

Review / Derleme

**Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi Sağ Kalanlarında Obezite: Bir
Literatür Taraması
Obesity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors: A
Literature Review**

Tuba Arpaci¹, Ebru Kılıçarslan Törüner¹

¹Gazi Üniversitesi Sağlık
Bilimleri Fakültesi Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları
Hemşireliği Anabilim Dalı

Corresponding Author:

Dr. Tuba Arpaci

Address:

Gazi Üniversitesi Sağlık
Bilimleri Fakültesi Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları
Hemşireliği Anabilim Dalı,
Ankara

Tel: 0312 216 26 51

E-mail:

tubaarpaci25@gmail.com

Başvuru Tarihi/Received :

07-02-2014

Kabul Tarihi/Accepted:

14-04-2014

ÖZET

Amaç: Obezite, akut lenfoblastik lösemi tanısı sonrası sağkalan çocuklarda görülen en önemli geç yan etkiler arasındadır. Yapılan bu literatür derlemesinde, çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisinden sağkalanlarda obezite görülme sıklığının ve sağkalanların özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Pubmed ve Wiley Interscience veri tabanları taranarak 2003-2013 yılları arasında yapılmış 13 çalışma incelenmiştir.

Bulgular: İncelenen çalışmalarda çocuklarda obezite görülme sıklığının %4.6 ile %38.2 arasında değiştiği belirlenmiştir. Yüksek doz kranial radyoterapi alanlarda, uzun süreli steroid maruziyeti olanlarda ve kız çocuklarında obezite prevalansında artış saptanmıştır.

Sonuç: Obezitenin, sağkalanlarda en yaygın geç etkilerden olduğu ve obezite ile beraber büyüme gelişme problemleri, kardiyak anomaliler ve hipertansiyon gibi birçok yan etkinin görüldüğü belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Lösemi, Sağkalan, Obezite

ABSTRACT

Purpose: Obesity is one of the most important late effects that seen in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. In this literature review, it is aimed to determine frequency of obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and characteristics of survivors.

Materials and Methods: Review of the literature was made on Pubmed and Wiley Interscience and 13 studies were examined that conducted between 2003 and 2013.

Results: Frequency of obesity in survivors is between 4.6% and 38.2%. The prevalence of obesity showed increases in female and survivors treated high dose cranial radiation therapy and survivors with long-term steroid exposure.

Conclusion: It was shown that obesity is the most common late effects in survivors and there has been many late effects such as growth and development problems, cardiac anomalies, hypertension with obesity.

Key words: Child, Leukemia, Survivor, Obesity

GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağında görülen en yaygın kanser türüdür ve

çocuklarda görülen neoplazmaların %25-30'unu oluşturur. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemide sürekli ilerleme gösteren tedavi yöntemleri sayesinde 5 yıllık sağ kalım oranları %80'lere ulaşmıştır. Gelişen tedavi teknikleriyle sağlanan tam iyileşmeyle beraber lösemiye ve tedaviye bağlı geç etkiler nedeniyle tedavi sonrası kronik bir süreç başlamaktadır (1,2). Obezite, ALL'den sağ kalan hastalarda giderek artan bir oranda ortaya çıkan en önemli sağlık sorunlarından biri olarak görülmektedir.

Akut lenfoblastik lösemi tedavisi sonrası obezite prevalansı %16- 56'dır (3,4). Akut lenfoblastik lösemiden sağkalanlar tedavi sonrası 10 yıldan 20 yıla kadar obezite yönünden yüksek risk altında olmaya devam etmektedir (5). Yapılan bir çalışmada yaşa göre vücut kitle indeksi (VKI) \geq %85 olan çocuk sayısı tanı sırasında normal popülasyonla benzerken tedavi sonrasında anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (6). Akut lenfoblastik lösemi sağkalanlarında obezite etiyojisi tam olarak bilinmemekle beraber çoğunlukla kranial RT gibi hipotalamus - hipofiz aksını etkileyen tedavi yöntemleri ve steroid maruziyeti sorumlu tutulmaktadır. Bununla birlikte yaşam tarzı ve genetik faktörlerin de etkili olabileceği düşünülmektedir (7,8).

Çocukluk, adölesan ve genç erişkin dönemde görülen obezite diyabet, hipertansiyon, dislipidemi gibi metabolik sorunlara ve ilerleyen aşamada kardiyovasküler hastalıklara neden olmaktadır. Bununla beraber çocuklarda obezite mental sorunlar, okul başarısızlığı, düşük benlik saygısı gibi sorunlarla da ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle risk altında olan çocukların yakından takip edilmesi ve ailelerinde bu konuda bilgilendirilmesi gerekmektedir (9,10).

Bu literatür derlemesinde, çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemiden sağkalanlarda obezite görülme durumunu inceleyen çalışmaların incelenmesi planlanmış, çocuklarda obezite görülme sıklığı ve obezite görülen çocukların özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Akut lenfoblastik lösemiden sağ kalan çocuklarda obezite görülme durumunu belirlemek amacıyla literatür taraması yapılmıştır. Literatür taraması Pubmed ve Wiley Interscience veri tabanlarında İngilizce dilinde 4 anahtar sözcük kullanılarak yapılmıştır. Taramada “Çocuk (child)”, “Lösemi (leukemia)”, “Sağkalan (survivor)” ve “Obezite (obesity)” anahtar sözcükleri kullanılmıştır. Araştırma kapsamına a) 2003-2013 yılları arasında yayımlanmış, b) Örneklemi tedavi bitiminden en az 2 yıl geçmiş hastaların oluşturduğu, c) ALL'den sağ kalan çocuklarda obezite görülme durumunu belirlemek amaçlı yapılan, d) Online tam metnine ulaşılan çalışmalar alınmıştır. Tarama sonucunda ulaşılan 57 makaleden kriterlere uyan toplam 13 tanımlayıcı çalışma araştırma kapsamına alınmıştır. Çalışmalar yapıldığı yıl, yapıldığı yer, örneklem sayısı ve özellikleri, hastalarda obezite görülme sıklığı, çalışmalardan elde edilen önemli sonuçlar yönünden değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Araştırma kapsamında incelenen çalışmaların örneklemi ALL tanısıyla tedavi görmüş ve tedavi bitiminden en az iki yıl geçmiş hastalar oluşturmaktadır. Yapılan çalışmaların örneklem sayılarına bakıldığında Oeffinger ve arkadaşları (2003) (5) tarafından yapılan retrospektif çalışma örneklem sayısı en fazla (n= 1765) olan çalışmadır. Jarfelt ve ark. (2005) (11) tarafından yapılan çalışma örneklem sayısı en az (n= 35) olan çalışmadır. İncelenen çalışmalardaki örneklem toplamını 9419 sağ kalan çocuk ve ebeveynleri oluşturmaktadır. Çalışmaların çoğunun örneklemi ALL daha az olarak da AML ve diğer lösemiler oluşturmaktadır. Katılımcılardan veriler rutin poliklinik izlemleri sırasında yüz yüze görüşme yöntemiyle ya da anket gönderilerek toplanmıştır. Tanı, tedavi ve tedavi sonrası

izlemlerine ilişkin bilgiler hastane kayıtlarından elde edilmiştir.

Çalışmalarda çocukların tanı sırasındaki yaş ortalaması 4.9 ± 1.21 'dir. Tedavi sonrası ortalama yaşam yılları ise 10.8 ± 3.74 bulunmuştur. İncelenen çalışmalarda obezite ve aşırı kilo en yaygın geç etki olarak değerlendirilmiştir. Obezite görülme sıklığı %4.6 ile %38.2 arasında değişmektedir ve ortalaması %19.5'tir. Obezite prevalansı yüksek doz kranial radyoterapi (≥ 20 Gy) ve steroid tedavisi alanlarda artış göstermektedir. Aynı zamanda, tedavi sırasında obezite gelişen çocuklarda tedavi tamamlandıktan sonrada obezitenin çoğunlukla devam ettiği belirlenmiştir. Yine yapılan incelemelerde tedavi sonrasında kızlarda obezitenin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Literatür taraması sonucu araştırmaya alınan 13 makalenin özeti Tablo 1'de yer almaktadır.

TARTIŞMA

Akut lenfoblastik lösemi tedavisi sonrası sağkalım oranlarının artmasıyla beraber tedavi sonrası gelişen geç yan etkilere ilgi artmış ve hayatta kalanların uzun vadeli izlemleri sağlık bakımının önemli bir parçası haline gelmiştir. Obezite sağkalan lösemili çocuklarda rastlanan kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskini arttıran en yaygın geç etkilerdendir. Akut lenfoblastik lösemi tedavisi sonrası obezite görülme prevalansı %16 - 56'dır (3,4).

Yapılan literatür taraması sonucunda 2003-2013 yılları arasında yayımlanan lösemiden sağkalan çocuklarda obezite görülme durumunu belirlemek amaçlı yapılan 13 araştırma makalesine ulaşılmıştır. Çalışmalarda obezite görülme sıklığı %4.6 ile %38.2 arasında değişmektedir ve ortalaması %19.5'tir. Iughetti ve ark. (2012) (12) tarafından incelenen literatür çalışmasında da benzer şekilde obezite görülme sıklığı %8 ile %47.2 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, yapılan bu çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Yüksek doz radyoterapi alan çocukların obeziteye daha yatkın oldukları saptanmıştır. Yüksek doz kortikosteroid maruziyeti obezite ile yakından ilişkili bulunmuştur. Garmey ve ark. (2008)'nin (13) yaptıkları çalışmada sadece kemoterapi alanlarda önemli oranda bir VKI artışı gözlenmemiş ancak küçük yaşta KRT'ye maruziyetin obeziteye yatkınlığı arttırdığı belirlenmiştir. Trimis ve ark. (2007)'nin (14) yaptıkları çalışmada da kemoterapi alanlarla kemoterapiyle beraber KRT alanların karşılaştırılmış ve çalışmada KRT alanların obezite açısından daha riskli oldukları saptanmıştır.

İncelenen çalışmalarda çocuklarda tedavinin ilk yılında kilo alımında önemli artış gözlemlendiği ve bu artışın tedavi sonrası süreçte de devam ettiği belirtilmektedir. Asner ve ark. (2008)'nin (15) yaptıkları çalışmada tedavi sırasında aşırı kilolu olan hastalarda tedavi sonrası süreçte de aşırı kilo alımının devam ettiği gözlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda obezite görülme sıklığının kızlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Breene ve ark. (2011)'nin (16) yaptıkları çalışmada tanı sırasındaki duruma göre tedavi sonrası 3. yılda kızlarda obezitenin daha sık olduğu gözlenmiştir. Veringa ve ark. (2012)'nin (17) yaptıkları çalışmada ise erkeklerin aksine kızlarda VKI önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur.

Sağkalanların kardeşleriyle karşılaştırıldıkları çalışmalarda sağkalanların VKI'lerinde önemli artış olduğu saptanmıştır. Sağkalan çocuklarda obezite etiolojisinde yaşam tarzı, radyoterapiye bağlı hipotalamus hasarı, kemoterapi, büyüme hormonu eksikliği, kortikosteroidler, erken yaşta tanı alma ve bunlar gibi birçok risk faktörü yer almaktadır. Obezite ile beraber büyüme gelişme problemleri, kardiyak anomaliler ve hipertansiyon gibi birçok yan etkinin görüldüğü belirlenmiştir (6, 7, 9, 18).

Tablo 1: Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi Sağ Kalanlarında Obezite Durumu ile İlgili Yapılan Çalışma Özetleri

Yazar Adı/Yılı/Yapıldığı yer	N	Örneklem Özellikleri	Çalışmanın Yöntemi	Obezite Tanımı	Obezite Prevalansı	Bulgular ve Sonuç
1. Oeffinger ve ark. (2003) ABD (5)	4330	- Sağ kalan ALL'li çocuk:1765 - %49.3 Kız - Sağ kalanların kardeşleri: 2565 - %52.9 Kız - Tanı; ALL - Ortalama tanı yaşı; 6.3 yaş - Tedavi sonrası en az sağkalım süresi; 5 yıl - Tedavi sonrası yaşam yılı ortalama 17 yıl	- Ocak 1970- Kasım 1986 - Çocukluk çağı kanser sağ kalanları çalışmasından - Kohort (Retrospektif Araştırması)	VK \geq 30.0	% 17 (n=300)	- Yüksek doz kranial radyoterapi (KRT) (20-24Gy) alan sağkalanlar kardeşleriyle karşılaştırıldıklarında obeziteye yatkınlık açısından anlamlı ilişki saptanmıştır. Obezite olasılığı kızlarda 2.59, erkeklerde 1.86 bulunmuştur. - Sağkalan kızların kardeşleriyle karşılaştırıldığında obeziteye daha yatkın oldukları saptanmıştır.
2. Chow ve ark. (2007) ABD (6)	165	- % 43 Kız - Tanı; ALL - Ortalama tanı yaşı; 4.8 yaş - Tedavi sonrası en az sağkalım süresi; 2 yıl - Tedavi sonrası yaşam yılı ortalama 5.2 yıl	- Ocak 1993- Aralık 2003 yılları arasında - Çocuk hastanesinde ve yerel bir tıp merkezinde - Kohort Araştırması	VKI \geq 30.0	%21. 2 (n=35)	- Çalışmada yüksek doz kortikosteroid maruziyeti obezite ile ilişkili bulunmuştur. - Kızların VKI artışına daha yatkın olduğu saptanmıştır.
3. Aldhafiri ve ark. (2012) Sudi Arabistan (19)	56	- % 39 Kız - Tanı; ALL - Tedavi sonrası yaşam yılı ortalama 6.2 yıl	- 1994- 2009 - Çocuk hastanesi ve kanser çalışma grubu tedavi protokolü araştırma merkezinde - Kohort Araştırması	VKI \geq 95 Per.	% 10.7 (n=6)	- Çalışmada örneklem grubunun hemen hemen yarısında sağlıklı kilo durumu olduğu belirlenmiştir.
4. Asner ve ark. (2008) İsviçre (15)	54	- Tanı; ALL - Tedavi sonrası en az sağkalım süresi; 5 yıl - Tanıdan itibaren geçen süre ortalama 6 yıl	- 1990- 2000 - İsviçre'de bir sağlık kuruluşunda pre-B ALL tanısıyla tedavi görmüş hastalar - Retrospektif Araştırma	VKI $>$ 97.7 per.	% 18 (n=10)	- Tedavi sırasında aşırı kilolu olan 16 hastadan 11'i ve obez olan 10 hastadan 9'unda tedavi sonrası süreçte aşırı kilo alımı gözlenmiştir. - Tedaviden sonraki obezite ile maternal VKI ve tanı sırasındaki VKI arasında anlamlı ilişki saptanırken tanı yaşı, cinsiyet, paternal VKI ve kümülatif steroid dozları arasında bir ilişki saptanmamıştır.
5. Breene ve ark. (2011) İngiltere (16)	77	- %52 Kız - Tanı; ALL - Ortalama tanı yaşı; 4.6 yaş - Tedavi sonrası en az sağkalım süresi; 3 yıl - Tedavi sonrası yaşam yılı ortalama 10.1 yıl	- Ocak-Nisan 2008 tarihleri - 1997- 2003 yıllarında tedavi edilen hastalar - Retrospektif çalışma	VKI SDS $>$ 2.3	% 17 (n=9)	- Çalışmada birçok hastada tedavi bitiminden 3 yıl sonrasında aşırı kilo veya obezite olduğu, - Tanı sırasındaki duruma göre tedavi sonrası 3. yılda kızlarda obezitenin daha sık olduğu gözlenmiştir. - ALL tedavisi almış hastaların kranial RT olmadan da VKI artışı açısından risk altında oldukları kızların ise daha fazla risk altında olduğu saptanmıştır.
6. Garmey ve ark. (2008) ABD (13)	3618	- Sağ kalan ALL'li çocuk; 1451 - %51.1 Kız - Sağ kalanların kardeşleri; 2,167 - %53.7 Kız - Tanı; ALL - Ortalama tanı yaşı; 7.7 yaş - Tedavi sonrası en az sağkalım süresi; 5 yıl - Tedavi sonrası yaşam yılı ortalama 25.1 yıl	- 1970-1986 - Çocukluk çağı kanser sağ kalanları çalışmasından - 2002-2003 tarihlerinde - Kohort (Retrospektif Araştırması)	VKI \geq 30.0	%30.2 (n= 439)	- KRT alan sağkalanlar kardeşleriyle karşılaştırıldıklarında VKI'lerinde önemli artış olduğu saptanmıştır. - Sadece kemoterapi alanlarda önemli oranda bir VKI artışı gözlenmemiş ancak küçük yaşta KRT'ye maruziyetin obeziteye yatkınlığı arttırdığı belirtilmiştir.
7. Jarfelt ve ark. (2005)	35	- Tanı; ALL	- 1973-1985 yıllarında batı	VKI \geq 30.0	Hastaların	- Sağ kalanlarda VKI açısından önemli bir bulguya rastlanmamış

Izlanda (11)		- Ortalama tanı yaşı; 4.5 yaş - Tedavi sonrası yaşam yılı ortalama 27 yıl	İsveç bölgesinde bir hastanede puberte öncesi tedavi edilmiş hastalar - Tanımlayıcı çalışma		hiçbirinde obezite görülmemiş ancak 12 (% 34.2) hastanın aşırı kilolu olduğu bulunmuştur.	ancak total vücut yağı ve olumsuz vücut profili eğilimi saptanmıştır.
8. Trimis ve ark. (2007) Yunanistan (14)	80	- %37.5 Kız - Tanı; ALL - Ortalama tanı yaşı; 4.9 yaş - Tedavi sonrası yaşam yılı ortalama 5.9 yıl	- 1991-2002 yıllarında - Bir üniversite hastanesi çocuk hematoloji/ onkoloji ünitesinde - Tanımlayıcı çalışma	VKI≥97 per.	% 25 (n= 20)	- Yalnızca kemoterapi alanlarla kemoterapiyle beraber KRT alanların karşılaştırıldığı çalışmada KRT alanların obezite açısından daha riskli oldukları saptanmıştır.
9. Veringa ve ark. (2012) Hollanda (17)	68	- %38 Kız - Tanı; ALL - Ortalama tanı yaşı; 7.0 yaş - Tedavi sonrası en az sağkalım süresi; 5 yıl - Tedavi sonrası yaşam yılı ortalama 16.0 yıl	- 1973-2000 yıllarında - Bir üniversite hastanesi tıp merkezinde - Tek merkezli Retrospektif Araştırma	VKI≥30.0	%38.2 (n= 26)	- Erkeklerle oranla kızlarda VKI daha yüksek, - KRT alan kızlarda almayanlara göre VKI'nin daha yüksek olduğu saptanmıştır.
10. Szymon ve ark. (2011) Polonya (20)	191	- % 52 kız - Tanı: ALL - Ortalama tanı yaşı; 4.6 yaş - Tedavi sonrası en az sağkalım süresi; 3 yıl - Tedavi sonrası yaşam yılı ortalama 4.7 yıl	- Ocak 1970- Ağustos 2005 yıllarında tedavi edilmiş hastalar - Bir üniversite hastanesi çocuk hematoloji/onkoloji kliniğinde - 2007-2008 tarihlerinde - Kohort Araştırması	VKI ≥ 95 Per.	% 21(n=40)	- ALL tedavisi öncesi ve sonrası VKI ortalamaları sırasıyla 51.2 ve 60.8 olarak bulunmuştur. - Tanı sırasında aşırı kilolu (VKI percentil ≥ 85) çocuk sayısı 36 (%19) ALL tedavisi sonrası ise 40 (%21) olarak saptanmıştır.
11. Karakurt ve ark. (2011) Türkiye (21)	163	- Sağ kalan ALL'li çocuk; 44 - % 43.1 Kız - Sağ Kalanların Ebeveynleri; 87 - Sağ kalanların kardeşleri; 32 - Tanı: ALL - Ortalama tanı yaşı; 6 yaş - Tedavi sonrası en az sağkalım süresi; 3 yıl - Tedavi sonrası yaşam yılı ortalama; 5.4 yıl	- Ocak 2000- Mayıs 2007 - Bir hastanenin çocuk hematoloji kliniğinde - Tanımlayıcı çalışma	VKI≥30.0	%20.5 (n= 9)	- Sağ kalan çocukların VKI percentilleri kardeşleriyle karşılaştırıldıklarında daha yüksek bulunmuştur. - Ayrıca sağ kalan ALL hastalarının obezite açısından yüksek risk altında olduğu belirtilmiştir.
12. Haddy ve ark. (2009) ABD (22)	324	- %48.1Kız - Tanı; %93(302)ALL %6.2(20) AML %0.6(2) MDS - Ortalama tanı yaşı; 4.8 yaş - Tedavi sonrası en az sağkalım süresi; 2 yıl - Tedavi sonrası yaşam yılı ortalama 5.3 yıl	- Ocak 1997- Haziran 2005 - Bir ulusal tıp merkezinde - Kohort Araştırması	VKI≥30.0	%4.6 (n=15)	- Obezite ile beraber büyüme gelişme problemleri, kardiyak anomaliler ve hipertansiyon gibi birçok yan etkinin görüldüğü belirlenmiştir.
13. Pakakasama ve ark. (2010) Tayland (23)	258	- %50.4 Kız - Tanı; ALL - Ortalama tanı yaşı; 4.8 yaş - Tedavi sonrası en az sağkalım süresi; 2 yıl - Tedavi sonrası yaşam yılı ortalama 7.2 yıl	1990-2009 yıllarında Thai çocuk onkoloji grubuna bağlı 10 merkezde Çok merkezli Kesitsel araştırma	Vücut ağırlığı > % 120 (Boy için vücut ağırlığı)	% 10.8 (n=28)	- ALL sağ kalanlarında obezite ve aşırı kilo en yaygın geç etki olarak değerlendirilmiştir. - Santral sinir sistemi radyasyonu maruziyetinin obezite açısından önemli bir risk faktörü olduğu saptanmıştır.

ALL- Akut lenfoblastik lösemi; KRT- Kranial radyoterapi; VKI- Vücut kitle indeksi; AML- Akut miyeloid lösemi; MDS- Miyelodisplastik sendrom; SDS- Standard-deviation score

Bu çalışmanın sınırlılıkları online veri tabanlarında sadece iki veri tabanının incelenmesi ve 10 yıllık sürenin alınmasıdır. İngilizce dışında yayınlanan makalelere ulaşılamamıştır. Çalışmanın güçlü yönü ise çocukluk çağı ALL'den sağkalanlarda obezite görülme sıklığını inceleyen çalışmaları bir araya toplaması ve obeziteye yönelik genel bir bakış açısı kazandırmasıdır.

Yapılan çalışmalar da göstermektedir ki obezite ALL'den sağkalan çocuklarda rastlanan önemli bir yan etkidir ve çocuklarda obezitenin önlenmesi için gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir. Bu amaçla akut lenfoblastik lösemi tanısı alan çocukların tedavi sırasında ve tedavi sonrası süreçte metabolik bulguları yakından takip edilmeli, çocuklar sağlıklı yaşam (dengeli beslenme, fiziksel aktivitenin artırılması, sedanter yaşamın azaltılması vb.) konusunda desteklenmeli ve aileler bilgilendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Karaman S. Pediatrik Onkolojide Tedaviye Bağlı (endokrin) Geç Yan Etkiler. Klinik Gelişim 2007; 20(2); 218-227.
2. Pizzo P. and Poplack D. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
3. Gregory JW, Reilly JJ. Body Composition and Obesity. In: Wallace WH, Green DM, eds. Late Effects of Childhood Cancer. London, United Kingdom: Arnold, 2004; 147-161.
4. Dickerman J.D. The Late Effects of Childhood Cancer Therapy. Pediatrics 2007; 119: 554-568.
5. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Obesity in Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From The Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2003; 21: 1359-1365.
6. Chow E.J, Pihoker C, Hunt K, Wilkinson K., Friedman D.L. Obesity and Hypertension Among Children After Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. CANCER 2007; 110 (10): 2313-2320.
7. Nathan P.C., Wasilewski-Masker K., Janzen L.A. Long-term Outcomes in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Hematol Oncol Clin N Am 2009; 23: 1065-1082.
8. Ross JA, Oeffinger KC, Davies SM, et al. Genetic Variation in The Leptin Receptor Gene and Obesity in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From The Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2004; 22 (17): 3558-62.
9. Skoczen S., Surmiak M., Strojny W. Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia and Body Mass Changes. Expert Opin. Drug Saf 2010; 9(1): 65-77.
10. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. Edited By Francesco Branca, Haik Nikogosian and Tim Lobstein, 2007
11. Jarfelt M, Lannering B, Bosaeus I, Johannsson G., Bjarnason R. Body Composition in Young Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. Eur J Endocrinol 2005; 153: 81-89.
12. Iughetti L. Obesity in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. Italian Journal of Pediatrics 2012; (38)4: 1-11.
13. Garmey E.G, Liu Q, Sklar C.A. et. al. Longitudinal Changes in Obesity and Body Mass Index Among Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Onco 2008; 26: 4639-4645.
14. Trimis G, Moschovi M, Papassotiriou L, Chrousos G., Stathopoulou F.T. Early Indicators of Dysmetabolic Syndrome in Young Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood as a Target for Preventing Disease. J Pediatr Hematol Oncol 2007; 29: 309-314.
15. Asner S, Ammann R.A, Ozsahin H, Beck-Popovic M., N.X.Von Der Weid. Obesity in Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr Blood Cancer 2008; 51: 118-122.
16. Breene RAL, Williams R.M, Hartle J, Gattens M , Acerini C.L., Murray M.J. Auxological Changes in UK Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia Treated Without Cranial Irradiation. Br J Cancer 2011; 104: 746-749.
17. Veringa S.J.E, Broeder E.D, Kaspers G.J.L., Veening M.A. Blood Pressure and Body Composition in Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr Blood Cancer 2012; 58: 278-282.
18. Maffei C, Tato L. Long-Term Effects of Childhood Obesity on Morbidity and Mortality. Horm Res 2001; 55: 42-45.
19. Aldhafiri F, Al-Nasser A, Al-Sugair A, Al-Mutairi H, Young D., Reilly J.J. Obesity and Metabolic Syndrome in Adolescent Survivors of Standard Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Saudi Arabia. Pediatr Blood Cancer 2012; 59: 133-137.
20. Szymon S., Bik-Multanowski M., Balwiercz W. et al. Homozygosity For The Rs9939609t Allele Of The FTO Gene May Have Protective Effect On Becoming Overweight in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. Journal of Genetics 2011; 90(2): 365-368.
21. Karakurt H, Sarper N, Kılıç S.Ç, Gelen S.A., Zengin E. Screening Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia for Obesity, Metabolic Syndrome, and Insulin Resistance. Pediatr Hematol Onco 2012; 29: 551-561.
22. Haddy T.B, Mosher R.B., Reaman G.H. Late Effects in Long-Term Survivors After Treatment for Childhood Acute Leukemia. Clin Pediatr 2009; 48 (6): 601-608.
23. Pakakasama S., Veerakul G., Sosothikul D. et al. Late Effects in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Study from Thai Pediatric Oncology Group. Int J Hematol 2010; 91: 850-854.