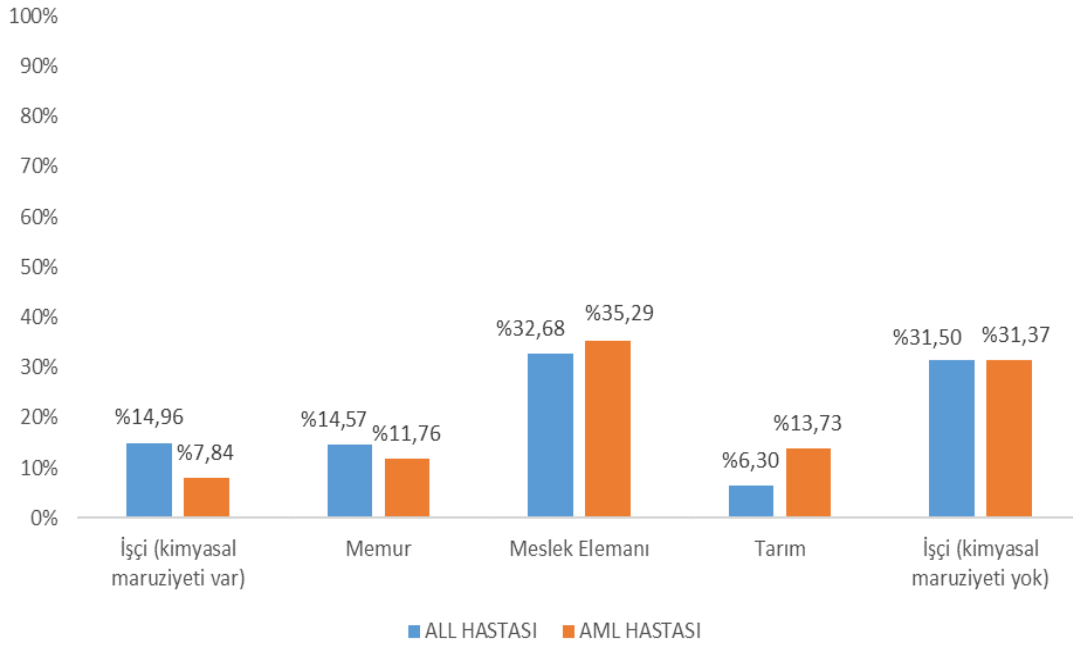
	ALL HASTALARI (n:256)	AML HASTALARI (n:51)	p-değeri
Anne eğitim durumu			
Okuma yazma yok	19(%7.42)	5(%9.80)	0.973 ^a
İlkokul	104(%40.62)	21(%41.18)	
Ortaokul	38(%14.84)	8(%15.69)	
Lise	62(%24.22)	11(%21.57)	
Üniversite	33(%12.89)	6(%11.76)	
Baba eğitim durumu			
Okuma yazma yok	9(%3.52)	1(%1.96)	0.841 ^a
İlkokul	69(%26.95)	17(%33.33)	
Ortaokul	31(%12.11)	7(%13.73)	
Lise	95(%37.11)	16(%31.37)	
Üniversite	52(%20.31)	10(%19.61)	
Annenin mesleği			
Kimyasal maruziyeti var	3(%1.17)	1(%1.96)	0.518 ^c
Kimyasal maruziyeti yok	253(%98.83)	50(%98.04)	
Babanın mesleği			
Kimyasal maruziyeti var	38(%14.96)	4(%7.84)	0.178 ^a
Kimyasal maruziyeti yok	218(%85.04)	47(%92.16)	
Sosyal güvence			
Var	231(%90.23)	44(%86.27)	0.070 ^d
18 yaş altı	8(%3.12)	5(%9.80)	
Yeşil kart	7(%2.73)	2(%3.92)	
Yok	10(%3.91)	0	
Göç durumu			
Var	88(%34.38)	10(%19.61)	0.074 ^a
Yok	168(%65.62)	41(%80.39)	
Göç zamanı			
3 yıldan kısa	13(%14.77)	2(%18.18)	>0.99 ^d
3-10 yıl önce	14(%15.91)	1(%9.09)	
10-20 yıl önce	27(%30.68)	4(%36.36)	
20 yıldan fazla süre önce	34(%38.64)	4(%36.36)	
Göç yeri			
Batıdan göç	26(%29.55)	2(%18.18)	0.723 ^c
Doğudan göç	62(%70.45)	9(%81.82)	
Evdeki kişi sayısı	4(1-12) 4.36±1.24	4(1-8) 4.53±1.30	0.319 ^b
Ailenin gelir durumu			
Düşük	51(%19.92)	12(%23.53)	0.619 ^a
Orta	162(%63.28)	33(%64.71)	
Yüksek	43(%16.80)	6(%11.76)	

Veriler n(%). medyan(minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.
^a:Pearson Ki-Kare testi.^b: Mann-Whitney U testi. ^c:Fisher' in Kesin Ki-kare testi. ^d: Fisher Freeman Halton testi

Şekil-3 ve Şekil-4'te ALL ve AML hastalarının ailelerinin meslek dağılımı belirtilmektedir.



Şekil-3: ALL ve AML hastaları için annenin mesleği



Şekil-4: ALL ve AML hastaları için babanın mesleği

Aileye bağlı sosyoekonomik etmenler açısından 10 yaş ve altı ALL+AML hastaları ile 10 yaş üstü hastalar incelendiğinde babanın eğitim durumu dışındaki parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (Tablo-15).

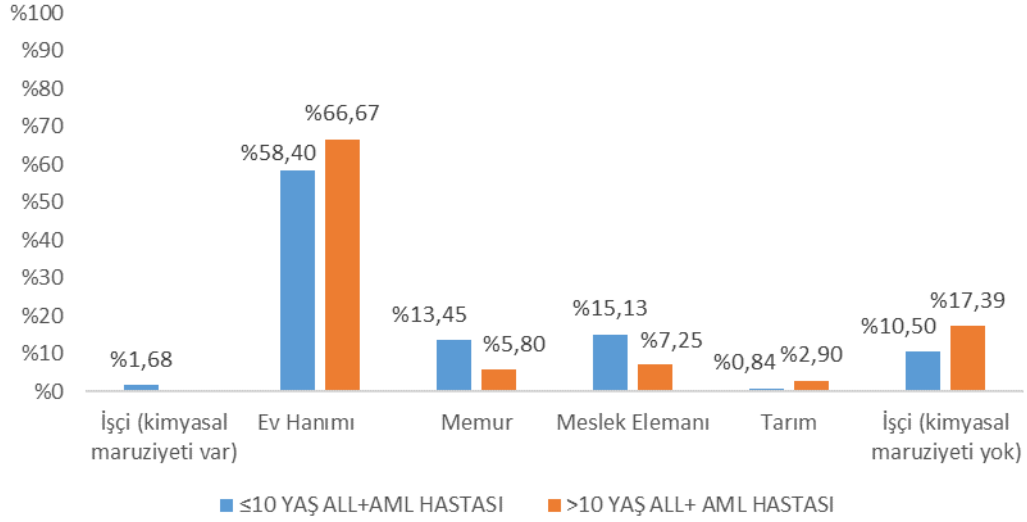
Babanın eğitim durumuna göre 10 yaş ve altı ALL+AML hastalar ile 10 yaş st ALL+AML hastalar arasında fark bulunmamaktadır ($p=0.016$). Alt grup analizlerinde; ilkokul mezunu olan babaların oranı 10 yaş st ALL+AML hastalarında daha yüksektir ($p=0.008$). Lise mezunu olan babaların oranı 10 yaş ve altı ALL+AML hastalarında daha yüksektir ($p=0.011$). Okuma yazma bilmeyen, ortaokul ve niversite mezunu olan babaların oranlarına göre gruplar arasında fark yoktur ($p>0.05$).

Tablo-15: Aileye bağılı sosyoekonomik etmenler

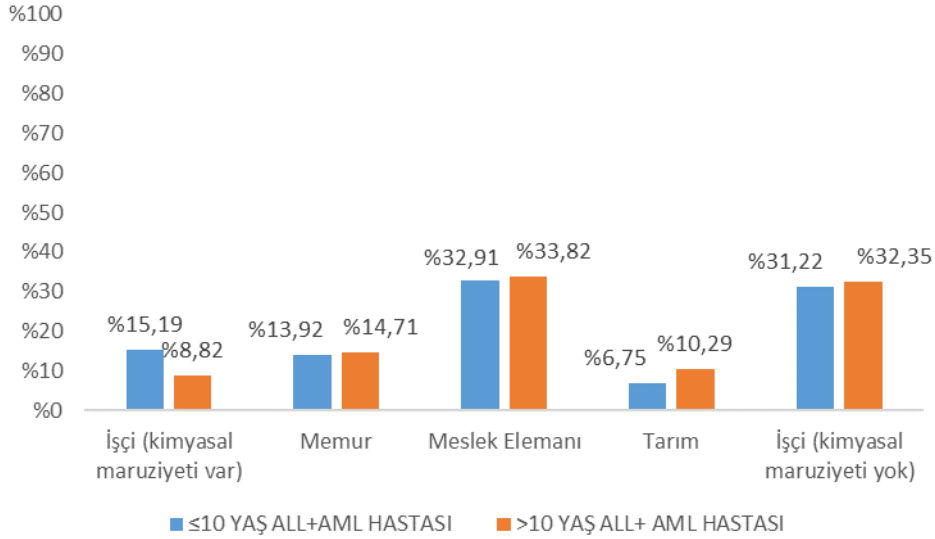
	≤10 YAŞ ALL+AML HASTASI (n:238)	>10 YAŞ ALL+ AML HASTASI (n:69)	p-değeri
Anne eğitim durumu			
Okuma yazma yok	17(%7.14)	7(%10.14)	0.054 ^a
İlkokul	89(%37.39)	36(%52.17)	
Ortaokul	36(%15.13)	10(%14.49)	
Lise	60(%25.21)	13(%18.84)	
Üniversite	36(%15.13)	3(%4.35)	
Baba eğitim durumu			
Okuma yazma yok	9(%3.78)	1(%1.45)	0.016 ^a
İlkokul	58(%24.37)	28(%40.58)	
Ortaokul	26(%10.92)	12(%17.39)	
Lise	95(%39.92)	16(%23.19)	
Üniversite	50(%21.01)	12(%17.39)	
Annenin mesleği			
Kimyasal maruziyeti var	234(%98.32)	69(%100)	0.578 ^c
Kimyasal maruziyeti yok	4(%1.68)	0	
Babanın mesleği			
Kimyasal maruziyeti yok	202(%84.81)	62(%91.18)	0.179 ^a
Kimyasal maruziyeti var	36(%15.19)	6(%8.82)	
Sosyal güvence			
Var	215(%90.34)	60(%86.96)	0.630 ^d
18 yaş altı	8(%3.36)	2(%2.90)	
Yeşil kart	9(%3.78)	4(%5.80)	
Yok	6(%2.52)	3(%4.35)	
Göç durumu			
Var	79(%33.19)	20(%28.99)	0.510 ^a
Yok	159(%66.81)	49(%71.01)	
Göç zamanı			
3 yıldan kısa	13(%16.46)	2(%10)	0.698 ^a
3-10 yıl önce	13(%16.46)	2(%10)	
10-20 yıl önce	25(%31.65)	6(%30)	
20 yıldan fazla süre önce	28(%35.44)	10(%50)	
Göç yeri			
Batıdan göç	22(%27.85)	6(%30)	0.849 ^a
Doğudan göç	57(%72.15)	14(%70)	
Evdeki kişi sayısı	4(1-9) 4.32±1.15	4(2-12) 4.62±1.53	0.184 ^b
Ailenin gelir durumu			
Düşük	50(%21.01)	13(%18.84)	0.640 ^a
Orta	148(%62.18)	47(%68.12)	
Yüksek	40(%16.81)	9(%13.04)	

Veriler n(%). medyan(minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. ^a :Pearson Ki-Kare testi. ^b: Mann-Whitney U testi. ^c :Fisher' in Kesin Ki-kare testi. ^d: Fisher Freeman Halton testi

Şekil-5 ve Şekil-6'da 10 yaş ve altı ALL+AML hastaları ile 10 yaş üstü ALL+AML hastalarının ailelerinin meslek dağılımı belirtilmektedir.



Şekil-5: 10 yaş ve altı ALL + AML hastası ile 10 yaş üstü ALL + AML hastası için annenin mesleği



Şekil-6: 10 yaş ve altı ALL + AML hastası ile 10 yaş üstü ALL + AML hastası için babanın mesleği

4.Çevresel kirlenici etmenler ve akut lösemi ile ilişki

Çalışmamızda ALL ve AML hastaları ile kontrol grubunun yaşadığı çevreyi ve burada bulunan çevresel kirlenici etmeleri inceledik. Kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda ALL+AML hastalarında annenin içtiği medyan sigara miktarı daha düşük bulunmuştur (p=0.044).

ALL+AML hastalarının evlerine yakın bir bölgede (200 metre ve daha yakın) enerji hattı (1000 volt üzerinde voltaj içeren yüksek gerilim hattı) bulunma oranı daha yüksek bulunmuştur (p=0.026). İncelenen diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo-16)

Tablo-16: Çevresel kirlenici etmenler

		ALL+AML HASTALARI (n:307)	KONTROL GRUBU (n:310)	p-değeri
Anne sigara içim durumu	<i>Var</i>	83(%27.04)	80(%25.81)	0.724 ^a
	<i>Yok</i>	224(%72.96)	230(%74.19)	
Anne sigara miktarı		4(1-20) 5.69±5.60	5(2-25) 7.70±6.80	0.044^b
Baba sigara içim durumu	<i>Var</i>	197(%64.17)	188(%60.65)	0.366 ^a
	<i>Yok</i>	110(%35.83)	122(%39.35)	
Baba sigara miktarı		18(1-80) 16.34±11.89	17(1-64) 16.97±11.90	0.680 ^b
Eve yakın bölgede santral	<i>Var</i>	14(%4.56)	22(%7.10)	0.179 ^a
	<i>Yok</i>	293(%95.44)	288(%92.90)	
Eve yakın bölgede fabrika	<i>Var</i>	42(%13.68)	44(%14.19)	0.854 ^a
	<i>Yok</i>	265(%86.32)	266(%85.81)	
Eve yakın bölgede enerji hattı (yüksek gerilim hattı)	<i>Var</i>	29(%9.45)	15(%4.84)	0.026^a
	<i>Yok</i>	278(%90.55)	295(%95.16)	
Evin ısınma şekli	<i>Doğal gaz</i>	258(%84.04)	253(%81.61)	0.424 ^a
	<i>Soba</i>	49(%15.96)	57(%18.39)	

Veriler n(%). medyan(minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

^a: Pearson Ki-Kare testi. ^b: Mann-Whitney U testi

Çevresel kirlenici etmenler açısından ALL ve AML hastaları karşılaştırıldığında babanın içtiği sigara miktarı dışındaki parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo-17).

Babanın içtiği sigara miktarına göre ALL hastaları ile AML hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Babanın içtiği medyan sigara miktarı AML hastalarında daha yüksek bulunmuştur (p=0.018).

Tablo-17: Çevresel kirlenici etmenler

		ALL HASTASI (n:256)	AML HASTASI (n:51)	p-değeri
Anne sigara içim durumu	<i>Var</i>	71(%27.73)	12(%23.53)	0.537 ^a
	<i>Yok</i>	185(%72.27)	39(%76.47)	
Anne sigara miktarı		3(1-20) 5.21±5.28	9(1-20) 8.50±6.76	0.093 ^b
Baba sigara içim durumu	<i>Var</i>	164(%64.06)	33(%64.71)	0.930 ^a
	<i>Yok</i>	92(%35.94)	18(%35.29)	
Baba sigara miktarı		15(1-40) 14.98±9.67	20(1-80) 23.09±18.24	0.018^b
Eve yakın bölgede santral	<i>Var</i>	12(%4.69)	2(%3.92)	>0.99 ^c
	<i>Yok</i>	244(%95.31)	49(%96.08)	
Eve yakın bölgede fabrika	<i>Var</i>	38(%14.84)	4(%7.84)	0.184 ^a
	<i>Yok</i>	218(%85.16)	47(%92.16)	
Eve yakın bölgede enerji hattı (yüksek gerilim hattı)	<i>Var</i>	26(%10.16)	3(%5.88)	0.439 ^c
	<i>Yok</i>	230(%89.84)	48(%94.12)	
Evin ısınma şekli	<i>Doğal gaz</i>	218(%85.16)	40(%78.43)	0.231 ^a
	<i>Soba</i>	38(%14.84)	11(%21.57)	

Veriler n(%). medyan(minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

^a:Pearson Ki-Kare testi.^b: Mann-Whitney U testi. ^c:Fisher' in Kesin Ki-kare testi

Çevresel kirlenme etmenleri açısından 10 yaş ve altı ALL+AML hastaları ile 10 yaş üstü ALL+AML hastaları karşılaştırıldığında Tablo-18'de değişkenlere göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tablo-18: Çevresel kirlenme etmenleri

		≤10 YAŞ ALL+AML HASTASI (n:238)	>10 YAŞ ALL+ AML HASTASI (n:69)	p-değeri
Anne sigara içim durumu	<i>Var</i>	63(%26.47)	20(%28.99)	0.679 ^a
	<i>Yok</i>	175(%73.5)	49(%71.01)	
Anne sigara miktarı		3(1-20) 4.94±5.03	7.50(1-20) 8.10±6.77	0.052 ^b
Baba sigara içim durumu	<i>Var</i>	150(%63.0)	47(%68.12)	0.437 ^a
	<i>Yok</i>	88(%36.97)	22(%31.88)	
Baba sigara miktarı		15(1-60) 15.23±10.05	20(1-80) 19.89±16.07	0.138 ^b
Eve yakın bölgede santral	<i>Var</i>	11(%4.62)	3(%4.35)	>0.99 ^c
	<i>Yok</i>	227(%95.3)	66(%95.65)	
Eve yakın bölgede fabrika	<i>Var</i>	32(%13.45)	10(%14.49)	0.824 ^a
	<i>Yok</i>	206(%86.5)	59(%85.51)	
Eve yakın bölgede enerji hattı	<i>Var</i>	22(%9.24)	7(%10.14)	0.822 ^a
	<i>Yok</i>	216(%90.7)	62(%89.86)	
Evin ısınma şekli	<i>Doğal gaz</i>	196(%82.3)	62(%89.86)	0.134 ^a
	<i>Soba</i>	42(%17.65)	7(%10.14)	

Veriler n(%). medyan(minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

^a:Pearson Ki-Kare testi.^b: Mann-Whitney U testi. ^c:Fisher' in Kesin Ki-kare testi

5.Ailesel diğer etmenler

Kontrol grubu ile ALL + AML hastaları ailede kronik hastalık varlığı, ailedeki kanser yükü açısından değerlendirildi (Tablo-19).

Ailede kanser görülme oranı ALL+AML hastalarının olduğu grupta daha yüksektir ($p<0.001$). Ailedeki kanser vakası sayısına göre ALL+AML hastaları ile kontrol grubu arasında fark vardır ($p<0.001$). Alt grup analizlerine göre; ailede 1 kişide ($p=0.011$) ve 4 kişide ($p<0.001$) kanser görülme oranı ALL+AML hastalarında daha yüksektir. Ailede 3 kişide kanser görülme oranı kontrol grubunda daha yüksektir ($p<0.001$).

Ailedeki kanser vakalarının akrabalık derecesine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0.931$).

Tablo-19: Ailesel diğer etmenler

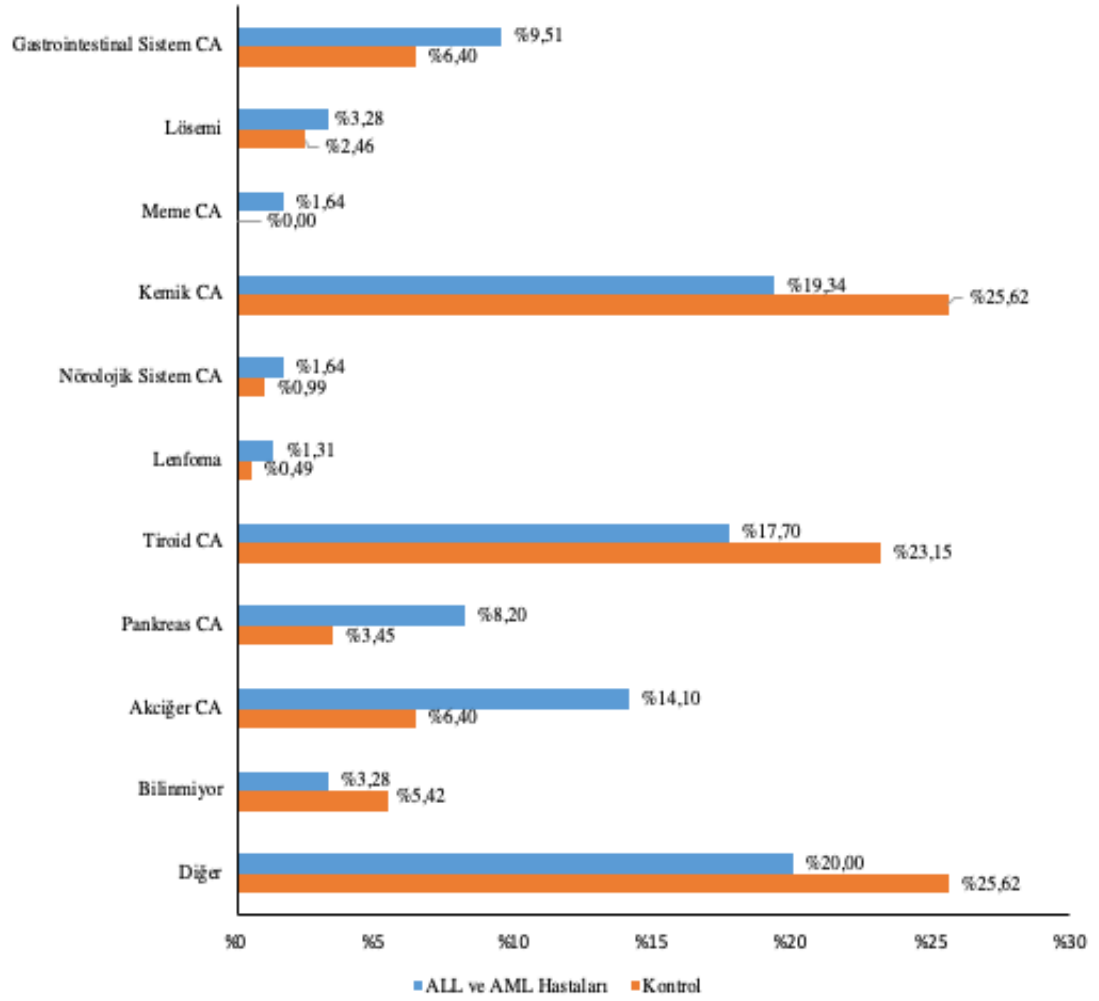
		ALL+AML HASTALARI (n=307)	KONTROL GRUBU (n=310)	p-değeri
Ailede kronik hastalık varlığı	<i>Var</i>	205(%66.78)	224(%72.3)	0.139 ^a
	<i>Yok</i>	102(%33.22)	86(%27.7)	
Ailede kanser varlığı	<i>Var</i>	184(%59.93)	126(%40.6)	<0.001^a
	<i>Yok</i>	123(%40.07)	184(%59.)	
Ailedeki kanser vakası sayısı	<i>1 Vaka</i>	13(%4.26)	1(%0.49)	<0.001^a
	<i>2 Vaka</i>	2(%0.66)	4(%1.97)	
	<i>3 Vaka</i>	102(%33.44)	101(%49.75)	
	<i>4 Vaka</i>	97(%31.80)	35(%17.24)	
	<i>5 Vaka</i>	91(%29.84)	62(%30.54)	
Ailedeki kanser vakalarının akrabalık derecesi	<i>1.derece</i>	183(%60.00)	126(%62.07)	0.931 ^a
	<i>2.derece</i>	81(%26.56)	48(%23.65)	
	<i>3.derece</i>	29(%9.51)	19(%9.36)	
	<i>4.derece</i>	9(%2.95)	8(%3.94)	
	<i>5.derece</i>	3(%0.98)	2(%0.99)	

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

^a:Pearson Ki-Kare testi

^a:Pearson Ki-Kare testi. ^c:Fisher' in Kesin Ki-kare testi

Kontrol grubu ile ALL+AML hastalarının ailelerinde görülen kanser vakalarının kanser türüne göre dağılımı şekil-7’de gösterilmektedir.



Şekil-7: ALL + AML hastaları ve kontrol grubunda kanser türlerinin dağılımı

Ailede kronik hastalık varlığı, kanser varlığı, vaka sayısı ve yakınlık derecesi açısından ALL ve AML hastaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo-20).

Tablo-20: Ailesel diğer etmenler

	ALL HASTASI (n=256)	AML HASTASI (n=51)	p-değeri
Ailede kronik hastalık varlığı			
Var	169(%66.02)	36(%70.59)	0.527 ^a
Yok	87(%33.98)	15(%29.41)	
Ailede kanser varlığı			
Var	152(%59.38)	32(%62.75)	0.654 ^a
Yok	104(%40.62)	19(%37.25)	
Ailedeki kanser vakası sayısı			
1 Vaka	12(%4.80)	1(%1.82)	0.631 ^d
2 Vaka	2(%0.80)	0	
3 Vaka	81(%32.40)	21(%38.18)	
4 Vaka	77(%30.80)	20(%36.36)	
5 Vaka	78(%31.20)	13(%23.64)	
Ailedeki kanser vakalarının akrabalık derecesi			
1.derece	151(%60.40)	32(%58.18)	0.501 ^d
2.derece	68(%27.20)	13(%23.64)	
3.derece	23(%9.20)	6(%10.91)	
4.derece	6(%2.40)	3(%5.45)	
5.derece	2(%0.80)	1(%1.82)	

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

^d: Fisher Freeman Halton testi

^a: Pearson Ki-Kare testi. ^c: Fisher' in Kesin Ki-kare testi

Ailede kronik hastalık varlığı, kanser varlığı, kanser olan vaka sayısı ve yakınlık derecesi açısından 10 yaş ve altı ile 10 yaş üzeri ALL+AML hastaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo-21).

Tablo-21: Ailesel diğer etmenler

	≤10 YAŞ ALL+AML HASTASI (n=238)	>10 YAŞ ALL+ AML HASTASI (n=69)	p-değeri
Ailede kronik hastalık varlığı			
Var	161(%67.65)	44(%63.77)	0.547 ^a
Yok	77(%32.35)	25(%36.23)	
Ailede kanser varlığı			
Var	144(%60.50)	40(%57.97)	0.705 ^a
Yok	94(%39.50)	29(%42.03)	
Ailedeki kanser vakası sayısı			
1 Vaka	7(%3.03)	6(%8.11)	0.083 ^d
2 Vaka	2(%0.87)	0	
3 Vaka	71(%30.74)	31(%41.89)	
4 Vaka	77(%33.33)	20(%27.03)	
5 Vaka	74(%32.03)	17(%22.97)	
Ailedeki kanser vakalarının akrabalık derecesi			
1.derece	143(%60.08)	40(%57.97)	0.152 ^d
2.derece	62(%26.05)	19(%27.54)	
3.derece	20(%8.40)	9(%13.04)	
4.derece	5(%2.10)	4(%5.80)	
5.derece	1(%0.42)	2(%2.90)	

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

^d: Fisher Freeman Halton testi

^a:Pearson Ki-Kare testi. ^c:Fisher' in Kesin Ki-kare testi

Lösemi oluşumunu etkileyen risk faktörlerini belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Lojistik regresyon analizine girecek olan değişkenlerin belirlenmesi için tablo-1, tablo-2, tablo-3, tablo-10, tablo-13, tablo-16 ve tablo-19 de raporlanan değişkenlerin tamamı öncelikle tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile test edilmiş, analiz sonrasında $p < 0.20$ koşulunu sağlayan ve klinik anlamlılığı olduğu düşünülen izleyen değişkenler çok değişkenli regresyon analizine dahil edilmiştir. Bu parametreler; doğum yeri, cinsiyet, anne baba arası akrabalık, annenin gebelikte ilaç kullanımı, düşük sayısı, kaybedilen çocuk sayısı, doğum şekli, doğum zamanı, doğumda meydana gelen sorun, doğum kilosu, tomografi çektirme durumu, çocuklukta geçirilen hastalık, anne eğitim düzeyi, baba eğitim düzeyi, baba iş bilgisi, ailenin geliri, annenin sigara kullanma alışkanlığı, evin santrale yakın olması, evin enerji hattına yakın olması, ailede kronik hastalık varlığı ve ailede kanser öyküsüdür. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde değişken seçim yöntemi olarak geriye doğru seçim yöntemi benimsenmiş olup analize ait final modeli 13 adımda oluşturulmuştur. İlgili analize ait analiz sonucu tablo-22 da sunulmuştur.

Tablo-22: Lösemi oluşumuna etki eden bağımsız risk faktörlerini belirlemeye yönelik çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

		Wald	p-değeri	OR	%95 (GA)	
					Alt	Üst
Doğum Yeri	<i>Diğer</i>	-	-	1	-	-
	<i>Merkez İlçe</i>	0.01	0.961	1.02	0.42	2.49
	<i>İlçe</i>	4.32	0.038	5.85	1.11	30.90
Cinsiyet	<i>Kadın</i>	-	-	1	-	-
	<i>Erkek</i>	5.46	0.019	2.58	1.17	5.71
Doğum Şekli	<i>Normal</i>	-	-	1	-	-
	<i>Sezeryan</i>	2.74	0.098	1.95	0.88	4.28
Doğum Kilosu	<i>SGA</i>	-	-	1	-	-
	<i>Normal</i>	8.04	0.005	4.06	1.54	10.71
	<i>LGA</i>	8.50	0.004	10.36	2.15	49.85
Baba Eğitim	<i>Yok</i>	-	-	1	-	-
	<i>İlkokul</i>	3.44	0.063	17.26	0.85	349.61
	<i>Ortaokul</i>	1.09	0.297	0.50	0.13	1.85
	<i>Lise</i>	2.59	0.108	0.31	0.07	1.29
	<i>Üniversite</i>	0.32	0.570	1.44	0.41	5.05
Baba Meslek	<i>Kimyasal Yok</i>	-	-	1	-	-
	<i>Kimyasal Var</i>	10.19	0.001	16.74	2.97	94.41
Aile Gelir	<i>Düşük</i>	-	-	1	-	-
	<i>Orta</i>	7.51	0.006	3.85	1.47	10.11
	<i>İyi</i>	2.65	0.104	3.40	0.78	14.88
Eve Yakın Santral	<i>Yok</i>	-	-	1	-	-
	<i>Var</i>	4.08	0.043	0.026	0.07	0.96
Eve Yakın Enerji Hattı	<i>Yok</i>	-	-	1	-	-
	<i>Var</i>	10.95	0.001	12.03	2.76	52.49

Model $\chi^2=59.46$; **p<0.001**
Hosmer and Lemeshow Testi: p=0.532
n=617

OR: Odds ratio(odds oranı). GA: Güven aralığı. Ref. Kat.:Referans kategori

Tablo-22 incelendiğinde doğum yerinin, lösemi oluşumu üzerinde risk faktörü olduğu görülmektedir. Buna göre doğum yeri ilçe olan grupta doğum yeri Bursa merkez ilçeleri ve Bursa dışındaki diğer illerden gelen hasta grubuna göre lösemi gözlenmesi riski **5.85** kat daha fazladır. Cinsiyet değişkeni de lösemi oluşumu üzerinde risk faktörü olarak belirlenmiş olup erkek çocuklarda kız çocuklara göre lösemi gözlenme riskinin **2.58** kat daha fazla olduğu görülmektedir. Doğum kilosunun da lösemi oluşumu üzerinde etkili olduğu görülmektedir. Normal doğum kilosuna sahip olanlarda SGA olanlara göre lösemi gözlenme riski **4.06** kat, doğum kilosu olarak LGA olan grupta ise doğum kilosu SGA olarak raporlanan gruba göre **10.36** kat daha fazladır. Baba mesleği lösemi oluşumunu etkilemektedir. Babası iş yerinde kimyasala maruz kalan çocuklarda lösemi gözlenme riski, babası kimyasal bir maddeye maruz kalmayan çocuklara göre **16.74** kat daha fazladır. Ailenin gelir durumu yine lösemi gözlenmesi üzerinde risk faktörü olarak belirlenmiştir. Orta düzeyde gelire sahip olan ailelerin çocuklarında düşük gelirlili ailelere göre lösemi gözlenme riski **3.85** kat daha fazladır. Santrale yakın bir evde ikamet etmek lösemi oluşumu üzerinde risk artırıcı bir etkisi olamazken, enerji hattına (yüksek gerilim hattı) yakın bir evde ikamet eden ailelerin çocuklarında ise lösemi gözlenme riskinin **12.03** kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Yapmış olduğumuz bu çalışmada mevcut örneklem grubu ile çalışmanın bulguları kullanılarak elde edilen güç %81 olarak hesaplanmıştır. Tablo-22 da verilen diğer değişkenler ise lösemi oluşumuna etki etmemektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çocukluk çağında lösemiler, fetal hematopoez sırasındaki gelişimsel bir hata geliştikten sonra birden fazla doğum öncesi ve sonrası vuruşlar gerektirir (28). Son yıllarda lösemi insidansındaki artış lösemının sadece genetik etkilenme sonucu değil, aynı zamanda yaşanan çevrede kimyasal maruziyeti ve erken gelişim evresinde birtakım ajanlara maruz kalmanın etkisinin olabileceğini desteklemektedir (24). Bu nedenle bizde çalışmamızda doğum öncesi ve sonrasında lösemi gelişim riskini artırabilecek etmenleri araştırdık. Akut lösemi tanısı almış 307 hasta (256 ALL ve 51 AML) ile 310 kontrol grubunu dahil ettiğimiz çalışmamızda lösemi gelişim riskini artırabilecek kişiye ait, çevreye ait ve aileye ait birçok faktörü sorguladık.

Kinlen'in (26) 2012'de yayınladığı bir meta-analizde kırsal kesimde yaşayanlarda ALL riskinde hafif bir artış bildirilmiştir. Wanga ve ark.'nın (25) 2019 de yaptığı 357 ALL ve 361 kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada kırsal bölgede yaşayanların muhtemel pestisit maruziyetinin fazla olmasına bağlı lösemi riskinde artış bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda Bursa ilçelerinde doğanların oranı ALL+AML olan grupta daha yüksekti. Bursa'nın ilçelerinde tarım yapılmakta ve muhtemelen burada kullanılan bilinçsiz ve kontrolsüz tarım ilacı kullanımının buna katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

Akut lenfoblastik lösemide erkek/kız oranı 1.2-1.4 arasındadır ve bu fark pubertal dönemde artarak 2'ye yaklaşır (11). Akut miyeloid lösemide ise tüm yaş grupları için kız/erkek oranı hemen hemen eşittir (4). Çalışmamızda da lösemi hastalarında erkek oranı daha yüksekti. Bizim çalışmamızda ALL olanların oranı daha yüksek olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Akut lenfoblastik lösemi 2-6 yaş arasında, AML ise 0-2 yaş ve adolesan dönemde pik yapar (11). Bizim çalışmamızda ise ALL için ortalama tanı yaşı 4.6 yaş (55.5 ay), AML için 7.5 yaş (90 ay) olarak saptadık. ALL için saptanan bu yaş ortalaması literatürler ile benzerdi.

Spector ve ark.'nın (30) yaptığı çalışmada ileri ebeveyn yaşı çocukluk çağı kanser riski ile ilişkilendirilmiştir. Doğum sırasındaki anne yaşındaki her

beş yıllık artış %6-15 risk artışına neden olmaktadır. Casey ve ark.'nın (20) 2015 de yapılan 1960 ALL hastasının dahil edildiği bir çalışmada ebeveyn yaşının lösemi gelişimi ile bir ilişkisi bulunamamıştır. Rafiemmer ve ark.'nın (22) 2019'da yaptığı çalışmada ileri anne yaşı ALL riskinde artış ile ilişkilidir. Casey ve ark.'nın (23) yaptığı çalışmada ebeveyn yaşı ile AML gelişimi ilişkili değildir. Susan ve ark.'nın (16) 2013'te yaptıkları derlemede 35 yaş ve üstü anneler ile 30 yaş altı annelerin çocukları karşılaştırıldığında ileri anne yaşının AML için bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Ayrıca yapılan birçok küçük çalışmada ileri baba yaşının da AML ile ilişkili olduğu görülmüş fakat 200'den çok vakanın dahil edildiği çalışmalarda anlamlı bir fark görülmemiştir. Bizim çalışmamızda lösemi gelişimi ile ebeveyn yaşı arasında ilişki bulunmamaktaydı. Fakat 10 yaş ve altı ALL+AML hastaları ile 10 yaş üzeri ALL+AML hastaları karşılaştırıldığında 10 yaş ve altı olan grupta doğum zamanındaki ebeveyn yaşı daha yüksekti.

Kangkang Yan ve ark.'nın (31) yaptığı bir meta-analizde doğum sırasının ALL gelişme riski ile ilişki olduğu görülmüştür. Bu meta-analize göre ilk doğan bebeklerin ALL riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Bunun sebebi ise ilk doğan bebeklerin diğer çocuklara göre daha geç enfeksiyon ajanlarına maruz kalmasıyla ve ayrıca anne sütünde bulunan potansiyel karsinogen maddelerin sonraki gebeliklerde dramatik olarak düşmesiyle ilişkilendirilmiştir. 2014'te yapılan bir çalışmada maternal parite ve doğum sırası arttıkça ALL riski azaldığı bildirilmiştir (28). Westergaard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada artan doğum sırası ile lösemi riskinde bir azalma görülmüştür. Bunun da daha büyük kardeş aracılığıyla bu çocukların daha erken yaşta enfeksiyon ajanlarına maruz kalmasını ve immünolojik izolasyonun olamaması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (29). Doğum sırası ile lösemi gelişimi arasında 2015' te yapılan ve 1960 ALL hastasının dahil edildiği bir çalışmada ise potansiyel bir risk ilişkisi görülmemiştir (20). Susan ve ark.'nın (16) 2013'te yayınladığı derlemde 100'den fazla hastanın dahil edildiği üç çalışmada artan doğum sırası ile AML riskinde artış bildirilmiştir. Bunun artan doğum sırası ile anne yaşının da artmasının etkisi olabileceği düşünülmüştür (16). Bizim çalışmamızda ise doğum sırası, toplam

gebelik sayısı ve yaşayan kardeş sayısı ile lösemi gelişimi arasında bir ilişki görülmemiştir.

Karalaxi ve ark.'nın (35) 2020'de yaptıkları bir çalışmada gebelik kaybı ile lösemi gelişimi arasında bir ilişki bulunmuştur. Özellikle ALL'de hasta çocuk öncesi gebelik kaybı yaşanması durumunda bu bağlantı daha kuvvetli olmaktadır. Ölü doğum öyküsü ile ALL riski ilişkili bulunmuştur. Ancak AML ile ölü doğum arasında bir bağlantı bulunamamıştır. Rudant ve ark.'nın (24) 746 akut lösemi hastasıyla yaptıkları çalışmada düşük yaşanması durumu ile AML'nin, ölü doğum ile de ALL'nin pozitif bir ilişkisinin olduğu gözlenmiştir. Birçok 100'den az vakanın dahil edildiği çalışma ile 200'den fazla vakanın dahil edildiği çalışmaların birleştirildiği bir meta-analizde annenin önceki gebeliklerinde fetal kayıp yaşaması ile AML arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (16). Çalışmamızda toplam gebelik sayısı, gebelik kaybı durumu, hasta olan bireyin doğum sırası, ölü doğum ve kaybedilen kardeş öyküsü kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Alt grup analizlerinde 10 yaş üstü ALL+AML hastalarının toplam gebelik sayısı ve toplam yaşayan kardeş sayısı 10 yaş ve altı gruba göre daha fazlaydı. Toplam düşük sayısı ve hasta çocuk öncesinde ve sonrasında düşük gözlenen annelerin sayısı 10 yaş üstü ALL+AML hastalarında daha fazlaydı.

Fransa'da 2010-2011 tarihleri arasında tanı almış 636 ALL ve 100 AML hastasının dahil edildiği çalışmada gebe kalma güçlüğü ya da doğurganlık tedavileri ile lösemi arasında ilişki saptanmamıştır (24). Karalaxi ve ark.'nın (35) 2020'de yaptıkları bir çalışmada infertilite tedavilerinin lösemi riskini artırmadığı görülmüştür. Mezei ve ark.'nın (28) yaptığı çalışmada ise hormonal doğurganlık tedavilerinin kullanımı ile lösemi riskinin artabileceği bildirilmiştir. Yine bu çalışmada gebelikte annenin enfeksiyon, hipertansiyon, gestasyonel diyabet gibi doğum öncesi anne sağlığı ile ilgili problemlerin lösemi gelişimi için bir risk artışı yaptığı görülmüştür. Çalışmamızda gebe kalma yöntemi ve gebelik süresince yaşanan problemlerle lösemi arasında bir ilişki görülmedi.

Mezei ve ark.'nın (28) ve ayrıca Spector ve ark.'nın (30) yaptığı çalışmada gebelik sürecinde folik asid kullanımının ALL riskinde azalma ile ilişkisi bulunmuştur. Gebelikte folik asid kullanımının, 2016'da yapılan başka bir çalışmada da ALL ve AML riskini azalttığı görülmüştür (13). Diğer çalışmalardan farklı olarak 2014'te yapılan 747 lösemi hastasının dahil edildiği çalışmada gebelik öncesi folik asid kullanımının lösemi riskini biraz artırdığı bildirilmiştir (24). Çalışmamızda gebelikte folik asid kullanımının lösemi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı görüldü.

Rafieemehr ve ark.'nın (22) 2019'da yaptıkları vaka kontrol çalışmasında babanın sigara içimi ile ALL riskinde bir artış görülmemiştir. Mezei ve ark.'nın (28) yaptığı çalışmada babanın gebe kalma sürecinde önce ve sonrasında sigara içiminin ALL riski artırdığı gösterilmişken, annenin gebelik öncesi ve sonrasında sigara içimi ile lösemi riskinde artış olmamıştır. Kangkang Yan ve ark.'nın (31) 2015'te yaptığı bir meta-analizde annenin gebelikte sigara içiminin ALL riskini artırdığı tespit edilmiştir. Rudant ve ark.'nın (24) 2015' te yaptığı bir diğer çalışmada; annenin gebelikte sigara içimi ALL riskini artırmazken, babanın doğum öncesi ve sonrasında sigara içiminin ALL riskini artırdığı saptanmıştır. Belson ve ark.'nın (27) 2007'de yayınlanan bir derlemede annenin gebelikte sigara içimi ile lösemi arasında ilişki olmamasının sebebinin aile görüşmelerinde yanlılık potansiyelinin var olması ya da sigarayla indüklenen fetal kayıp ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Babanın sigara kullanımı AML riskinde artış ile bağlantılıydı. AML riskindeki artış babanın içtiği sigara miktarıyla ilişkiliydi. Susan ve ark.'nın (16) 2013'te yayınladığı derlemede günde 10 adet veya daha fazla sigara içen annelerin çocuklarında lösemi riskinin arttığı bildirilmiştir. Fakat babanın sigara içimi ile ilgili bir bağlantı saptanmamıştır. Çalışmamızda annenin gebelikte ve gebelik sonrası dönemde sigara içimi ile lösemi arasında ilişki bulunamamıştır. Bu sonuçta ailelerin görüşmeler sırasında yanlı cevap vermeleri ile ilişkisi bulunabilir. Lösemi hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında babanın sigara içip-içmediği ve içilen sigara miktarı arasında istatistiksel olarak bir fark görülmemiştir. Fakat AML hastalarının

babalarının içtiği toplam sigara miktarı ALL hastalarından daha fazla olarak bulundu.

Yüksek doz iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmak çocukluk çağı kanserleri için kabul edilen risk faktörlerinden biridir (30). Belson ve ark.'nın (27) 2007'de yaptıkları bir derlemede gebelikte röntgen çekimi ve doğum sonrası bilgisayarlı tomografi çekiminin lösemi riskini artırdığı görülürken, doğum sonrası röntgen çekimi arasında daha zayıf bir ilişki bulunmaktadır. Crump ve ark.'nın (23) yaptığı çalışmada intrauterin iyonize radyasyona maruz kalma AML riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Mezei ve ark. (28) tarafından 2014'te yapılan bir çalışmada iyonize radyasyona maruz kalma lösemi riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Susan ve ark.'nın (16) 2013'te yayınladığı bir derlemede, intrauterin radyasyonun lösemi gelişim riskini artırdığı bilinmesinden dolayı gebelikte röntgen çekiminin azalması ve alınan dozların daha az olmasından dolayı radyasyonun lösemi gelişimine olan katkısı daha göz ardı edilebilir boyutlara inmiş ve yapılan dokuz çalışmada anlamlı bir fark görülmemiştir. Draper ve ark.'nın (49) yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında yüksek gerilim hattına yakın bölgede yaşayanlarda çocukluk çağı lösemisinde risk artışı yaptığı ve yakınlık artıkça riskin daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda gebelikte röntgen çekimi ile lösemi riskinde bir artış gözlememiştir. Çocukken tomografi çekimi ile lösemi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Elde edilen veriler daha önce yapılan çalışmalar ile tutarlı değildir. Yaşanılan eve yakın bölgede yüksek gerilim hattı bulunanların oranı ALL+AML hastalarında daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç yapılan çalışmalar ile benzerdir. Çalışmamızda eve yakın bölgede fabrika bulunması ve evin ısınma şekli ile lösemi gelişimi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Fakat bunlar ile ilgili yapılmış pek fazla çalışma bulunmamaktadır.

Marcotte ve ark. (37) tarafından yapılan derlemede 8780 ALL, 1332 AML ve 23459 kontrol grubundan oluşan 13 vaka kontrol çalışmasından elde edilen veriler bir araya getirildi. Bu verilere göre sezaryen ile doğumla lösemi gelişimi arasında bir bağlantı olduğu görülmüştür. Bunu açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlardan birinci mekanizmaya göre; doğum fetüste bir stres etkisi oluşturur ve buda katekolamin ve kortizol salınımına yol

açar, böylece yaşamın bu erken döneminde artan kortizol mariziyeti, lösemik ve prelösemik hücreleri ortadan kaldıracaktır. Vaginal yolla doğanlarda kortizol seviyesi sezaryen ile doğanlardan 1.5-3 kat daha fazladır. Bunun yanında acil sezaryen ile doğanlarda da kortizol seviyesi vaginal yolla ile doğanlarla benzerdir ve lösemi riski de benzer şekilde artmamıştır. İkinci potansiyel mekanizma ise vaginal doğum ile mikrobiyatanın oluşumunun desteklenmesidir. Çünkü barsak mikrobiyatasının insanın bağışıklık sistemi üzerine önemli etkileri bulunmaktadır. Vaginal yol ile doğan bebekler daha erken emzilir ve anne sütü ile annenin barsak florasına ait mikroorganizmaların barsak mikrobiyatasını oluşturmaya katkıda bulunması sağlanmış olmaktadır. Wanga ve ark. (25) tarafından 2019'de yapılan 357 vakalık bir çalışmada sezaryen ile doğumun ALL ile ilişkili olduğu görülmüştür. Hassan ve ark.'nın (22) yaptığı çalışmada sezaryen ile doğumda risk vaginal doğuma göre daha fazlaydı. Çalışmamızda doğum şekli ile lösemi gelişimi arasında ilişki gözlenmedi.

Crump ve ark. (20) tarafından 2015'te 1690 ALL hastası ile yapılan bir cohort çalışmasında, LGA olma, doğum uzunluğunun fazla olması ve gestasyon haftasının daha büyük olması ALL riski ile ilişkiliydi. Hassan ve ark.'nın (22) yaptığı vaka kontrol çalışmasında yüksek doğum ağırlığı artmış ALL riski ile ilişkiliydi. Mart 2020'de yapılan bir çalışmaya göre gestasyon haftası ve doğum boyu arasında AML hastalarında pozitif bir ilişki bulunmaktaydı. Doğum kilosunun LGA olmasının erkek çocuklarda AML ile pozitif ilişkisi gözlenirken kız çocuklarda istatistiksel bir fark bulunmamaktaydı (35). Spector ve ark.'nın (30) yaptığı çalışmada ve 2013'te Susan ve ark.'ı (16) tarafından hazırlanan derlemede AML riskini hem düşük doğum ağırlığının hem de yüksek doğum ağırlığının artırdığı görülmüştür. Casey ve ark.'nın (23) 2015'te yaptıkları çalışmada yüksek gestasyon haftası ile AML arasında ilişki bulunmaktaydı. Yüksek fetal büyümenin gestasyonel haftadan bağımsız olarak AML ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Bunun altta yatan mekanizmasında insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2'nin (IGF-1 ve IGF-2) apoptozu inhibe etmesi ve tümör büyümesini desteklemesinin olduğu düşünülmektedir. Westergaard ve ark. (29) tarafından 1997'de yapılan bir

kohort çalışmasında lösemi gelişimi ile yüksek doğum ağırlığı arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir. Mezei ve ark.'nın (28) yaptığı çalışmada yüksek gestasyon haftası, doğum boyu ve artmış doğum kilosu ile hem ALL hem de AML riskinin arttığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda doğum haftası ile lösemi arasında bir bağlantı yoktu. Doğum sonrası herhangi bir sorunu olmayanlar ALL+AML olan grupta kontrol grubuna göre daha fazlaydı. Kontrol grubunda küvöz bakımı ve entübasyon ihtiyacı gibi sorunlar daha fazlaydı. Kontrol grubunda doğum kilosu SGA (SGA:<2500 g, normal:2500-4000 g, LGA:>4000 g olarak sınıflandırıldı.) olanların oranı daha fazlaydı. Lösemi hastalarında doğum kilosu normal olanlar daha fazlayken LGA olanlar arasında istatistiksel bir fark bulunmamaktadır. 10 yaş üstü ALL+AML hastalarında, 10 yaş ve altı ALL+AML hastaları ile karşılaştırıldığında SGA oranı daha yüksekti. Doğum boyu ile lösemi arasında ise istatistiksel bir fark yoktu.

Yapılan bazı çalışmalarda anne sütü alımının lösemi gelişimine karşı koruduğu görülmüştür. Rafieemehr ve ark. (22) tarafından 2019'da yapılan 125 ALL ve 130 kontrol grubunun dahil edildiği bir vaka kontrol çalışmasında 12 aydan daha fazla süre anne sütü alan çocuklarda ALL riskinin azaldığı gösterilmiştir. Mezei ve ark.'nın (28) yaptığı çalışmada emzirmenin bazı erken çocukluk yaşta enfeksiyonlara karşı korucu olduğu ve bu yolla çocukluk çağı lösemisine karşı koruyucu bir etki yarattığı görülmüştür. Metayer ve ark.'nın (24) 2016'da yaptığı çalışmada 6 ay ve daha fazla emzirmenin lösemi gelişimini yaklaşık %10-20 azalttığı görülmüştür. Susan ve ark. (16) tarafından 2013'te yayınlanan sekiz çalışmanın birleştirildiği bir meta-analize göre 6 ay ve daha uzun süre emzirmenin AML üzerine koruyucu bir etkisinin olduğu görülmüştür. Çalışmamızda anne sütü alıp-almama ve anne sütü alım süresi ile lösemi gelişimi arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Crump ve ark. (20) tarafından 2015'te yapılan 1960 ALL hastasının dahil edildiği çalışmada çocukluk döneminde enfeksiyon geçirmenin lösemi gelişiminde bir artış yapmadığı görülmüştür. Ancak yapılan diğer çalışmalarda çocuk çağında enfeksiyon geçirmenin lösemi gelişimine pozitif

bir etkisinin olduğu görülmüştür. Mezei ve ark.'nın (28) yaptığı çalışmada enfeksiyon geçirmenin lösemi riskini arttırdığı görülmüştür. Çocukluk çağında lösemi gelişimini ile enfeksiyonlar arasındaki ilişkiyi açıklayan iki ana hipotez bulunmaktadır. Bunlardan Kinlen'in ortaya koyduğu popülasyon karıştıırma hipotezine göre; daha önceden izole edilmiş bir popülasyona yeni sakinlerin eklenmesi ile ortaya çıkan yeni enfeksiyona nadir bir yanıt olarak gelişebileceği öne sürülmüştür. Greaves tarafından ön sürülen gecikmiş enfeksiyon hipotezine göre; modern toplumlarda görece erken çocukluk döneminde daha az enfeksiyon geçirmenin, yaşamın ilerleyen dönemlerinde enfeksiyon hastalığı geçirildiğinde bağışıklık sisteminde anormal bir yanıt meydana getirebildiği ve bununda lösemi gelişiminde pozitif bir etki yarattığı düşünölmektedir. Spector ve ark.'nın (30) yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında enfeksiyonlara maruz kalmanın lösemi riskini arttırdığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda çocukken enfeksiyon hastalığı geçirenler ve benign diğer hastalık (epilepsi, romotolojik bir hastalık, astım, endokrinolojik bir hastalık...) geçirenlerin oranı kontrol grubunda daha yüksekti. Bu durumda erken çocukluk döneminde enfeksiyon geçirmenin lösemiye karşı koruyucu etkisi destekler biçimdedir. Çocukken herhangi bir hastalık geçirmeyenlerin oranı ALL+AML hastalarında daha yüksekti.

Dişçi ve ark.'nın (50) 2018'de 170 malignite ve çoğunluğu akut enfeksiyon nedeniyle izlenen 107 kontrol grubunun karşılaştırıldığı tek merkezli çalışmada kanserli çocuklar ile kontrol grup karşılaştırıldığında tanı dönemindeki nütrisyon durumları benzer saptanmıştır. Çalışmamızda lösemi hastalarının tanı zamanındaki kilosu ile kontrol grubunun başvuru zamanındaki kilosu ve nütrisyon durumu (kilo persantili) karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı. ALL ve AML hastalarını karşılaştırdığımızda tanı zamanındaki nütrisyon durumu <3. persantil olanların oranı AML hastalarında daha fazlaydı. Fakat tanı anındaki nütrisyon durumu ile ilgili pek fazla çalışma bulunmamaktadır.

Anne-baba eğitimi ile lösemi gelişimi arasındaki ilişki Crump ve ark.'nın (20) 2015'te yapılan 1960 ALL hastasının dahil edildiği bir çalışmada incelenmiştir ve lösemi gelişimi ile arasında ilişki bulunamamıştır. Bu

çalışmanın sonucu çalışmamız ile tutarlıdır. Crump ve ark.'nın (23) 2015'te yaptıkları başka bir çalışmada düşük anne eğitimi ile AML gelişimi arasında bir ilişki bulunurken baba eğitimi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Kangkang Yan ve ark.'nın (31) 2015'te yaptıkları meta-analizde yüksek anne eğitiminin zararlı çevre koşulları ve alışkanlıklardan kendini daha iyi koruyarak lösemi gelişim riskini azalttığı tespit edilmiştir. Fakat bunun aksine 2017'de Kehm ve ark.'nın (32) yaptıkları kohort çalışmasında yüksek anne eğitim seviyesi ile lösemi gelişimi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Rafieemehr ve ark. (22) tarafından 2019'da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında anne ve babaların yüksek eğitim seviyeleri ile ALL sıklığında artış olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ALL+ AML hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anne ve babanın eğitim durumu ile lösemi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ancak ilkokul mezunu olan babaların oranı 10 yaş üstü ALL+AML hastalarında daha fazlaydı. Lise mezunu olan babaların oranı ise 10 yaş ve altı hastalarda daha fazlaydı. Ayrıca lösemi hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında evde yaşayan birey sayıları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Belson ve ark. (27) tarafından 2007'de yapılan derlemede pestisitlere maruz kalmanın lösemi gelişimi riskini artırdığı gösterilmiştir. ALL, gebelik döneminde işyerinde babanın pestisitlere maruz kalmasıyla ilişkiliyken, AML'de annenin gebelik sırasında işyerinde pestisite maruz kalmasıyla ilişkiliydi. Mezei ve ark.'nın (28) yaptığı çalışmada ev içi pestisitlere maruz kalmanın ALL riskini artırdığı görülmüştür. Rudant ve ark. (24) tarafından 2014'te yapılan bir çalışmada doğum öncesi ve sonrasında pestisitlere maruz kalmanın hem ALL hem de AML riskini artırdığı görülmüştür. Çalışmamızda ALL+AML hastalarını kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda kimyasal maruziyeti içeren (boya, yapıştırıcı, makina yağı) bir işte çalışan babaların oranı daha yüksek saptandı. ALL+AML hastalarının babalarında tarımda çalışanların oranı daha yüksekti. Anne mesleği ve babaların yaptığı diğer meslekler arasında ise anlamlı bir fark yoktu.

Çalışmamızda göç durumuna göre ALL+AML hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında göç edenlerin oranı ALL+AML olan grupta daha fazlaydı. Fakat bu durumu destekler pek fazla çalışma bulunmamaktadır.

Birçok çalışmada sosyoekonomik durumun lösemi gelişimi üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda da yüksek sosyoekonomik düzey ile çocukluk çağı lösemisi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Kanada'da 2005'te yapılan bir çalışmada yüksek sosyoekonomik durum ile çocukluk çağı lösemisinde görece yüksek risk saptanmıştır (33). Kehm ve ark.'nın (32) 2017'de yaptıkları kohort çalışmasında da benzer şekilde yüksek sosyoekonomik durum ile çocukluk çağı maligniteleri arasında pozitif bir ilişki görülmüştür. Taumoha ve ark.'nın (51) 2019'da yaptıkları bir çalışmada ile Gupta ve ark.'nın 2014'te (52) yaptığı bir kohort çalışmasında yüksek sosyoekonomik durum ile ALL arasında bir ilişki görülmüştür. Danimarka'da 2004 yılında yapılan bir çalışmada diğer çalışmaların aksine düşük gelir durumu ile lösemi arasında bir ilişki saptanmıştır (34). Kaatsch ve ark.'nın (53) yaptıkları çalışmada yüksek sosyoekonomik düzey ile lösemi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda gelir durumu düşük olanların oranı kontrol grubunda fazlaydı. Gelir durumu orta olanlar da ALL+AML hastaları arasında daha yüksekti. Gelir durumu yüksek olanlarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler çalışmaların büyük çoğunluğu ile benzerlik göstermekte, sosyoekonomik düzeyin yükselmesi ile lösemi riskinde artış görülmekteydi. Fakat sosyoekonomik düzey ile lösemi arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek bir sebep bulunamamıştır.

Florence ark.'nın (54) 2003'te yaptıkları 240 ALL, 39 AML ve 285 kontrol grubundan oluşan vaka kontrol çalışmasında ailede otoimmün hastalık görülmesi ile çocukluk çağında lösemi gelişimi arasında bir ilişki bulunmaktaydı. Bu ilişki tiroid hastalığı olan grupta daha belirgin olarak gözlemlenmiştir. Rivard ve Guiguet'nin (55) 2004'te yaptığı 701 ALL hastası ve 701 kontrol grubunun oluşturduğu vaka kontrol çalışmasında ailede birinci ve ikinci derece akrabalar arasında bildirilen diyabet, astım ve crohn hastalığı ile ALL arasında bir ilişki saptanmamıştır. Zierhut ve ark.'nın (39) 2011'de yaptığı 1842 ALL ve 1986 kontrol grubunun yer aldığı çalışmada özellikle gıda ve ilaç alerjisi ile ALL arasında negatif bir ilişki bulunmaktaydı. Annede alerjik hastalık görülmesinin ALL gelişimi üzerine negatif bir etkisi görülürken,

babada alerji görülmesinin ALL üzerine pozitif bir etkisi olduğu saptanmıştır. Ayrıca ailede görülen herhangi bir otoimmün hastalık, immün yetmezlik, tekrarlayan enfeksiyon geçirme ve tiroid hastalığı arasında bir ilişki bulunmamıştır. Sadece romatoid artirit ile anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ALL+AML olan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ailede diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve diyabet dışı endokrin hastalık oranı benzer olarak saptanırken kontrol grubunda bu hastalıklar harici kronik hastalık görülme oranı daha fazla saptandı.

Yapılan birçok çalışmada lösemi gelişimi ile ailedeki malign hastalık yükü arasında bir bağlantı olup-olmadığı araştırılmıştır. Perriolat ve ark.'nın (38) 2001'de yaptığı 242 ALL, 37 AML ve 285 kontrol grubundan oluşan vaka kontrol çalışmasında ailedeki solid tümör ve hematolojik malignite ile lösemi arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmaya göre çocukluk çağı lösemisi ile ailede hematolojik malignite görülmesi arasında bir ilişki saptanmıştır (OR:2,7). Bu ilişki AML hastaları arasında daha kuvvetli bulunmuştur (OR:13,3). Yine bu çalışmada çocukluk çağı akut lösemisi ile ailede solid tümör öyküsü ilişkiliydi ve ailede gastrointestinal sistem kanseri ve melanom olanlarda bu oran daha yüksek bulunmuştur. Rafiemmer ve ark.'nın (22) 2019'da yayınladığı vaka kontrol çalışmasında ailedeki akrabalarda kanser gelişimi ile lösemi arasında bir bağlantı bulunmamıştır. Crump ve ark.'nın (20) 2015'te yaptıkları çalışmada ailede birinci derece yakınlarında ALL öyküsünün olmasının ALL riskini 7 kat artırdığı görülmüştür. Zierhut ve ark.'nın (39) 2011'de yaptıkları çalışmada ailede kanser bulunması ile ALL arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur. Fakat ailedeki kanser tanılı birey sayısının artması ile bir risk artışı gözlenmiştir. Bu çalışmada ayrı ayrı gruplar incelendiğinde anne ya da baba tarafından olan akrabalarda, kadın ya da erkek bireylerde multiple primer kanser öyküsü olması ve 40 yaş altı bireylerde kanser saptanması ile lösemi gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak ailede görülen hematolojik maligniteler ve solid organ tümörlerinin yaratmış olduğu risk karşılaştırıldığında arada bir fark gözlenmemiştir. Riperta ve ark.'nın (40) 2007'de yaptıkları vaka kontrol çalışmasında ailede birinci ve ikinci derece

akrabalarda kanser görülmesi ile çocukluk çağı lösemisi arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır (OR:1,6). Ailede görülen hematolojik malignitelerde ise AML hastaları arasında belirgin risk artışı saptanmıştır. Rivard ve Guiguet'nin (55) 2004 yılında yaptığı 701 ALL hastası ve 701 kontrol grubunun oluşturduğu vaka kontrol çalışmasında ailede ikinci derece akrabalarında hematolojik malignite görülmesi ile ALL riskinde orta derecede bir artış bildirilirken birinci dereceden akrabalarda hematolojik bir malignitenin görülmesinin ALL riskini artırmadığı görülmüştür. Ailede görülen diğer kanser türleri ile ALL gelişimi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda ailede kanser görülme oranı ALL+AML hastalarının olduğu grupta daha yüksekti. Ailede 1 tane ve 4 tane kanser olan birey olanların oranı AML+ALL olan grupta daha fazlaydı. ALL+AML hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ailedeki kanser vakalarının akrabalık derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kanser türleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Çocukluk çağı lösemileri, fetal hematopoez sırasındaki gelişimsel bir hata geliştikten sonra birden fazla doğum öncesi ve sonrası vuruşlar gerektirir. Ayrıca lösemi insidansındaki artış lösemnin sadece genetik etkilenme sonucu değil, aynı zamanda yaşanan çevrede kimyasal maruziyeti ve erken gelişim evresinde birtakım ajanlara maruz kalmanın etkisinin olabileceğini düşündürür. Sonuç olarak yapmış olduğumuz bu çalışmada elde ettiğimiz veriler doğrultusunda doğum yeri, cinsiyet, doğum kilosu, babanın mesleği, eve yakın bölgede yüksek gerilim hattı bulunmasının lösemi gelişim riski ile ilişkisini saptadık.

KAYNAKLAR

1. Kliegman M. R, Stanton B, Geme J, Schor N. F, Behrman R. E (editör). Nelson Textbook of Pediatrics. Elsevier Saunders. United Kingdom. 2011;1732-9.
2. Türk Hematoloji Derneği Akut Lösemi Kursu. 2006;7-9
3. ATICI E. Cancer and leukemia in the history of medicine. Türk Onkoloji Dergisi. 2007;22(4):197-204
4. Pui C.(editör). Childhood Leukemias Third Edition. Chambridge University Press. New York. 2012;21-48
5. Arber D. A, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-5
6. Yöntem A, Bayram İ. Acute Myeloid Leukemia in Childhood. Archives Medical Review Journal. 2018;27(2)127-35
7. Lanzkowsky P. (editör). Manual of Peadiatric Hematol and Oncol 3th Edition. Churchill Livingstone. New York. 2000;359-41
8. Madhusoodhan P, Carroll W. L, Bhatla T. Progress and Prospects in Pediatric. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2016;46:229-41
9. Güneş A.M, Oren H, Baytan B, et al. The long-term results of childhood acute lymphoblastic leukemia at two centers from Turkey:15 years of experience with the ALL-BFM 95 protocol. Annals of Hematology. 2014;93(10):1677-84
- 10.Carreras E.(editör), Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Springer Nature Switzerland AG. Gewerbestrasse. 2019;523-31
- 11.YÜMLÜ K, Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Kocatepe Medical Journal. 2015;16(1);83-90
- 12.Pui C.(editör). Childhood Leukemias Third Edition. Chambridge University Press. New York. 2012;49-71
- 13.Metayer C, Dahl G, Wiemels J, Miller M. Childhood Leukemia: A Preventable Disease. Pediatrics. 2016;138(1):45-55
- 14.Fraumeni J. F, Miller R. W. Epidemiology of Human Leukemia: Recent Observations. Journal of the National Cancer Institute. 1967;38(4):593-5
- 15.Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. American Cancer Society. October 2006;107(9):2099-107
- 16.Puumala S. E, Ross J.A, Aplenc R, Spector L. G. Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. Pediatric Blood and Cancer. 2013;60(5):728-33
- 17.Godley L. A, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. Blood. 2017;130(4):424-32
- 18.Yöntem A, Bayram İ. Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. Archives Medical Review Journal. 2018;27(4):485-99

19. Türkkan A. (editör). Elektromanyetik Alan ve Sağlık Etkileri. F. Özsan Matbaacılık. Bursa. 2012; pp:62-110
20. Crump C, Sundquist J, Sieh W, Winkleby M. A, Sundquist K. Perinatal and familial risk factors for acute lymphoblastic leukemia in a Swedish national cohort. *ACS Journals*. 2015;121(7):1040-7
21. Pérez-Saldivar M. L, Fajardo-Gutiérrez A, Mejia-Arangure J. M. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*. 2011;Volume 11:355-65
22. Rafieemehr H, Calhor F, Esfahani H, Gholiabad S. G. Risk of Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Case-Control Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019;20(8):2477-83
23. Crump C, Sundquist J, Sieh W, Winkleby M. A, Sundquist K. Perinatal risk factors for acute myeloid leukemia. *Springer Science Business Media Dordrecht*. 2015;30:1277-85
24. Rudant R. A, Orsi L, Petit A, et al. Maternal reproductive history, fertility treatments and folic acid supplementation in the risk of childhood acute leukemia. *Cancer Causes & Control*. January 2014;25(10);1283-93
25. Wanga Y, Gaoa P, Lianga G, et al. Maternal prenatal exposure to environmental factors and risk of childhood acute lymphocytic leukemia: A hospital-based case-control study in China. *Cancer Epidemiology*. 2019;Volume 58:146-52
26. Kinlen L. J. An examination, with a meta-analysis, of studies of childhood leukaemia in relation to population mixing. *British Journal of Cancer*. 2012;107;1163-8
27. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review. *Environmental Health Perspectives*. 2007;115(1):138-45
28. Mezei G, Sudan M, Izraeli S, Kheifets L. Epidemiology of childhood leukemia in the presence and absence of Down syndrome. *Cancer Epidemiology*. 2014;38(5);476-89
29. Westergaard T, Frisch M, Pedersen J. B, et al. Birth Characteristics, Sibling Patterns, and Acute Leukemia Risk in Childhood: a Population-Based Cohort Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997;89(13):939-47
30. Spector L. G, Pankratz N, Marcotte E. Genetic and Nongenetic Risk Factors for Childhood Cancer. *Pediatric Clinics of North America*. 2015;62(1):11-25
31. Yan K, Xu X, Liu X, et al. The Associations Between Maternal Factors During Pregnancy and the Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-Analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(7):1162-70
32. Kehm R, Spector L. G, Poynter J. N, Vock D. M, Osypuk T. Socioeconomic Status and Childhood Cancer Incidence: A Population-Based Multi Level Analysis. *American Journal of Epidemiolog*. 2017;187(5):987-991

33. Borugian M. J, Spinelli J, Mezei G, Wilkins R, Abanto Z, McBride M. L. Childhood Leukemia and Socioeconomic Status in Canada. Lippincott Williams & Wilkins. 2005;16(4):526-531
34. Raaschou-Nielsen O, Obel J, Dalton S, Tjnneland A, Hansen J. Socioeconomic Status and Risk of Childhood Leukaemia in Denmark. Scand Public Health. 2004;32:279-86
35. Karalaxi M. A, Dessypris N, Ma X, et al. Age-Sex and Disease Subtype Related Floated Growth Diffrerentials in Cildhood Acute Myeloid Leukemia Risk: A Childhood Leukemia International Consortium analysis. European Journal of Cancer. 2020;Volume 130:1-11
36. Ma X, Metayer C, Does M. B, Buffler P. A, Maternal Pregnancy Loss, Birth Characteristics, and Childhood Leukemia (United States), Cancer Causes Control, November 2005;16:1075-83
37. Marcotte E. L, Thomopoulos T. P, Infante-Rivard C, et al. Caesarean Delivery and Risk of Childhood Leukaemia: a Pooled Analysis From The Childhood Leukemia International Consortium (CLIC), Lancet Haematology, 2016;3(4):176-85
38. Perrillat F, Clavel J, Jaussent I, et al. Family Cancer History and Risk of Childhood Acute Leukemia (France). Cancer Causes Control. 2001;12:935-41
39. Zierhut H, Linet M. S, Robison L. L, Severson R. K, Spector L. G. Family History of Cancer and Non-malignant Diseases and Risk of Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study. The International Journal of Cancer Epidemiology. 2011;36(1):45-51
40. Riperta M, Menegauxa F, Perel Y, et al. Familial History of Cancer And Childhood Acute Leukemia: A French Population-Based Case–Control Study, European Journal of Cancer Prevention, 2007;16(5):466-70
41. Kaplan J. A. Leukemia in Children. Pediatrics in Review. 2019;40(7):319-31
42. Arber D. A, Borowitz M. J, Cessna M, et al. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia, Guideline From the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. 2016;Volume 141:1342-93
43. Rudolph A. M, Lister G. E, First L. R, Gershon A. A, Rudolph C. D.(editör). Rudolph's Pediatrics. McGraw-Hill Co, New York. 2011;1620-9.
44. Pui C, Childhood Leukemias, Third Edition. Chambridge University Press. New York. 2012;332-66
45. Orkin S. H.(editör). Nathan And Oski's Hematology And Oncology Of Infancy And Childhood Eight Editioin. Elsever. United States, 2015;1527-52
46. Kaspers G. Z. Pediatric acute myeloid leukemia towards high quality cure of all patients. 2007;92:1519-32.
47. Ribeiro R. C, Razzouk B. P. Successive clinical trials for childhood acute myeloid leukemia at St Jude Children's Research Hospital from 1980 to 2000. 2005;19:2125-9.

48. Zwaan C. M, Kolb E. A, Reinhardt D, et al. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):2949–62.
49. Draper G, Vincent T, Kroll M. E, Swanson J, Childhood Cancer in Relation to Distance From High Voltage Power Lines in England And Wales: A Case-Control Study, *BJM*, June 2005;25(3):336-7
50. Dişçi E, Yıldırım Z. K, Mustafa Büyükavcı, Cahit Karakelleoğlu. Nutritional Status of Children with Cancer: A Single Center Experience. *Güncel Pediatri.* 2018;16(1):85-99
51. Ghosh T, Richardson M, Spector L. G, Turcotte L. M. Socioeconomic Status Is Associated with Prognostic Factors in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia-Implications for Outcomes: A Report from the Children's Oncology Group. *Blood.* 2019;134(1)1293-308
52. Gupta S, Sutradhar R, Guttman A, Sung L, Pole J. D. Socioeconomic Status and Event Free Survival in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Population-Based Cohort Study. *Leukemia Research.* 2014;38(12):1407-12
53. Kaatsch P, Kaletsch U, Krummenauer F, et al. Case Control Study on Childhood Leukemia in Lower Saxony, Germany. Basic Considerations, Methodology and Summary of Results, *Klin Padiatri.* 1996;208(4):179-85
54. Perillat-Menegaux F, Clavel J, Auclerc M, et al. Family History of Autoimmune Thyroid Disease and Childhood Acute Leukemia, *American Association for Cancer Research*, 2003;Volume 12:60-3
55. Infante-Rivard C, Guiguet M. Family history of hematopoietic and other cancers in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Detection and Prevention.* 2004;28(2):83-7
56. Elektrik Kuvvetli Akım Tesisleri Yönetmeliği. Birinci Bölüm. Madde 4. 2000

EKLER

Ailelere yüksek gerilim hattını tarif dereken kullanılan fotoğraf Şekil-8'dadır.



Şekil-8: Yüksek gerilim hattı fotoğrafı (19)

Adı		Anket tarihi	
Soyadı		Telefon Numarası	
Doğum Tarihi		Adres	
Doğum yeri			
Tanı Tarihi			
Cinsiyeti			
Dosya no:			
Annenin Eğitim durumu	Okuma-yazma yok: İlkokul: Ortaokul: Lise: Üniversite:		
		Akrabalık	Yok: Var: Derecesi:
Annenin Sigara içimi	Var Yok adet/gün	Annenin işi:	
Annenin gebelikte ilaç kullanımı var mı			
Annenin gebelikte sigara içimi var mı			
Annenin gebelikte geçirdiği hastalık var mı			
Annenin gebelikte röntgen çekimi var mı			
Annenin gebelikleri: Kaç gebelik: Kaç yaşayan: Kaçınıc gebelik		Düşük ve ayı: Ölü Doğum: Kaybedilen çocuk ve nedeni:	
Gebe kalma	Spontan Tüp bebek İndüklenme	Anne sütü aldı mı Ne kadar	
Doğum şekli: Doğum Zamanı:	Normal : Sezeryan:	Doğum sonrası sorun var mı??	Küvöz : Entübasyon:
Doğum Kilosu: Doğum Boyu:		Tomografi çekildimi	

Çocuklukta Geçirilen Ciddi Hastalıklar:			
Babanın Eğitim durumu	Okuma-yazma yok: İlkokul: Ortaokul: Lise: Üniversite:	Babanın Doğum Tarihi	
Babanın Sigara içimi	Var Yok adet/gün	Babanın işi:	Tarım: Sanayi:
Sosyal Güvence	Var: Yok: 18 yaş altı: Yeşil kart:	Göç Var mı: Nerden Ne zaman	
Evde yaşana kişi sayısı:		Eve yakın	Santral Fabrika Enerji hattı
Ailenin gelir düzeyi:	Düşük: Orta: Yüksek:	Evin ısınması:	
Ailede kronik hastalık var mı		Ailede kanser var mı kimde ve ne kanseri:	
Tanı:	Boy: Kilo: BGVA: Nütrisyon Durumu:		

Anketi dolduran:

Kimden bilgi alındı:

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime katkıda bulunan, tecrübe ve bilgilerini aktaran Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Nilgün Köksal başta olmak üzere tüm öğretim üyelerine, tezimin konusunun belirlenmesinden, basılmasına kadar her aşamada, bilgi ve deneyimi ile yol gösteren, ilgisini ve desteğini esirgemeyen, danıştığım tüm konularda yardımcı olan değerli hocam, Doç. Dr. Melike Sezgin Evim'e, hasta verilerinin istatikselsel olarak yorumlanmasında bana yol gösteren ve yön veren, destek olan değerli öğretim üyesi Doç. Dr. Gökhan Ocakođlu'na, tüm hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen sevgili annem Zeliha Genç ve babam Celal Genç'e, kardeşlerim Banu ve Turan Genç'e, hayatıma bambaşka bir anlam katan biricik oğlum Can'a ve hayat arkadaşım, sevgili eřim Arda'ya, tezimi hazırladığım tüm aşamalarda yanımda olduğu ve destek verdiği için teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

■■■■■■ yılında ■■■■■■ da doğdum. İlkokul ve ortaokul öğrenimimi Atatürk İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi ise Sivas Fen Lisesi'nde tamamladım. 2008 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'ni kazanarak tıp öğrenimime başladım ve 2014 yılında mezun oldum. Devlet hizmet yükümlüsü olarak Ekim 2014- Ocak 2015 tarihleri arasında Kastamonu Devlet Hastanesi Çocuk Acil Polikliniğinde ve Eylül 2015-Mart 2016 tarihlerinde Hekimhan Toplum Sağlığı Merkezi'nde çalıştım. Nisan 2016'da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan olarak uzmanlık eğitimime başladım, halen anabilim dalında ihtisas eğitimime devam etmekteyim.