

T.C.

Sağlık Bakanlığı

İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA  
KEMORADYOTERAPİNİN BÜYÜME VE  
PUBERTE ÜZERİNE GEÇ DÖNEM ETKİLERİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Sevgi BİLGİÇ ELTAN

Eğitim Görevlisi: Dr. M. Gönül AYDOĞAN

Tez Danışmanı: Dr. Arzu AKÇAY

İstanbul, 2013

# ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük katkıları olan;

Değerli hocam Eğitim görevlisi Dr. Gönül Aydoğan başta olmak üzere; Eğitim görevlileri; Dr. Sultan Kavuncuoğlu, Dr. Hüseyin Aldemir, Dr. Rengin Şiraneci, Dr. Erdal Adal, Dr. Aysel Kıyak, Dr. Ayşe Sibel Özbek, Dr. Nuray Aktay Ayaz'a,

Tezimin hazırlanma aşamasında yoğun iş temposuna rağmen bana her aşamada yol gösteren Dr. Arzu Akçay ve değerli eşi Dr. Teoman Akçay'a,

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım tüm uzman doktorlara,

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren zorlu çalışma hayatını birlikte göğüslediğim, dostluklarını hiç esirgemeyen, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, başta Dr. Elvan Bayramoğlu, Dr. Ayşe Filiz Yetimakman, Dr. Tuğba Kontbay, Dr. Sevda Tüten Dal olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hemşiresinden, temizlik personeline, aşçısına kadar tüm hastane çalışanlarına,

Bugünlere gelmemi sağlayan, uzun ve zor tıp eğitimim süresince benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, varlıklarından her zaman gurur duyduğum canım aileme,

Ve tüm sıkıntılı zamanlarımda bana sabırla katlanan, yardım ve anlayışı ile daima yanımda olduğunu hissettiğim sevgili eşim Mehmet ELTAN'a

En içten sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Sevgi BİLGİÇ ELTAN

,

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Akut Lösemilerde Tanımlama ve Sınıflama.....	2
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Etiyopatogenez.....	5
2.4. Prognositik Faktörler.....	7
2.5. Klinik Bulgular.....	9
2.6. Tanı.....	10
2.7. ALL tedavisi.....	12
2.7.1. Destek Tedavisi.....	12
2.7.2. Remisyon İndüksiyonu.....	13
2.7.3. Konsolidasyon/Reindüksiyon (Güçlendirme).....	13
2.7.4. SSS Profilaksi ve Tedavisi.....	14
2.7.5. İdame Tedavisi.....	14
2.7.6. Allojenik Hematoetik Kök Hücre Nakli.....	15
2.7.7. Relaps.....	15
2.8. Tedaviye Bağlı Erken ve Geç Komplikasyonlar.....	16
2.8.1. Erken Komplikasyonlar.....	16
2.8.2. Geç Yan Etkiler.....	16
2.9. Normal Büyüme ve Pubertal Gelişim.....	32
2.9.1. Normal Büyüme ve Büyümeyi Etkileyen Faktörler.....	32
2.9.2. Büyümenin Değerlendirilmesi.....	35
2.9.3. Normal Pubertal Gelişim.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇLAR.....	67
KAYNAKLAR.....	68

## KISALTMALAR

ALL	:Akut lenfoblastik lösemi
AML	:Akut myeloblastik lösemi
JMML	:Jüvenil myelomonositik lösemi
T-ALL	:T hücreli akut lenfoblastik lösemi
BH	:Büyüme hormonu
FSH	:Folikül Stimülan Hormon
IGF-1	:Insülin benzeri büyüme faktörü-1
IGFBP-3	:Insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3
Kİ	:Kemik iliği
KİT	:Kemik İliği Transplantasyonu
KT	:Kemoterapi
KRT	:Kraniyal Radyoterapi
KSRT	:Kraniospinal Radyoterapi
LH	:Lüteinizan Hormon
RT	:Radyoterapi
SSS	:Santral sinir sistemi
sT3	:Serbest T3
sT4	:Serbest T4
TSH	:Tiroid stimülan hormon
ACTH	:Adrenokortikotropik hormon
E2	:Estradiol
T	:Testesteron
MTX	: Metotreksat
6-MP	:6 Merkaptopurin
BMI	: Vücut kitle indeksi (body mass index)
SRG	:Standart risk grubu
MRG	:Orta risk grubu
HRG	:Yüksek risk grubu

# TABLO LİSTESİ

Tablo 1: WHO 2008 Sınıflamasına göre Akut lösemiler.....	4
Tablo 2: EGIL'e göre ALL'nin İmmünojik Sınıflaması.....	11
Tablo 3: Lösemi tedavisinde erken komplikasyonlar.....	16
Tablo 4: Çocukluk çağı kanserlerinden sonra görülebilen pubertal bozukluklar.....	24
Tablo 5: Gonadotoksik etkileri gösterilmiş ilaçların listesi.....	25
Tablo 6: Testis ışınlamasının spermatogenezis ve leyding hücre fonksiyonları üzerine etkisi.....	28
Tablo 7: RT'nin geç yan etkilerinin değerlendirilmesi.....	30
Tablo 8: KT'nin geç yan etkilerinin değerlendirilmesi.....	31
Tablo 9: Kızlarda cinsel olgunlaşma evrelerinin sınıflandırılması.....	44
Tablo 10: Erkeklerde cinsel olgunlaşma evrelerinin sınıflandırılması.....	45
Tablo 11: Hastaların genel demografik özellikleri.....	51
Tablo 12: KRT alan ve almayan grupta puberte ve evresi cinsiyet özellikleri.....	52
Tablo 13: Akut Lenfoblastik Lösemi hastalarımızda saptanan endokrin bozukluklar.....	53
Tablo 14: IGF-1 ve IGFBP-3 ile boy kısalığı arasındaki ilişki.....	55
Tablo 15: RT'den sonra geçen süre ile IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS değerleri arasındaki ilişki.....	56
Tablo 16: Hastaların bazı klinik ve laboratuvar özellikleri.....	57

# ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1 : 2-18 yaş Türk Çocuklarının vücut ağırlığı persentil eğrileri.....	38
Şekil 2 : 2-18 yaş Türk Çocuklarının boy uzunluğu persentil eğrileri.....	39
Şekil 3 : 2-18 yaş Türk Çocuklarında BMI persentil eğrileri.....	40
Şekil 4 : Kızlarda ve erkeklerde puberte dönemine ait fiziksel değişikliklerin zamanı.....	46
Grafik 1 : Büyüme Geriliğinin KRT alan ve almayan grupta karşılaştırılması.....	52
Grafik 2 : Büyüme Geriliğinin KRT alma yaşına göre karşılaştırılması.....	54
Grafik 3 : KRT alan ve almayan grupta büyüme hızlarının karşılaştırılması.....	58
Grafik 4 : Hastaların Tanner evreleme sistemine göre dağılımı.....	59
Grafik 5: Tanner evrelerine göre yıllık büyüme hızı ortalamaları.....	60

## ÖZET

**Amaç:** Lösemi tedavisinde son 30 yılda gelişen yoğun, kombine tedavi yöntemleri, santral sinir sistemini koruyucu tedaviler ve destekleyici bakımdaki ilerlemeler ile ALL'de sağ kalım oranı %80'lere ulaşmakla beraber sağ kalım oran ve süresi uzadıkça tedavi sonucu gelişen yan etkilerin görülme sıklığı artmış ve tedavinin geç etkileri giderek önem kazanmıştır. Bu nedenlerle yapılan bu çalışmada kemoterapi ve kraniyal radyoterapinin büyüme ve puberte üzerine geç yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** 1997-2007 yılları arasında Sağlık Bakanlığı Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde ALL tanısı ile takip ve tedavi edilen, tedavi bitimi sonrası en az 5 yıllık süreyi doldurmuş 22'si erkek ve 26'sı kız olmak üzere toplam 48 hasta ileriye dönük olarak incelendi.

Her bir hasta için ad, soyad, yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, ebeveyn boyları, hedef boyu, tanı tarihi, tedavi protokolleri (kemoterapi, kemoterapi+radyoterapi), puberte evresi, kemik yaşı, TSH, serbest T4, LH, FSH, östradiol veya testosteron, IGF-1, IGFBP-3 bilgilerini içeren bir çalışma formu oluşturuldu. Her bir olgunun yıllık büyüme hızı değerlendirildi. Büyüme hızı yetersiz olup kemik yaşı geri olan hastalara klonidin ile büyüme hormonu uyarı testi yapıldı.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması  $14,41 \pm 2,85$  yıl olup, 10,5-22,4 yıl arasında değişmekte idi. Hastalardan 31'i (%64,6 hasta) profilaktik KRT almıştı. Hastaların 5'i (%16 hasta) 18 cGy, 26'sı (%84 hasta) 12 cGy KRT almıştı.

Kırk sekiz hastanın 15'inde (%31,2 hasta) en az bir endokrin bozukluk saptandı. Hastalardan 6'sınının (%12,5 hasta) boyu -2 SDS'nin altında olup, 3'ününün (%6,25 hasta) hastanın vücut kitle indeksi  $>30 \text{ kg/m}^2$  idi. Kemik yaşı 2 (% 4,1) hastada geri olarak değerlendirildi. Dört (%8,3) hastanın IGF-1 değerleri -2 SDS'nin altında ve 2 (% 4,1) hastanın büyüme hormonu yetersiz bulundu. Hastaların ilk muayene sırasındaki boy SDS ortalamaları -

3,68±1,52, ağırlık SDS ortalamaları -3,43±1,92 idi. Bir yıllık takiplerinden sonraki boy SDS ortalamaları -3,31±1,91, kilo SDS ortalamaları -3,56±1,9 olarak bulundu. Çalışmaya alınan hastaların ilk muayenesinde 2 hasta (%4,2) Tanner evre I, 8 hasta (%16,7) Tanner evre II, 7 hasta (%14,6) Tanner evre III, 15 hasta (%31,3) Tanner evre IV, 16 hasta (%33,3) Tanner evre V olarak değerlendirildi. Bir erkek hastada hipergonadotropik hipogonadizm, 1 kız hastada puberte prekoks saptandı. Bu iki hasta dışında hastalar yaşlarına uygun Tanner evresinde idi. İki hastada subklinik hipotiroidi saptandı.

**Sonuç:** Lösemi tedavisi gören hastalarda geç dönemde klinik veya subklinik bazı bozukluklar çıkabilmektedir. Bu bozukluklar, hastanın sosyal ve fiziksel yaşamını yakından etkilemektedir. Bu nedenle bu hastaların takibinin iyi yapılması ve gerekli destek tedavisinin sağlanması, sağlıklı bir sosyal yaşam için gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Lösemi, Çocukluk Çağı, Endokrin, Kemoradyoterapi, Komplikasyon, Büyüme, Puberte

## ABSTRACT

**Objectives:** Although the survival rate reached %80 in ALL owing to the intensive combined treatment modalities developed in the last 30 years as well as methods for sparing the central nervous system and progress in supportive care; treatment related adverse effects also increased with the increased rate and time of survival and the late effects of the treatment became more important. Hence, the aim of our study is evaluation of the late effects of chemotherapy and cranial radiotherapy in this group of patients.

**Material and Methods:** 48 patients (22 male and 26 female) who were diagnosed and treated for ALL between the years of 1997-2007 in İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Education and Research Hospital Pediatric Oncology Clinic and all of whom have been disease free for at least 5 years after the cessation of treatment, were evaluated prospectively. The study form included each patient's name, age, gender, weight, parental height, target height, date of diagnosis, protocol of treatment (chemotherapy, chemotherapy+ radiotherapy) ,stage of puberty, bone age, TSH, free T4, LH, FSH, estradiol or testosterone, IGF-1 and IGFBP-3 levels. Annual rate of growth was evaluated for each patient. The patients with inadequate growth rate and delayed bone age were subjected to growth hormone stimulation test with clonidine.

**Results:** Mean age of the patients was  $14,41 \pm 2,85$  (10,5-22,4) years. 31 of the patients (%64,6) had prophylactic CRT; 5 (%16) of which had 18 Gy and 26 (%84) had 12 Gy CRT. 15 (%31,2) of the 48 patients were diagnosed with at least one endocrinological disorder. 6 (%12,5) of the patients' heights were below -2 SDS and 3 (%6,25) patients had a body mass index >30 kg/m<sup>2</sup>. Bone age was delayed in 2 (% 4,1) of the patients. Four (%8,3) of the patients had IGF-1 values below the -2 SDS and 2 (% 4,1) had inadequate levels of growth hormone. In the first visit, mean of the height SDS values of the patients was  $-3,68 \pm 1,52$ , and the mean of the weight SDS values  $-3,43 \pm 1,92$ . After one year of follow up, the mean SDS values were  $-3,31 \pm 1,91$  and  $-3,56 \pm 1,9$  for height and weight respectively. In the physical

examination for puberty staging, 2 (%4,2) of the patients were Tanner stage I, 8 (%16,7) patients Tanner stage II, 7 (%14,6) patients Tanner stage III, 15 (%31,3) patients Tanner stage IV and 16 (%33,3) patients Tanner stage V. The patients' Tanner stages were appropriate for their ages except for one male hypergonadotropic hypogonadism and 1 female precocious puberty. Subclinical hypothyroidism was detected in two of the patients.

**Conclusion:** Some late term clinical or subclinical disorders can be seen in patients who are treated for leukemia. Because these disorders affect the social and physical life of the patient, regular follow up and providing supportive treatment is necessary for a healthy social life.

**Key Words:** Leukemia, Childhood, Endocrine, Chemoradiotherapy, Complication, Growth, Puberty

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lösemiler, lenfohematopoetik hücrelerin olgunlaşmaları aşamasındaki duraklama sonucu malign özellikteki klonların çoğalması ile karakterize olan heterojen bir hastalıktır ve 15 yaş altındaki tüm malignitelerin yaklaşık %41'ini oluşturur (1). Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), çocukluk çağı lösemilerinin %77'sini oluşturarak tüm çocukluk çağı malignitelerinin en sık görülenidir (2).

Lenfohematopoetik hücrelerin farklılaşmasındaki duraklama sonucu sıklıkla normal fonksiyonunu yapamayan immatür görünümlü lösemik hücreler başta kemik iliği ve periferik dolaşım olmak üzere retiküloendotelial sistem, merkezi sinir sistemi ve diğer vücut bölgelerinde birikirler. Kemik iliğinin kontrolsüz olarak çoğalan lösemik hücrelerle infiltre olması sonucu anemi, trombositopeni ve nötropeni gelişir. Sonuçta solukluk, halsizlik, kanamalar, kemik ağrıları ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlar ortaya çıkar, tedavi uygulanmazsa birkaç ay içinde ölüme yol açar. Hastalığın gidişi 50'li, 60'lı yıllarda neredeyse hiç değiştirilemezken günümüzde daha etkili kemoterapi protokollerinin geliştirilmesi, onkoloji grupları tarafından hastaların daha yakın izlenmesi ve değerlendirilmesi, hekimlerin bu konuda bilinçlenmesi ve daha erken tanı konularak hastaların ilgili merkezlere refere edilmeleri sonucu tüm çocukluk çağı kanser tiplerinde prognoz belirgin olarak iyileşmiştir. Son otuz yılda tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeyle birlikte özellikle lenfoblastik lösemilerde uzun süreli hastalıksız sağkalım oranı %70-80'lere ulaşmıştır (3,4). Günümüzde çocukluk çağı akut lösemide remisyon ve tam şifa şansı arttıkça, tedaviye bağlı uzun dönem yan etkiler gündeme gelmektedir. ALL tedavisinde kombine kemoterapi uygulanmaktadır ve merkezi sinir sistemi tutulumunu önlemek amacıyla orta ve yüksek risk grubunda profilaktik kraniyal ışınlama verilmektedir (5). ALL tedavisinin kemoterapiye bağlı akut komplikasyonlarının yanı sıra radyoterapiye bağlı uzun dönem komplikasyonları da görülmektedir (6). Hastanın yaşına, kanser tipine, takip süresine, genetik predispozan faktörlere ve kullanılan tedavi protokollerine göre geç yan etkiler de değişkenlik

gösterebilmektedir (1,183). Bunlar arasında endokrin sisteme ait sorunlar ve metabolik problemler, öğrenme güçlükleri, psikolojik sorunlar, sekonder malignite gelişmesi sayılabilir. Endokrin sisteme ait geç yan etkiler daha sık görülmektedir (51). Kranial ışınlama hipotalamus-hipofiz eksenini bozmakta ve başta büyüme hormonu olmak üzere diğer ön hipofiz hormonlarını da etkilemektedir. Bu durum çocukluk çağında lösemi tedavisinde kullanılan RT ve KT'nin çocukların normal fizyolojik fonksiyonlarını ve büyümelerini koruyacak şekilde düzenlenmesi gerektiğini göstermiştir (8,9).

ALL tanısı ile izlenen hastalarda kemoterapi ve radyoterapinin uzun dönem yan etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada profilaktik kranial radyoterapi almış ve almamış hastalarda büyüme ve puberte üzerine geç yan etkilerin değerlendirilmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akut Lösemilerde Tanımlama ve Sınıflama

Akut lösemi normal lenfoid veya miyeloid ana hücrelerin hematopoezin spesifik bir evresinde duraklaması ve klonal ekspansiyonu ile oluşan malign bir hastalıktır. Akut lösemide aşırı çoğalan, ancak farklılaşmayan lökositler başta kemik iliği olmak üzere karaciğer, dalak, lenf bezleri, merkezi sinir sistemi, deri, testis gibi organları işgal ederek anemi, trombositopeni ve nötropeniye yol açarlar. Hastalar solukluk, kilo kaybı, kanamalar, kemik ağrıları ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlar ile doktora başvururlar (10). Çocukluk çağı lösemilerinin %97'si akut lösemilerdir. En sık tipi akut lenfoblastik (aynı zamanda lenfositik ve lenfoid olarak da tanımlanabilir) lösemidir (ALL) ve çocukluk çağı lösemilerinin %75-80'ini oluşturur. Akut miyeloblastik (miyelositik, miyelojenik veya non-lenfositik olarak da tanımlanabilir) lösemi (AML) %20 oranında görülür. Akut indiferansiye lösemi çok nadirdir (<%0,5).

Son yıllarda akut lösemilerin tanısı ve sınıflaması sürekli ve önemli değişimler geçirmiştir. WHO (Dünya Sağlık Örgütü), 3. baskısının 2001'de yayınladığı tümör sınıflamasının hematopietik malignansilerle ilgili bölümünde, morfolojik, sitokimyasal, klinik ve immünofenotipik bulgularla birlikte genetik bulguları öncelikle myeloid neoplazilerin sınıflamasında değerlendirmeye almıştır. Bu alanda elde edilen yeni bilgilerin de katılması ile WHO sınıflaması gözden geçirilerek yenilenmiş ve 2008' de 4. Baskısı ALL'de de benzer yaklaşımı yansıtarak hazırlanmıştır (Tablo 1) (11,204).

**Tablo 1:** WHO 2008 Sınıflamasına Göre Akut lösemiler (11,204).

Akut myeloid lösemi ve ilgili neoplaziler
<p>Hücre dizisi belirsiz akut lösemiler</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Akut indifferansiye lösemi</li><li>• Mikst fenotip akut lösemi, t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1 ile birlikte</li><li>• Mikst fenotip akut lösemi, t(v;11q23); MLL yeniden düzenlenmesi ile birlikte</li><li>• Mikst fenotip akut lösemi, B-myeloid, ayrıca tanımlanmamış</li><li>• Mikst fenotip akut lösemi, T-myeloid, ayrıca tanımlanmamış</li><li>• Provisional entity: doğal öldürücü (NK) hücre lenfoblastik lösemi-lenfoma</li></ul>
<p>B lenfoblastik lösemi/ lenfoma</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• B lenfoblastik lösemi/ lenfoma, ayrıca tanımlanmamış</li><li>• B lenfoblastik lösemi/ lenfoma, tekrarlayan genetik anomalilerle birlikte<ul style="list-style-type: none"><li>t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL ile birlikte</li><li>t(v;11q23); MLL yeniden düzenlenmesi ile birlikte</li><li>t(12;21)(p13;q22); TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) ile birlikte</li><li>Hiperdiploidi ile birlikte</li><li>Hipodiploidi ile birlikte</li><li>t(5;14)(q31;q32); IL-3-IGH ile birlikte</li><li>t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1 ile birlikte</li></ul></li></ul>
<p>T lenfoblastik lösemi/ lenfoma</p>

## 2.2. Epidemiyoloji

Lösemiler çocukluk çağında görülen kanserlerin yaklaşık % 32'sini oluşturur. Ortadoğu kanser konsorsiyumunun 1996-2001 verilerine göre 15 yaş altı çocuklarda hastalık hızı milyonda 24.8-53.2 arasındadır (24). Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl bu yaş grubunda 3250 yeni olgu tanı almaktadır. Bu olguların 2400'ü akut lenfoblastik lösemidir. Non lenfositik lösemiler bu grubun %19'unu oluşturmaktadır (13).

İskandinav pediatrik hematoloji ve onkoloji topluluğunun yaptığı çalışmada son 20 yılda lösemi insidansının değişmediği saptanmıştır (26). Akut lenfoblastik lösemnin insidansının 2-5 yaş arasındaki dönemde zirve yaptığı bilinmektedir. Bu dönemde hastalık sıklığı bebeklik çağının 4 katı geç adolesan çağının ise 10 katı fazladır (13). Hastalık tüm yaş gruplarında erkeklerde kızlardan daha sık görülür (15).

Ülkemizdeki veriler benzer doğrultudadır. İzmir kanser kayıt merkezinin 1993-1996 yılları arasındaki verilerinde 15 yaş altı lösemi insidansı milyonda 41.4 olarak bildirilmiştir. Türk Pediatrik Hematoloji Derneğinin 2005 yılında açıkladığı kayıtlarında çocukluk çağı kanserlerinin %27,2'sini lösemiler oluşturmaktadır (12).

### **2.3. Etiyopatogenez**

Lösemilerin nedeni tam olarak gösterilememekle beraber olayın multifaktöriyel olduğu kabul edilmektedir. Ancak %1' den daha az bir oranda bilinen bir neden bulunabilmektedir (16). Sonsuz çoğalma yeteneği olan hematopeetik kök hücrelerin diferansiasyon, diğer ifade ile olgunlaşma göstermeden bir mutasyon sonucu devamlı çoğalması ile gelişir. Yapılan çalışmalar blastların klonal olduğunu göstermiştir. Lösemnin tek bir hücreden gelişen bir hastalık olduğu yani klonal olduğu ya da T lenfosit reseptörleri veya B hücre yüzeyel Ig'lerinin moleküler incelenmesi sonucunda saptanan özelliklerin tüm blastlarda aynı olduğunun gösterilmesi ile ispatlanmıştır (17). ALL'nin en sık görülen tiplerinde ilk genetik bozukluk intrauterin dönemde baslar. ALL tanısı alan hastalara ait yenidoğan döneminde alınan Gutrie kağıtlarında ya TEL/AML gen füzyonu veya hiperdiploidi görülmesi buna örnektir. İntrauterin ilk mutasyonlar genellikle prelösemik hücre oluşumunu tetikler, bunların birçoğunda lösemi gelişmez. Prelösemik hücrelere birçok farklı genetik bozukluklar da eşlik edebilir. T-ALL'de istisnai bir durum söz konusudur ve T-ALL'de görülen genetik bozuklukların birçoğu yenidoğan döneminde alınan kanlarda genellikle görülmez (18,19). Çocuklar ve

yetişkinlerde bazı farklılıklar gösterse de ALL'yi indükleyen genetik mekanizmalar benzerdir. Bu mekanizmalar:

- Proto-onkogenlerin ekspresyonunda bozukluklar,
- Kinaz enzimlerini aktifleştiren ve transkripsiyon faktörlerini etkileyen gen füzyonlarına yol açan kromozomal translokasyonlar,
- Hiperdiploidi olarak özetlenebilir.

Bu genetik değişiklikler hematopoetik kök hücrelerin lösemik transformasyonuna yol açar. Böylece hücre yenilenmesinde kontrol ortadan kalkar, normal proliferasyonu sağlayan kontroller etkisizleşir, olgunlaşmada duraksama olur ve apoptoz sinyallerine direnç gelişir. Bazı genetik lezyonlarda bu mekanizmaların sadece biri gerçekleşirken bazılarında ise birden fazla mekanizma rol oynar. Örneğin t(9;22) translokasyonu BCR-ABL füzyon geninin oluşmasına yol açar. Bir protoonkogen olan ABL, tirozine spesifik protein kinaz enzimini kodlar. Bunun yanında BCR-ABL füzyon geni kök hücrelerin çoğalması, yenilenmesi ve yaşamını etkileyen bir protein kinazı kodlar (18,20).

MLL gen mutasyonu pozitif ve hiperdiploidi olan ALL hastalarında, bir tirozin kinaz reseptörü olan FLT-3'ün aşırı ekspresyonu kök hücre çoğalmasında öneme sahiptir. Ancak aktiveleştirici bir mutasyon, otokrin sekresyon FLT-3'ün aşırı ekspresyonu ile kendi kendini aktiveştirmesi gibi mekanizmalarla aralıksız tekrarlayan uyarılar elde edilir. Bu uyarılar lösemik hücrelerin anormal proliferasyonuna yol açar. İn vitro olarak FLT-3 inhibitörleri ile MLL mutasyonu gösteren lösemik hücrelerin çoğalmasının durdurulabileceği gösterilmiştir (18,21).

Lösemi patogenezinde etkin olan bazı önemli faktörler:

1. İyonize radyasyon, elektromanyetik dalgalar
2. Kimyasal maddeler (ör: Benzen AML riskini artırır.)
3. İlaçlar (ör: Alkilleyici ajanlar AML riskini artırır.)

#### 4. Genetik faktörler

- Tek yumurta ikizleri: Eğer birinde lösemi gelirse diğesinde ilk 5 yasta lösemi gelişme riski %20'dir.
- Lösemili bir çocuğun kardeşinde lösemi gelişme riski normal yaş grubuna göre 4 kat daha yüksektir.
- Kromozom anomalilerinde: Trizomi 21'de 10 yıl içinde akut lösemi riski 1/95, Bloom sendromunda 30 yılda bu risk 1/8 ve Fankoni anemisinde 16 yılda 1/12'dir.

İnsidans aşağıda sıralanan genetik durumlarda da yüksektir:

1. Konjenital agammaglobulinemi
2. Poland sendromu
3. Schwachman-Diamond sendromu
4. Ataksi telenjiektazi
5. Li-Fraumeni sendromu
6. Nörofibromatozis
7. Diamond-Blackfan anemisi
8. Kostmann hastalığı (22).

## 2.4. Prognostik faktörler

ALL'de tüm hastaların eş tedaviden aynı faydayı göremedikleri anlaşılmış, daha sonra hangi faktörlerin sürviyi etkilediği araştırılmaya başlanmıştır. Bundan 30 yıl öncesine kadar lösemili her çocuk kaybedilmekleyen 1970'lerin sonlarında riske göre tedavi anlayışının gündeme gelmesi ve yoğun kemoterapi protokollerinin kullanılması ile çok yüksek şifa oranları sağlanmıştır (38). Günümüzde ALL için kabul edilen başlıca prognostik faktörler şunlardır:

**1. Lökosit sayısı:** Tanı anında yüksek lökosit sayısı çok önemli bir risk faktörüdür. Yüksek lökositli çocuklarda prognoz, diğerlerine göre belirgin derecede kötüdür (23,38).

**2. Yaş:** Önemli bir faktör olup, süt çocuklarında ve 10 yaş üzerinde kötü prognozlu olarak kabul edilmektedir (24,38).

**3. Irk:** Akut lösemi beyaz ırkta zencilere göre daha sık görülürken, Afrika kökenli Amerikalılar, Latin kökenlilerden daha düşük remisyon oranları ve daha sık kemik iliği relapsı gösterirler.

**4. Cins:** Kız çocuklarında prognoz daha iyidir. Bunun nedeni testiküler relaps ve kötü prognozlu T hücreli lösemnin erkek çocuklarda daha fazla görülmesidir (23,38).

**5. İmmunfenotip:** Calla (+) common ALL iyi prognoza sahipken, kappa ve lambda antikoru pozitif L3 morfolojili matür B-hücreli ALL kötü prognoza sahiptir. Diğer kötü prognoz faktörleriyle birlikte olan T hücreli ALL, yoğun kemoterapiye rağmen kötü seyretmektedir (24,25).

**6. Tedaviye cevap:** BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) modelinde bir haftalık prednisolon tedavisinden sonra periferdeki blast sayısı ve 14. Gündeki Kİ'deki blast sayısı önemli bir kriter olarak değerlendirilmektedir. Tedaviye erken yanıtı iyi olmayan hastalarda daha yoğun tedavi protokolleri uygulanması önerilmektedir (23,25).

**7. Genetik Analiz:** Kromozom sayısı ve anomalilerinin prognostik önemi vardır. Vakaların %25'inde bulunan hiperdiploidi (>50 kromozom veya >1.16 DNA indeksi) iyi prognoz göstergesidir(24). Hipodiploid ALL (%3-5) belirgin olarak kötü gidişlidir. t(9;22), t(4;11) ve t(8;14) translokasyonları kötü prognoz göstergesidir (24,38).

**8. Tanıda SSS tutulumu:** Tanı anında vakaların %5'inden azında SSS tutulumu bulunmaktadır. MSS tutulumu kötü prognoz göstergesi olup, daha yoğun tedavi uygulanması için endikasyon oluşturmaktadır (23,38).

Lösemik hücrelerin kemoterapiye hassasiyeti in vitro olarak incelenmiş ve direnç gösterenlerde 3 yıllık survinin kötü olduğu bildirilmiştir (25).

Ayrıca tanı anında mediastinal kitle, hepatosplenomegali, lenfadenomegali varlığı, düşük trombosit sayısı ve düşük serum immünglobin düzeyi de prognozu kötü etkileyen faktörlerdir.

## 2.5. Klinik Bulgular

Başlangıç semptomları, ani olabildiği gibi oldukça sinsi de gelişebilirler. Hastaların % 50-60'ında görülen en sık bulgu ateş olup, en az 2/3'ünde lösemiye bağlıdır ve tedavi başlandıktan sonra 72 saat içerisinde ortadan kalkar. Hastaların nötropenik olması nedeniyle ateşli hastalara infeksiyon ayırımı yapılana kadar geniş spektrumlu antibiyotik vermek gerekir. Kemik iliğinin blastik hücrelerle işgali nedeniyle oluşan yetersizliği (anemi, nötropeni, trombositopeni), doku ve organ infiltrasyonu ve metabolik değişiklikler sonucu çeşitli klinik tablolar oluşabilir. Hastaların çoğunda başlangıçta anemiye bağlı olarak solukluk, halsizlik, yorgunluk ve iştahsızlık izlenir. Hastaların 1/3'ünde kemik tutulumu ile ilgili olarak kemik ağrısı, yürüyememe olabilir. Kanama birçok hastada görülebilmekte, genelde mukozal kanamalar şeklinde olmaktadır. Nötropeniye bağlı olarak ciddi enfeksiyonlar izlenir. Splenomegali, hepatomegali ve lenfadenopati saptanır. Ayrıca oküler tutulum çeşitli göz bulguları şeklinde kendini gösterir. Retinal hemoraji, orbital lösemik infiltrasyon sonucu optik sinir, retina, konjunktiva irisi etkilemekte, fotofobi, gözde ağrı, görme bulanıklığı gelişebilmektedir. Daha az görülen semptomlar, baş ağrısı, kusma, oligüri, anüri, subkutan nodüller, tükrük bezlerinde büyüme, kranial sinir paralizileri, priapizm, paraparazi ve paraplejidir. T hücreli ALL'de mediastinal kitle, konjenital lösemide cilt tutulumu sıklıkla tespit edilebilir. Bazen hiçbir bulgu olmaksızın rutin muayenede hastalık fark edilebilir. Tanı anında % 15-20'sinde SSS tutulumu gözlenirken % 2'sinde testis tutulumu vardır (43-45).

Akut lösemilerde şikayetlerin dağılımı:

- Ateş.....%61
- Solukluk.....%55
- Kanama.....%52
- İştahsızlık.....%33
- Halsizlik.....%30

- Kemik ağrısı.....%23
- Karın ağrısı.....%19
- Eklem ağrısı.....%15
- Lenfadenopati.....%15
- Kilo kaybı.....%5

## 2.6. Tanı

Çoğu vakada kemik iliği ve periferik yaymanın morfolojik ve histokimyasal olarak incelenmesi tanı için yeterlidir. Eritrosit, trombosit ve beyaz küre sayıları vakadan vakaya değişkenlik gösterebilir. Normal kemik iliğinde blastik hücre oranı % 5'in altında iken, bu oran lösemik ilikte genellikle % 30'un üzerindedir. Kemik iliği yetersiz veya hiposelüler ise kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır (1,21,28,40-44). ALL tanısı, morfoloji, histokimyasal boyalar, immünofenotipleme çalışmaları, kromozom analizi ve moleküler çalışmalar ile konulmakta ve hastalar risk gruplarına ayrılıp, tedavide ona göre düzenlenmektedir. Göğüs grafisi ile mediastinal tutulum, beyin omurilik sıvısının (BOS) sitolojik incelemesi ile santral sinir sistemi (SSS) tutulumunun varlığı araştırılmaktadır (1,28,40-43,45).

Yetmişli yıllardan itibaren geliştirilerek uzun süre yaygın olarak kullanılan French-American-British (FAB) sınıflaması sadece sitomorfolojik ve sitokimyasal detaylara dayanıyordu. FAB sınıflamasında morfolojik özelliklere göre tanımlanan L1 ve L2, hiçbir immünofenotipik, genetik veya klinik korelasyon göstermemektedir. L3 tipi hücre ise büyük veya orta büyüklükte ve homojen görünümlü olup ince kromatin, belirgin nükleoller ve orta-geniş bazofilik stoplazma içinde bol vakuol ile tanımlanır. Bu morfoloji ile tanımlanan hücreler olgun B hücreli lenfoblastlar olup, 8q14 kromozom bölgesinde yer alan MYC ile ilgili translokasyonlardan birini ve immünofenotipik olarak yüzey immünglobulini taşır. FAB sınıflaması L3 dışında lenfoblastların alt tiplerini ayırt etmedeki yetersizliği nedeniyle ALL'de tamamen terk edilmiş, yerini immünofenotipik ve genetik şemalar almıştır (41).

Akut lösemi düşünülen bir olgunun immünofenotiplemesinde birinci kademedeki kullanılmak üzere değişik antikor panelleri önerilmiştir. Kullanılacak panel, teknik özellikler ve lösemilerin immünolojik sınıflaması için ortak standartlar geliştirmesi amacıyla European Group for the Immunologic Characterization of leukemias (EGIL) kriterleri kullanılmıştır (205).

**Tablo 2:** EGIL'e göre ALL'nin immünolojik sınıflaması (205).

B hücreli ALL (CD19+ ve/veya CD79a+ ve/veya CD22+):	
Pro-B-ALL (B-1) (başka bir B dizisine ait farklılaşma antijeni yok)	
Common ALL (B-II)	CD 10+
Pre-B-ALL (B-III)	Stoplazmik IgM+
Matür B-ALL (B-IV)	Stoplazmik veya yüzey kapa veya lambda+,
T hücreli ALL (stoplazmik/yüzey CD3+)	
Pro-T-ALL (T-I)	CD7+
Pre-T-ALL (T-II)	CD2+ ve/veya CD5+ ve/veya CD8
KortikalT-ALL (T-III)	CD1a+
Matür-T-ALL (T-IV)	Yüzey CD3+,CD1a-
$\alpha/\beta$ + T-ALL (grup a)	Anti-TCR $\alpha/\beta$ +
$\gamma/\delta$ + T-ALL (grup b)	Anti -TCR $\gamma/\delta$ +
Miyeloid antijen+ALL	BAL kriterlerine uymayan olgular

BAL: Bifenotipik akut lösemi

## 2.7. ALL Tedavisi

ALL günümüzde başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Bu dikkate değer başarı 1940'lı yılların sonunda etkili antineoplastik ajanların bulunmasıyla başlamıştır. 1960'lı yıllarda kombine kemoterapi uygulanması ve SSS lösemisinin tedavisi, 70'li yıllarda klinik ve laboratuvar özelliklerine göre risk yönelimli tedavilerin seçilmesi bu başarıyı artırmıştır (26,27,108). Tedavi protokolleri merkezler arasında farklılık gösterse de aynı ana başlıkları içermektedir. Bütün ALL kemoterapi protokollerinde öncelikle remisyon indüksiyonu, sonrasında rezidüel lösemiye yok etmek için konsolidasyon, MSS eradikasyonu ve idame tedavi şemaları bazı farklılıklarla uygulanmaktadır (29).

ALL tedavi aşamaları;

1. Destek tedavisi
2. Kemoterapi
  - Remisyon indüksiyonu
  - SSS Lösemisi Profilaksi ve Tedavisi
  - Konsolidasyon
  - İdame
3. Radyoterapi
  - SSS Profilaksi / Tedavisi
4. Kemik İliği Transplantasyonu

### 2.7.1. Destek Tedavisi

Destek tedavisi; infeksiyonlara karşı profilaksi ve tedavi, febril nötropeni ile mücadele, hemotolojik replasman, tümör lizis sendromuna uygun medikal yaklaşım, DIC gibi acil durumlara müdahale, ağrı, kusma gibi ciddi semptomların giderilmesi, hasta ve ailesine psikososyal destek, gereğinde

total parenteral nutrisyon, erken ve geç yan etkilerin engellenmesi veya azaltılması şeklinde sağlanır (30,31).

Hastanın tıbbi destek bakım ihtiyaçlarının yakından takip edilmesi agresif kemoterapötik programlarının başarılı bir biçimde uygulanması için gereklidir. Fazla tümör yükü olan hastalar tedaviye başladığında görülebilecek tümör lizis sendromuna meyillidirler. Kemoterapi çoğunlukla eritrosit ve trombosit transfüzyonunun gerekebileceği ve yüksek şüphe gerektiren ve nötropenili febril bir çocukta sepsis için agresif ampirik antimikrobiyal terapinin gerekeceği ciddi bir myelosupresyona neden olur. Hastaların *Pneumocystis carinii* pnömonisi için kemoterapi sırasında ve tedavi tamamlandıktan sonraki birkaç ay için de profilaktik tedavi almaya ihtiyaçları vardır.

### **2.7.2. Remisyon indüksiyonu**

Amaç hızlıca tam remisyonu (kemik iliğinde blast sayısını %5'in altına indirmek ve normal hematopoez görülmesi) sağlamaktır. Deksametazon veya prednizolon, vinkristin, asparaginaz bazen de ek olarak bir antrasiklinden oluşan kemoterapötikler uygulanır. Teorik olarak kanserli hücrelerin direnç kazanmadan önce yoğun kemoterapi ile yok edilmesi varsayımına dayanılarak yüksek riskli gruplarda remisyon indüksiyonunun erken ve agresif kemoterapi ile sağlanmasını planlayan çalışmalar vardır (32). Modern kemoterapi ve destek tedavisi ile hastaların %97-99'u remisyona girmektedir. Remisyona girmeyen hastaların relaps riski çok yüksek olduğundan, bu hastalara allojenik kök hücre nakli birçok araştırmacı tarafından önerilmektedir.

### **2.7.3. Konsolidasyon/Reindüksiyon (Güçlendirme)**

Tam remisyon sağlanmasına rağmen vücutta  $1 \times 10^{10}$  kadar lösemik hücre vardır. Modern kemoterapi protokollerinin çoğunda remisyon sağlandıktan hemen sonra yoğun kemoterapi ile erken reindüksiyon programı uygulanır.

Şu anda geçerli olan protokollerin çoğunda kemoterapinin 16-20.haftalarında geç reindüksiyon kemoterapisi uygulanmaktadır (32).

#### **2.7.4. Santral sinir sistemi profilaksi ve tedavisi**

ALL'li hastaların %3'ünde tanı sırasında SSS tutulumu saptanabilir. Sistemik tedavi ile ilaçlar standart dozlarda SSS'e geçmediğinden, lösemik blastlar SSS'de sekestre olmakta ve daha sonra sistemik relapsa yol açmaktadır. Bu nedenle başlangıçta SSS tutulumu yok ise profilaktik, var ise terapötik amaçla tedavi uygulanmaktadır. Profilaktik amaçla yüksek doz metotreksat ve/veya Ara-C veya intratekal metotreksat ve 1800 cGy kraniyal radyoterapi uygulanmaktadır. Terapötik amaçla üçlü intratekal tedaviye (metotreksat, Ara-C, hidrokortizon) ek olarak 2400 cGy kraniyal ve 1200-1500 cGy spinal radyoterapi uygulanmaktadır (31). Ancak kraniospinal RT' nin geç yan etkilerinin (hipotalamo-hipofizer aks bozuklukları, kemik gelişim bozuklukları, büyüme hız değişiklikleri, beyin kognitif özelliklerinde değişiklikler) saptanması tedavi protokollerinin tekrar gözden geçirilmesini gerektirdi. Beklenen SSS nükslerinin %2-10 olduğunun bilinmesi, ortalama %90 kişinin gereksiz RT mi alıyor sorusunu gündeme getirdi. Bu çalışmaların sonucunda son zamanlarda düşük risk grubunda RT tedavi protokolünden çıkarıldı (33). RT dozu profilaksi olarak 1200, SSS tutulumu olanlarda ise 1800 cGy'ye çekildi. Kliniğimizde uygulanan TRALL BFM kemoterapi protokolüne göre, hastalara MSS tutulumu varlığına, risk gruplarına ve yaşa göre KRT uygulanır. MSS tutulumu olmayan hastalarda koruyucu (profilaktik) KRT, MSS tutulumu olan hastalara tedavi amacıyla KRT uygulanır.

Bu yaklaşımlarla önceleri %50 olan SSS relaps oranı %5'lere indirilmiştir. Ayrıca bu uygulamalar genel sürvi oranını da arttırmıştır.

#### **2.7.5. İdame Tedavisi**

Tüm kanser türleri içerisinde uzun süreli idame tedavisi sadece ALL'de gereklidir. İdame süresinin 24 aydan daha kısa süreye çekmek için yapılan

çalışmalar olumlu sonuç vermemiştir. Benzer şekilde 3 yıldan uzun süreli idame tedavilerinin de gereksiz olduğu gösterilmiştir. İdame tedavisinde genellikle günlük 6-merkaptopürin ve haftada bir alınan metotreksat ile devam edilir. T-ALL veya preBALL gibi bazı hastalarda bu temel antimetabolik rejimi vinkristin ve prednizon ekleyen gruplar da vardır (18,29,34).

### **2.7.6. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli**

Allojenik kemik iliği nakli genellikle ilk indüksiyon tedavisine iyi cevap vermeyen veya hematolojik relapstan sonra remisyon sağlanan hastalara uygulanır. Otolog KİT çocukluk çağı lösemilerinde etkin olmadığından yapılmamalıdır (35,36). Allojenik KİT sadece 2. remisyonda KT'ye üstündür. Bu üstünlük yoğun hazırlama rejiminin etkisine ek olarak greft versus lösemi etkisine bağlanmaktadır. İkinci remisyonda KİT yapılan hastalarda sürvi %40-60 olarak bildirilmektedir (37).

### **2.7.7. Relaps**

Lösemi tedavisinde en korkulan olaylardan birisi de hastalığın tekrarlamasıdır. ALL'li hastaların %25-30'unda relaps gelişmektedir. Relapsların yaklaşık %80'i kemik iliği, %12-16'sı SSS, %8'i testis relapsı şeklindedir. Relaps tedavisi hastanın daha önceden almış olduğu tedaviden daha yoğun ve ilaç direnci gelişmemiş yeni bir ilacı içermelidir. İkinci remisyon sağlanmasını relaps süresi, daha önceki KT'nin yoğunluğu ve sekonder tedavinin tipi gibi bazı faktörler belirler. Geç relapsların (tedavi kesildikten 6 ay sonra) tedaviye cevabı erken relaplardan (tanıdan sonraki 18 ay içinde) daha iyidir. Relapsların 1/3'ü KT kesildikten 6 ay veya daha sonra oluşur ve yeni KT'ye cevap verir. Çesitli çalışmalarda relapstan sonra sürvi %20-40 olarak bildirilmektedir. Özellikle erken relaps yapan hastalarda doku grubu uygun vericisi varsa allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılmalıdır; ancak hastaların %15-25'i uygun akraba verici bulabileceğinden,

akraba olmayan uygun vericiden veya otolog KİT denenebilir. Geç relapslarda ise önce KT verilmelidir (38,39).

## 2.8. Tedaviye Bağlı Erken ve Geç Komplikasyonlar

### 2.8.1. Erken Komplikasyonlar

Tanı anındaki majör problemler lösemik yükün neden olacağı metabolik bozukluklar ve organ infiltrasyonlarına bağlı oluşan klinik tablolardır. Karaciğer, dalak, lenf nodları ve barsakların yaygın infiltrasyonu genellikle tanı anında az bir morbiditeye neden olur. Mediastinal yapıların tutulumu hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir (1,41-45,198)(Tablo 3).

**Tablo 3:** Lösemi Tedavisinde Erken Komplikasyonlar (40-44)

Tedaviye Bağlı	Hastalığa Bağlı
Tümör lizis sendromu	Lkostaz sendromu
Enfeksiyonlar	Mediastinal yapıların kompresyonu
Koagülasyon bozukluğu	Superior vena kava sendromu
Tifilitis	Santral hava yolu kompresyonu
Akut nörolojik toksisite	Spinal kord kompresyonu
Allerji, pankreatit, hipertansiyon	Nörolojik komplikasyonlar
hiperglisemi, davranıŐ problemleri	Metabolik komplikasyonlar

### 2.8.2. Geç Yan Etkiler

Geç etkiler tedavi bitiminden aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Tedavide kullanılan kemoterapotik ajanlar kadar radyoterapi de, çeşitli sistem ve dokuları etkileyerek farklı yan etkiler oluşturabilmektedir. Hastanın yaşına, kanser tipine, takip süresine, genetik predispozan faktörlere ve kullanılan tedavi protokollerine göre geç yan etkiler değişkenlik gösterebilmektedir

(7,184). Bunlar arasında endokrin sisteme ait sorunlar ve metabolik problemler, öğrenme güçlükleri, psikolojik sorunlar, sekonder malignite gelişmesi sayılabilir. Endokrin sisteme ait geç yan etkiler diğerlerinden daha sık görülmektedir (51) . Endokrin sistemde görülen etkiler başlıca 3 bölge üzerinde toplanmaktadır: Hipotalamo-hipofizer bölge, tiroid bezi ve gonadlar. Hem hipotalamo-hipofizer sistem, hem de gonadların etkilenmesiyle birincil ve ikincil tipte seks hormon yetersizliği birlikte görülebilmektedir.

### **2.8.2.1 Endokrin Sistemdeki Geç Yan Etkiler**

#### **2.8.2.1.1. Büyüme Üzerine Etkiler**

Kanser tedavisindeki gelişmeler ile erişkin yaşa ulaşan hastaların artması sonucu, yaşamın daha sonraki dönemlerinde büyüme hızı yetersizliği ve buna bağlı boy kısalığı saptanabilmektedir. Aktif hastalık sırasında ağır sitotoksik etkilere maruz kalan çocuklarda büyümenin normal olarak devam etmesi nadir bir durumdur. Malignite tedavisi için kullanılan kemoradyoterapi, fiziksel büyümeyi, kas, iskelet büyümesini ve pubertel gelişimi etkileyebilir. Kanser tedavisinin ardından gelişen büyüme geriliğinin olası nedenleri arasında, radyasyonun uzun kemiklerde ve vertabralarda yaptığı hasar, malnütrisyon, sitotoksik ilaçlar, kortikosteroidler, puberte prekoks büyüme hormonu eksikliği gösterilmektedir. Bu nedenler arasında en sık büyüme hormonu eksikliği yer almaktadır (46,48,49,105). Lösemi tedavisinde kullanılan kemoradyoterapi sonrası orta derecede saptanan büyüme geriliği birçok çalışmada rapor edilmiştir (50-59,105). Kranial radyasyon alan veya sadece kemoterapi alan çocuklarda tedavi sırasında büyüme yetersizliği oluşmaktadır. Ancak kemoterapi alan hastalara kranial veya kraniospinal radyoterapi verildiğinde büyüme geriliği daha aşikar olmaktadır(48,58). Uzun süreli takiplerde RT alanlarda, sadece KT alanlara göre daha fazla büyüme geriliği olması radyasyonun uzun sürede büyüme geriliği açısından önemli faktör olduğunu göstermektedir (52,105). Tedavi yaşı ne kadar küçükse yan etki görülme riski de o kadar fazla olmaktadır (60,61).

Radyasyon, tümör hücrelerini yok ederken çevredeki normal dokularda hasar oluşturabilmektedir. Çocukluk çağında hızlı büyümeye bağlı olarak normal dokuların radyasyona hassasiyeti erişkinlere göre daha fazla olmaktadır(60). Radyoterapinin yan etkisi genellikle akut olmayıp, tedavi bitiminden aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Bu yan etkilerin derecesi, RT'nin dozu ve fraksiyon büyüklüğü, tedavi süresi, diğer tedavi yöntemleri ile birlikteliği yanında hastanın yaşına, gelişme evresine ve doku duyarlılığına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (63).

Hipotalamohipofizer aks, RT'nin zararlı etkisine en duyarlı bölgedir. Birçok çalışmada hipotalamusun hipofizden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (62). Hipofiz nöroendokrin sistemin en önemli parçalarından biri olup, büyüme, üreme, laktasyon ve metabolizmanın dengesinin sağlamak ve devam ettirmek için gereklidir. Büyüme hormonu epizodik olarak ön hipofizden salgınır. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (BHRH), hipotalamusta yapılır ve BH salgılanmasını indükler.

Büyümeyi bozan endokrin faktörlerin başında büyüme hormonu eksikliği ve erken puberte gelmektedir. Kranial RT'yi takiben nöroendokrin hasarın ilk ve en sık ortaya çıkan göstergesi büyüme hormonu eksikliğidir ve büyüme hormonu eksikliğinin şiddeti ve başlama hızı total radyasyon dozu, tedavinin süresi, tedavi esnasındaki yaş ve pubertal durum ile ilişkilidir. Büyüme hormonu eksikliği belirtileri, büyüme hızında azalma, fizyolojik büyüme hormonu salgınımının bozulması, farmakolojik uyarı testlerine büyüme hormonu yanıtının azalması şeklindedir (64,65). 18 cGy kadar düşük dozlarda uygulanan radyoterapiden yıllar sonra bile izole BH eksikliği görülebilirken, yüksek doz RT'de panhipopituitarizm tablosu gelişebilir (51,62). Bir çalışmada 30 Gy üzerinde ışınlamadan sonraki 5 yıl içinde hemen tüm vakalarda BH eksikliği görüldüğü görüldüğü, 18-24 Gy dozlarda 10 yıl ve sonrasında kadar BH eksikliğinin gelişemeyebileceği bildirilmektedir (66). Ancak bu olgularda da özellikle pubertal dönemde büyüme hormonu salgınımı düzensiz olabilmekte ve büyüme yetersiz kalabilmektedir (66,67) .

Hipotalamohipofizer aksın etkilenmesine bağlı olarak GnRH salgınımında da bozukluklar oluşabilmekte, bu da erken ya da gecikmiş

puberte ile sonuçlanabilmektedir. Ayrıca hasta ne kadar erken yaşta kranial radyoterapi aldıysa erken puberte de o kadar sık gözlenmektedir. Kemik olgunlaşmasındaki hızlanma da, erişkin boyunun kısa kalmasına yol açan bir faktördür (61,68). Küçük yaş da, boy kısalığı için bir risk faktörüdür. Kranial RT'nin özellikle tanı yaşı 5 yaşın altındaki çocuklarda büyümeyi daha fazla baskıladığına dikkat çekilmiş ve ileri yaşta tanı alan hastalarda boyun sağlıklı çocuklardan farklı olmadığı saptanmıştır (69). Spinal RT, kemik büyümesi üzerine etki ederek oturma yüksekliğinde kısalığa yol açabilmektedir. Bu durum özellikle 6 Gy ve üzerinde ışın alanlarda daha belirgin görülebilmektedir (60). Düşük dozlar verildiğinde de yaşa göre değişen oranda kısalık oluşabilmekte, fakat ortaya çıkma olasılığı daha az olmaktadır. KSRT alanlarda büyüme sadece KRT alanlara göre daha fazla etkilenmektedir (71).

Tedavi rejimlerinde yer alan KRT uygulamasının yanında KT'nin de büyümeyi etkilediği bildirilmektedir (60,68,72). Yoğun KT'nin büyüme yetersizliğindeki etkisi oldukça önemli olup, bu etki periferik dokularda BH yanıtının azalmasıyla açıklanmaktadır. Kemoterapötik ajanlar, hücre siklusunun çeşitli evrelerine etki ederek hücre bölünme ve çoğalmasını etkilemektedir. Hücrelerin hızlı ya da yavaş çoğalma durumuna göre etkilenme de farklı olmaktadır. Hipotalamo-hipofizer aksındaki hücreler ile epifizeal büyüme plaklarındaki hücreler hızlı bölüne hücreler olmadığından bu tip hücrelerde KT'nin etkileri daha azdır. Oysa, kemik iliği ve gastrointestinal mukoza gibi hızlı bölünen hücrelerden oluşan sistemlerde etkilenme daha fazladır. Bu yüzden kendini yenileme özelliği düşük olan dokularda hasar sıklıkla uzun süreli olabilmekte ve bu da fonksiyon eksikliğine neden olabilmektedir (7). Akut lösemide KT'nin yoğun olarak uygulandığı dönem, tedavinin ilk bir yılıdır. KT boyunca büyüme durmakta, ancak tedavi sonrasında pek çok olguda iki yıl içinde büyümeyi yakalam gerçekleşebilmektedir. Bu yüzden KT'nin erişkin boyunu fazla etkilemediği düşünülmüştür (73,74). Ancak yoğun tedavi protokollerinde daha sık büyüme geriliği saptandığı belirtilmektedir. RT ile birlikte verilen yoğun kemoterapi bu sıklığı daha da artırmaktadır. Büyümedeki yavaşlamanın

idame tedavisinin sonuna kadar sürdüğü ve bundan sonra büyüme hızının arttığı ileri sürülmüştür.

Tedavide kullanılan glukokortikoidler, 6-MP ve MTX, büyümeyi engelleyen kemoterapotiklerdendir. Glukokortikoidler, beslenmenin bozulması, enfeksiyonlar büyüme ve kemik mineralizasyonunu olumsuz etkiler. Kemikler üzerine direkt etki ile osteoblastik ve osteoklastik aktivitenin baskılanması ve BH/IGF-1 ekseninin etkilenmesi kemoterapiye bağlı büyüme geriliğinin nedeni olarak gösterilmektedir (75,76) .

Kemoterapotiklerin büyüme üzerine etkilerinin incelendiği bir diğer çalışmada, prednizolon, doksorübisin, vinkristin ile ARA-C'nin kıkırdakta somatomedine yanıtı inhibe ettiği (77), 6-MP, MTX ve siklofosfamidin ise böyle bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (78). Bir diğer çalışmada düşük ve orta dozda MTX'in büyüme üzerine olumsuz bir etkisi saptanmadığı fakat yüksek doz MTX'in büyümeyi baskıladığı bildirilmiştir (79). Büyümenin en hızlı olduğu dönemlerde (4 yaş altı ve puberte sırasında) KT'nin iskelet sistemine etkisi en fazla olmakta, dolayısıyla büyüme bozukluğu daha belirgin hale gelmektedir (80). Alkilleyici ajanların, prednizolon ve vinkristinin boy uzaması üzerine etkisi olmadığı belirtilmekle birlikte, bunun aksini savunan çalışmalarda mevcuttur (199).

Radyoterapinin KT ile birlikte ya da tek başına uygulanması, bir takım metabolik dengesizliklere de yol açmaktadır. Çocukluk çağında lösemi nedeniyle tedavi alan olgular, yüksek beden kitle indeksine sahip olup obeziteye eğilimlidirler (81). Vucut ağırlığı, obezite için tek başına yeterli bir gösterge değildir, dolayısıyla ağırlık boya göre ayarlanmalıdır. Bu uygulamada uluslararası ortak bir karar alınmış, konsensüs oluşturulmuş ve obezite göstergesi olarak beden kitle indeksinin (BMİ=body mass index) kullanılması klinik yaklaşım olarak yararlı bulunmuştur (27). Beden kitle indeksi, ağırlığın boya göre ayarlandığı bir indekstir ve ağırlığın(kg cinsinden) boyun(metre cinsinden) karesine bölünmesi ile elde edilir.(BMİ=ağırlık/(boy)x2 olup, bu oran 25-29,9 ise fazla kilolu, >30 ise obez, 40 ve üzeri ise morbid obez kabul edilir) (82) .

ALL tanısıyla tedavi gören çocuklarda tanı ve tedavi sırasında, ayrıca tedaviyi takiben BMI standart deviasyonları ve persentilleri ile ilgili yapılan çalışmalarda BMI'nin toplum referans verilerine göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak çalışmalar arasında farklılıklar mevcuttur (83-86). Bunun sebebi, kullanılan tedavi protokollerindeki farklılıkların yanısıra, kabul edilen referans aralıklarıyla da ilgili olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi ve KRT, fiziksel aktivitedeki azlık ve yetersiz enerji tüketimi obezite gelişiminde önemli faktörlerdir (67,87,184). Obezite riski KRT alanlarda almayanlara göre daha fazladır (88). Kranial RT'nin hipotalamo-hipofizer aksta hasara yol açarak BH salınımını etkilediği, nörosekretuar fonksiyon bozukluğu sonucu büyümeyi ve lipolizi azaltarak obeziteye yol açar (89,90). Kranial RT dozunun da obezitede etkili olduğu ve 18 ile 24 Gy KRT alan olgular karşılaştırıldığında 24 Gy KRT alanlarda şişmanlık riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (81). Obezite için risk faktörleri arasında, tanı yaşının erken olması ve cinsiyetin kız olması dikkat çekicidir (91,184).

ALL nedeni ile profilaktik KRT almış ve büyüme hormonu eksikliği olan bireylerde, artmış yağ kütesinin artmış leptin düzeyleri ile ilişkilidir. Ancak leptin artışının, leptin ekspresyonundaki değişikliğe mi, yoksa hipotalamusa uygulanan radyoterapi sonucu gelişen leptine duyarsızlık nedeniyle mi olduğu tam olarak bilinmemektedir (184). Kemoterapi kesildikten sonra şişman olmaya eğilimli bu hastalar için leptin ölçümü, obezite riski açısından iyi bir gösterge olabilir. Hipotalamusun radyasyondan zara görmesi sonucu oluşan leptine duyarsızlık, yağ kitlesindeki artışa, dolayısıyla obeziteye yol açmaktadır. Ayrıca hiperinsülinemi, insülin rezistansı, glukoz intoleransı gibi bir takım metabolik bozukluklarla da görülebilmektedir (92). Azalmış büyüme hormonu sekresyonu da bu metabolik bozukluklara katkıda bulunmaktadır. Karbonhidrat, lipid ve insülin metabolizması ağırlıklı olarak karaciğerde gerçekleştiğinden, kemoterapotik ilaçların hepatotoksik etkileri de etiolojide rol oynamaktadır.

### 2.8.2.1.2. Tiroid fonksiyonları üzerine etkiler

Malign hastalıklarda tedaviye bağılı gelişen tiroid bozuklukları, ya hipotalamus-hipofiz-tiroid aksındaki etkilenme ile, ya da tiroid bezinin direkt etkilenmesi ile oluşur (93).

Tiroid bezi direkt olarak boyun bölgesine uygulanan RT'den olduğu kadar, KSRT ve hatta KRT sırasında saçılan radyasyondan da etkilenebilir(94). ALL tedavisi sırasında ve sonrasında, özellikle KRT alan olgularda, tiroid fonksiyonlarında bozukluk olduğunu gösteren çalışmaların yanında (95-97) tiroid fonksiyonlarının etkilenmediğini gösteren çalışmalarda vardır (98,99).

Hem kranial hem de boyun bölgesine uygulanan RT'nin klinik belirti vermeyen hafif tiroid eksen bozukluklarına sebep olabileceği ileri sürülmektedir (100,101). ALL'de tiroid bezi ile ilgili olarak en sık gelişen bozukluk primer hipotiroidi olmakla birlikte bazen hipertiroidi, guatr veya nodüller de görülebilmektedir (102,103). Lösemi tedavisinden yaklaşık 10 yıl sonra, olguların %15'inde santral hipotiroidi gelişebilmektedir (104). Gözdaşoğlu ve ark. (105) 16 ALL olgusunun 2'sinde subklinik primer hipotiroidi ve 3 olguda da subklinik santral hipotiroidi tespit etmişlerdir. Tiroid fonksiyonlarında bozukluk saptanmayan 11 olgunun ise profilaktik olarak düşük doz (18-24 Gy) KRT alan hastalar olduğu belirtilmiştir. Hipofize uygulanan 20 Gy ve üzeri KRT'de, belirgin TSH eksikliği(santral hipotiroidi) riski %9 olarak bildirilmekle birlikte(106), ALL nedeniyle 24 Gy KRT alan olgularda TSH düzeyleri normal olarak bulunmuştur (87).

Antineoplastik ilaçlardan vinkristinin sisplatin ile birlikte, alkilleyici ajanların vinka alkaloidleri, steroid ve radyoterapi ile birlikte kullanılması tiroid fonksiyonlarında bozukluk yapar (107,109,110). Ancak KT'nin tiroid fonksiyonları üzerine zararlı etkisi bulunmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (111).

Boyun bölgesine uygulanan 25 Gy'den yüksek dozlarda radyoterapi özellikle kızlarda benign ve malign tiroid nodülü insidansını artırmaktadır (112).

### 2.8.2.1.3. Gonad fonksiyonları üzerine etkiler

Çocukluk çağı kanserlerinde tedavideki başarı, erişkin döneme ulaşan hastalarda gonad fonksiyon bozukluklarını da beraberinde getirmektedir. Kemoterapi ve RT uygulamaları, erkeklerde germ hücrelerine hasar vererek spermatogenezin bozulmasına yol açabilmekte, dolayısıyla sterilite riskini artırmakta, kızlarda ise oosit sayısında azalmaya neden olarak doğurganlığı azaltmakta ve erken menopoza neden olabilmektedir (113). Overler KT 'ye RT etkilerine testislerden daha az hassastır (115). Harabiyetin derecesi hastanın yaşına KT total dozuna ve RT'nin doz ve uygulama yerine bağlıdır (50,51,57,116).

Gonad fonksiyonları, farklı metodlarla değerlendirilebilmektedir. Bunlar arasında FSH ve LH seviyeleri, seks hormonlarının tayini ile erkeklerde sperm analizi ve testis biyopsisi en sık kullanılanlardandır. Fonksiyon bozuklukları, hastanın tedavi yaşına, ilaca ve doza spesifik olmak üzere, aldığı tedavi protokolüne göre değişkenlik gösterebilmektedir (117).

Hipotalamus-hipofiz-gonad aksı, KT ve RT'den etkilenir ve bu durum, hastalığın kendisine, tedavi yaşına, cinsiyete, KT'nin dozuna ve tipine, RT durumuna, ayrıca RT'nin doz yer ve fraksiyon sayısına bağlı olarak değişkenlik gösterir (118). Hipotalamohipofizer bölge etkilenip gonadotropin veya GnRH salgılayan hücreler harap olduyorsa hipogonadotropik hipogonadizm söz konusudur, testosteron ve östradiolün yanısıra FSH ve LH da düşüktür. Gonadlar primer olarak etkilendiyse, T ve E2 düşüklüğü ile birlikte artmış FSH ve LH ile seyreden hipergonadotropik hipogonadizm söz konusudur. FSH seviyesi, seminifer tüplerde hasarın hassas bir göstergesidir. Ayrıca KRT, LH ve FSH sekresyonu üzerine etki ederek sekonder gonadal yetersizliğe sebep olarak doğurganlığı olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Her iki durumda da erkeklerde spermatozoidler, kızlarda oositler zarar gördüğünde germ hücre yetersizliği gelişir, puberte başlamayabilir ya da başlasa bile ilerlemesinde sorunlar yaşanabilir. Kranial ışınlama 18-24 Gy dozlarda erken puberteye neden olurken, kranial tümörlerde verilen yüksek doz (45-50 Gy) ışınlama gecikmiş puberte ve

hipogonadizme neden olmaktadır. Kranial RT 30 Gy ve üzerindeki dozlarda uygulandığında panhipopituitarizm gelişebilir, uzun dönem takiplerde önce BH eksikliği gözlenirken, bunu LH, FSH, ACTH ve TSH eksikliği izler (119). ALL protokollerinde düşük doz KRT (<30 Gy) yer aldığından hastalarda kranial profilaksi için uygulanan RT'nin gonadotropinler üzerine etkisi daha azdır. Ancak düşük doz KRT'de aksı etkileyebilir (120).

Germ hücre harabiyeti ergenlik öncesi ve ergenlik döneminde belirti vermez. Puberte gelişim iyi olmasına rağmen ileri yıllarda kadınlarda amenore, menstruasyon bozuklukları, erken menopoz; erkeklerde ise kısırlık ve cinsel fonksiyon bozuklukları gelişebilir. Ayrıca RT, prolaktin inhibitör faktörün etkisini ortadan kaldırarak hiperprolaktinemi oluşturabilmektedir. Buna bağlı olarak libido kaybı ve kısırlık gelişebilmektedir (121) (Tablo 4).

**Tablo 4:** Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinden sonra görülebilen pubertal bozukluklar

	<b>Erken Püberte</b>	<b>Geç Puberte/Hipogonadotropik Hipogonadizm</b>
ALL, kranial RT yok	-	-
ALL, kranial RT var	+	-
KİT + TVI	-	K=++, E= -
KİT+ KT	-	K=++, E= -
Kranial RT uygulanan beyin tm	++	+
ALL: Akut lenfoblastik lösemi, KİT: Kemik iliği transplantasyonu, TVI: Tüm vücut ışınlanması, -:gözlenmez,+:gözlenir, ++:sıklıkla gözlenir, K: Kız, E: Erkek (122).		

Testiküler hasar, ilk kez 1948 yılında nitrojen mustard tedavisi sonrası saptanan azospermi ile gündeme gelmiştir(123). Gonadal toksisiteye neden olan kemoterapotiklerin çoğu, fertilité üzerine etkili olmakta, erkeklerde

azospermi gelişirken, kadınlarda hormon üretimi ve fertilitte bozukluğu ile karakterize over hasarı görülmektedir. Alkilleyci ajanların (AA), sitarabin, vinblastin, prokarbazin ve sisplatinin gonadotoksik etkileri bilinmektedir (124,125). Bunlar arasında alkilleyci ajanlar en zararlı grubu oluşturmaktadırlar (126,127). Tablo 5’de gonadotoksik olduğu gösterilmiş kemoterapotiklerin listesi yer almaktadır (117).

Bir alkilleyci ajan olan siklofosfamid, diğerlerine göre daha gonadoksiktir(128,129). Siklofosfamid için kümülatif doz etkili olup 400 mg/kg’ın altındaki dozlarda gonadol disfonksiyon görülme sıklığı %10’un altında iken bu dozun üzerinde prepubertal erkeklerde %30’a ve erişkin erkeklerde ise % 68-95’e çıkmaktadır (129,130). Sitozin arabinozidinin (ARA-C) 1 gr/m2 üstündeki dozlarda gonadotoksik etki gösterir (131). Siklofosfamid ve ARA-C ile tedavi edilmiş ALL hastalarında da germinal epitel hasarı oluşabilmektedir (132).

**Tablo 5:** Gonadotoksik etkileri gösterilmiş ilaçların listesi

Grup	Gonadotoksisitesi kanıtlanmış olanlar
Alkilleyci ajanlar	Siklofosfamid, Klorambusil, Melfalan, Busulfan, Lomustin, Karmustin
Antimetabolitler	Sitarabin
Vinka alkaloidleri	Vinkristin, Vinblastin
Diğerleri	Prokarbazin, Sisplatin

Over boyutları, overlere direkt uygulanan RT’den ve yüksek dozlarda kullanılan gonadotoksik KT’den etkilenir (133,134). Bath ve ark. (120), ALL nedeniyle düşük doz alkilleyci ajanların da bulunduğu standart KT ve KRT (18-24 Gy) alan geç adölesan ve genç erişkin 12 kız olguda FSH, LH, E2,

inhibin –A ve B değerleri ile over volümlerini, genç erişkinlerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırmışlar iki grup arasında FSH,LH, inhibin-A ve B,IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ve over volümleri arasında fark bulunmazken, E2 düzeylerini hasta grupta daha düşük bulmuşlardır.Değişik maligniteler nedeniyle tedavi gören ve 47'si ALL olan 100 olguda hem inhibin-B değerleri, hem de over volümleri, kontrol grubuna göre düşük saptanan bir çalışmada, bu durumun abdominal bölgeye uygulanan RT'ye veya KT'ye bağlı olabileceği düşünölmüştür (135). Germ hücre harabiyeti göstergesi olan FSH yüksekliğinin tespit edildiği çalışmalar yanında (136,137) E2 düzeyinin normal sınırlar içinde bulunduğu ve over fonksiyonlarının korunduğu çalışmalar da mevcuttur (92,138).

Hem KT hem de RT, oositlerin erken ve hızlı yıkımına yol açarak hormon üretiminde azalmaya ve erken menopoza yol açabilir (114,139). Kemoterapinin kızlarda over fonksiyonları ve pubertal olgunlaşma üzerine etkili olmadığını gösteren çalışmaların aksine (137,140) etkilenenlerde hem gecikmiş puberte hem de ovum kaybına bağlı amenore görölebildiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Nitekim erken menopoz ALL tedavisine bağlı olarak gelişebilen yan etkilerdendir (132).

Overler nispeten dirençli olsa da testislerin kemoterapiye duyarlılığı yüksektir. Testiste germ epiteli her yaş grubunda zarar görmektedir. Germinal epitel, sitotoksik etkiye Leyding hücrelerinden daha duyarlıdır (141) .

Testiköler harabiyete sekonder oligospermi, azospermi gelişir. Leydig hücre yetersizliği ve androjen yetersizliği daha az göröölür. Leydig hücre disfonksiyonu ise oldukça sık göröölür ve hastaların çoğu normal pubertal gelişim gösteririler ve erişkin düzeyde testosteron yaparlar. Testislerin volümü sertoli hücrelerinin sayısını belirler ve harabiyetinde testis volümü azalır (47,55,65,142).

Testosteron ve LH, primer olarak spermatogenezden sorumludur. Spermatogenez, üremeyi değerlendirmede önemli bir parametre olup, standart risk grubunda olan ve daha düşük dozda kemoterapi alan hastalarda minimal etkilenir veya hiç etkilenmez iken, yüksek risk grubundaki hastalarda yüksek dozlarda alkilleyici ajanlar kullanıldığından ciddi olarak hasar

görmektedir. Germinal epitel KT ve RT'ye bağılı olarak zarar görmekte, buna bağılı olarak oligo-azospermi gelişebilmektedir. Adölesan döneminde germinal epitel, prepubertal döneme göre daha hassastır. Testiküler hasar, ilaca ve dozlarına göre değişkindir (117). Testise uygulanan RT, germ hücre sayısını etkilemekte, dolayısıyla sperm sayısında azalmaya neden olmaktadır. Testise alınan ışın dozu 400-600 Gy olduğunda azospermi ortalama 3-5 yıl sürer, 600 Gy'in üzerindeki dozlarda ise germinal hücre kaybı ve FSH artışına bağılı olarak testis volümü azalır ve genellikle azospermi kalıcı olur. Prepubertal dönemde testiküler germ hücreleri radyasyona duyarlıdır, ancak bu dönemde tübüler hasarın tespiti zordur. Radyasyon, Leydig hücrelerini de etkileyerek yetersiz testosteron salınımına yol açmaktadır (60).

18-24 Gy profilaktik KRT alan ve gonadotoksik etkisi olan alkilleyici ajan içermeyen kombine KT alan erkeklerin çoğunda, testis fonksiyonlarını normaldir (144). Testis fonksiyonlarının bozulmadığı da başka araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir (145). Bununla birlikte ALL tedavisi gören erkeklerde hormon seviyeleri normal olsa bile testiküler biopsi ile seminifer tübüllerde hasar ve intersitisyel fibrozis oluşur ve bu hastalar erişkin döneme geldiklerinde hormon seviyelerinde anormallik ve sperm sayılarında düşme meydana gelir. Düşük testis volümü de, tübüler hasarın bir göstergesidir (128). ALL tedavisi gören erkek hastalarda yapılan, çoğunlukla testis volümü yaşa göre nispeten küçük olmakla birlikte, pubertenin ve sekonder seks karakterlerinin normal gelişir (137,146). Testise RT uygulanmamasına rağmen testis volümlerinin düşük bulunduğu başka çalışmalar da mevcuttur (147,148) (Tablo 6).

**Tablo 6:** Testis ışınlamasının spermatogenesis ve Leyding hücre fonksiyonları üzerine etkisi (143).

	Testis Dozu (Gy)	Leyding Hücre Fonksiyonu Üzerine Etkisi
<0.1	Etki yok	Etki yok
0.1-0.3	Geçici oligospermi (12ayda geri döner)	Etki yok
0.3-0.5	RT'den 4-12 ay sonra geçici oligoazospermi, 48 ayda geri döner	Değişken
0.5-1	RT'den 3-17 ay sonra %90< geçici oligo-azospermi, 8-26 ay sonra geri dönüfl baflar	Geçici FSH yüksekliği
1-2	2. aydan sonra %100 azospermi, en az 9 ay süreyle devam eder; 30. ayda sperm sayılabilir	Geçici FSH-LH yüksekliği
2-3	1-2.ayda bafllayan %100 azospermi, bazılarında kalıcı bazılarında ise 12-24 ayda geri dönebilir, testis volümü azalır	Uzamiş FSH yüksekliği, LH'da hafif yükselme, testesteron değişmez
3-4	%100 azospermi, 40 aydan önce geri dönüşü olmaz, testis volümü azalır	Kalıcı FSH yüksekliği, geçici LH yükselmesi, HCG stimülasyonuna düşük testesteron yanıtı
12	Kalıcı azospermi ve testis volümü azalması	Yükselmiş FSH-LH, düşük testesteron; puberte gelişimi için ekzojen testosteron gerekebilir
12<	Kalıcı azospermi ve testis volümü azalması	12 Gy'den sonra etkiler çok belirgin ve hormon replasman tedavisi gerekli

#### 2.8.2.1.4. Kardiyak komplikasyonlar

Antrasiklinlerin kullanımı ile kardiyotoksisite gelişebilir. Akut ve subakut etkisi tedaviden hemen sonra görülür ve doza bağımlı değildir. Geç kardiyak etkiler

tedaviden 10-15 yıl sonra görülür, tedavi bitiminde yapılan ekokardiyografide anormal kardiyak fonksiyon gösteren hastalarda risk daha fazladır (45,50).

#### **2.8.2.1.5. Pulmoner komplikasyonlar**

Kemoradyoterapi akciğer fonksiyonlarında akut ve kronik değişikliklere neden olur. RT progresif fibrozise neden olur, KT'lerden ise bleomisin, klorambusil, nitrozüre pulmoner toksisiteden sorumludur (45,50,59).

#### **2.8.2.1.6. Sekonder maligniteler**

İkinci kanserin sıklığı ve tipi; ilk tanı anındaki kanser tipi, verilen tedavi şekli ve bazı genetik durumların varlığına bağlıdır. Risk taşıyan başlıca genetik faktörler; ailevi kanser sendromu olarak bilinen Li-Fraumeni sendromu (germ line p53 mutasyonun otozomal dominant geçişine bağlıdır), Turcot sendromu, ataksi telenjiektazi, von Recklinghausen nörofibromatozis, kseroderma pigmentosum, Klinefelter sendromu ve fakomotozlardır. Sıklıkla beyin tümörü, özellikle gliomlar görülür. Diğerleri arasında RT ile ilişkili olduğu düşünülen tiroid ve paratiroid tümörleri vardır. Tedavi edilmiş ALL vakalarında sonradan AML gelişebileceği de bilinmektedir (46,58,59).

#### **2.8.2.1.7. İskelet anomalileri**

Kas iskelet sistemine ait fonksiyonel veya kozmetik bozukluklar gelişebilir. Kemiğe ait en sık görülenler; skolyoz, atrofi veya hıpoplazi, avasküler nekroz, osteoporoz ve osteopenidir (149). Bu bulgular daha çok radyoterapiye bağlı olarak 20 Gy den fazla doz ve epifizlerin radyoterapi alanına girdiği durumlarda görülür. Osteopeni ve osteoporoz radyoterapi gibi, steroid ve anti metabolit kullanımından sonra da çocukluk çağı kanserlerinin genç erişkinlerinde tespit edilmiştir. Radyoterapi, kas ve kemikte asimetri dışında

özellikle 6 yaş altı çocuklarda ve 18 Gy den fazla dozlarda diş gecikmesi ve ağız kavitesi oluşum bozukluklarına da neden olur (200).

**Tablo 7:** RT'nin geç yan etkilerinin değerlendirilmesi

Sistem	Potansiyel Etkiler	İzlem
Merkezi sinir sistemi	Erken puberte, BH eksikliği, diğer hipotalamohipofizer ve kognitif disfonksiyonlar, lökoensefalopati, sekonder beyin tm, inme, otoksisite, miyelit, körlük, periferik nöropati	Büyüme gelişmenin takibi, nöroendokrin, nörokognitif ve psikolojik değerlendirme, kulak ve göz muayenesi, nörolojik muayene
Göz	Katarakt, optik nöropati	Göz muayenesi
Kardiovasküler sistem	Kardiomyopati, perikarditkoroner arter hastalıkları, kapak hastalıkları	EKG, ekokardiografi
Solunum sistemi	Akciğer fibrozisi	Akciğer fonksiyon testleri
Tiroid	Gizli, aşikar yada kompensatuar hipotiroidi, tiroid nodülleri veya kanseri, hiper tiroidi	
Gonadlar	Menopoz,oligo-azospermi, leyding hücre fonksiyon bozukluğu	LH, FSH, östradiol veya testosteron ölçümü, endokrinolojik ve jinekolojik değerlendirme, spermiogram
İkincil tümörler	Sarkom, SSS tümörleri, meme kanseri, melanom,	Mamografi ve rutin muayene

**Tablo 8:** KT'nin geç yan etkilerinin değerlendirilmesi

<b>Sistem</b>	<b>Kemoterapötik</b>	<b>Potansiyel etkiler</b>	<b>İzlem</b>
Merkezi sinir sistemi	İntratekal KT, yüksek doz metotrexat	Kognitif disfonksiyon, lükoesefalopati	Nörokognitif ve nörolojik değerlendirme
Kardiovasküler sistem	Antrasiklin	Kardiomyopati, aritmi	EKG, ekokardiografi
KBB	Sisplatin	İşitme kaybı	Odiyolojik değerlendirme
Solunum sistemi	Bleomisin, nitrozürea	Restriktif akciğer hastalığı	Akciğer fonksiyon testleri
Üriner sistem	Siklofosamid, ifosamid	Hemorajik sistit, sekonder mesane kanseri	Tam idrar tahlili
Hepatik sistem	Metotreksat, tioguanin, daktinomisin	Hepatik disfonksiyon, venookluziv hastalık	Karaciğer fonksiyon testleri ve doppler USG
Böbrek	Sisplatin, yüksek doz metoteksat	Böbrek yetmezliği, elektrolit dengesizliği	Tam idrar tahlili, böbrek fonksiyon testleri
Gonadlar	Alkilleyici ajanlar, nitrozürea	Over yetmezliği (erken menopoza), testiküler yetmezlik (leyding hücre disfonksiyonu)	LH, FSH, östradiol, testosteron, reproduktif, endokrinolojik muayene, spermogram
İkincil tümörler	Alkilleyici ajanlar, topoizomeraaz II inhibitörleri	Lösemi, mesane kanseri	Tam kan sayımı, tam idrar tahlili

## 2.9. Normal Büyüme ve Pubertal Gelişim

Normal büyüme genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin etkisi altındadır. Genetik faktörler büyümenin her döneminde etkili olmasına rağmen, intrauterin yaşamdan başlayarak hayatın ilk yıllarında beslenme, daha sonra ve özellikle ergenlik döneminde hormonal faktörler ön plana çıkmaktadır.

Diğer yandan kronik sistemik hastalıklar, irradiasyon, travma, ilaçlar ve psikososyal nedenler gibi diğer çevresel faktörler de çocukluk çağının her döneminde büyümeyi olumsuz yönde etkileyebilmektedir (150-152). Somatik büyüme, genel sağlık göstergesi olduğundan, kısa boyun olumsuz sosyoekonomik sonuçları ve toplumsal önyargılar nedeniyle önemlidir. Büyüme geriliği, çocuğun ebeveynleri ve arkadaşlarının tutumlarında değişikliğe neden olabilir ve adaptasyon bozukluklarına yol açabilir.

### 2.9.1. Normal Büyüme ve Büyümeyi Etkileyen Faktörler

#### 2.9.1.1. Genetik Faktörler

Genetik faktörler hem antenatal, hem de postnatal büyüme üzerine etkilidirler. Çocuğun döllenme anında edindiği genetik yapı ve taşıdığı genlerin karşılıklı etkileşimleri büyüme ve gelişme potansiyelini belirler. Irk ve ailelere özgü farklılıklar da kalıtımla ve genetik yapı ile ilgilidir. Kısa boylu ailelerin çocukları kısa, uzun boylu ailelerin çocukları ise uzun boylu olmaya eğilimlidirler. Genlere bağlı özellikler yalnız normal kişiler arasındaki farklılıkları değil, çeşitli hastalıkların ortaya çıkışını da etkiler (3). Genetik yapı kalıtsal bir özellik olmakla birlikte, son yıllarda yürütülmüş epigenetik çalışmalar, özellikle antenatal dönemde genetik yapının ortam faktörlerinden etkilenebileceğini ortaya koymaktadır (153,154).

### **2.9.1.2. Beslenme**

Normal büyüme ancak yeterli bir beslenme ile gerçekleşebilir. Fetal dönemde büyüme genetik faktörlerden çok, beslenme ve metabolik etmenler ile anne ve plasentadan sağlanan oksijen ve hormonların etkisindedir. Bu nedenle doğum ağırlığı, anne - baba boy ortalamasından çok, annenin doğum öncesi ağırlığı ile ilişki gösterir. Doğumdan sonra, büyümenin hızlı olduğu dönemlerde besinlerle alınan enerjinin %10'undan fazlası büyümeye harcanır. Normal hücre büyümesi için protein alımı da önemlidir. Yapı ve enerji maddeleri yeteri kadar sağlanamayan bir çocuk organizması ilk önce büyüme ve gelişmesini durdurarak yaşamını sürdürmeye çalışır.

### **2.9.1.3. Hormonal faktörler**

Antenatal dönemde somatik büyüme ile büyüme hormonu ve tiroid hormonu arasında belirgin bir ilişki yoktur. Buna karşın, insüline benzer büyüme faktörlerinin (IGF'lerin) fetal büyüme üzerine önemli etkileri vardır. Bu faktörlerden IGF-II, IGF-I'e göre fetal büyüme üzerine daha etkilidir. İnsülin de fetal büyüme üzerine etkilidir.

Postnatal dönemde büyüme hormonu özellikle hücre çoğalması için önemlidir. Büyüme hormonunun büyüme üzerine etkisi IGF-I ve onun ana bağlayıcı proteini olan IGFBP-3 aracılığı ile oluşur. Ergenlik döneminde cinsiyet hormonlarının artışı ile IGF-I de artar. Tiroid hormonlarının büyüme üzerine etkisi ise hem doğrudan kemik büyümesi, hem de dolaylı olarak büyüme hormonu-IGF-I eksenini üzerindedir. Normal büyüme hormon salınımı için de tiroid hormonuna gereksinim vardır. Glukokortikoidlerin fazlası büyümeyi bozar. Aşırı miktarda glukokortikoid hem büyüme hormonu salınımını somatostatini artırmak yolu ile baskılar, hem de doğrudan kıkırdak hücrelerinde büyüme hormonu ve IGF-I etkisini engeller (156,157).

#### **2.9.1.4. Çevre etkileri**

Döllenmiş yumurtanın sağlıklı bir yenidoğan durumuna gelebilmesi için gebelerde çocuğa zararlı olabilecek bozukluklar bulunmaması, uterus ve plasenta fonksiyonlarının normal olması gerekir. Gebelikte alınan bir kısım ilaçlar, gebelikte röntgen, radyum gibi ışınlarla maruz kalma gibi etmenler çocukta doğumsal anomalilere yol açabilir. Gebelikte annenin geçirdiği enfeksiyonlarda (örn: kızamıkçık, sifilis, toksoplazmoz) çocuğa zarar verebilir. Doğumdan sonra büyüme-gelişmenin normal devamı için uygun beslenmenin yanı sıra sağlık durumunun da iyi olması gereklidir. Doğumsal veya edinsel hastalıklar kronik gidişleri veya bıraktıkları kalıcı bozukluklarla büyüme ve gelişmeyi durdurur ve düzenini bozar. Kronik hastalığı olan çocuklarda büyüme ve gelişme bozukluklarına yol açan neden, hipoksi, yetersiz beslenme, immün yetersizliğe bağlı sık enfeksiyonlar ve tedavilerin yan etkileri olabilir (157).

Son yıllarda, bireyin büyüme-gelişme sürecinde kritik veya ortam etkilerine duyarlı dönemler olarak nitelendirilen süreler olabileceğini ortaya koyan çalışmalar yayınlanmıştır. Özellikle antenatal ve erken süt çocukluğu gibi kritik dönemlerde olumsuz bir ortam etkisi ile karşılaşma, epigenomda ve dolaylı olarak gen yapısında kalıtsal olabilecek bir fenotipik varyasyon ya da hastalık ile sonuçlanan değişikliklere yol açabilmektedir (153,154).

#### **2.9.1.5. Postnatal yaşamda boy büyümesinde en ağırlıklı etmenler**

Çocuklarda boy büyümesi, süt çocukluğu dönemi, çocukluk dönemi ve ergenlik dönemi olarak değerlendirilmektedir. Bu ayırım, bu dönemlerde büyüme eğrisinin eğiminin matematiksel olarak birbirinden farklı olmasının yanı sıra, büyümeyi ağırlıklı olarak etkileyen etmenlerin de farklı olmasına dayanmakta ve süt çocuğu- çocuk – ergen (ICP) modeli olarak bilinmektedir. Doğumdan sonraki ilk 2-3 yaşa özgü hızlı, ancak giderek yavaşlama gösteren büyüme süreci, fetal yaşamda da etkili olan büyüme faktörleri ile doğumdan sonraki beslenme durumunun bileşik etkisini yansıtır.

Bu dönemde büyüme en ağırlıklı olarak etkileyen etmen, beslenmedir. 2-3 yaşlarından 9-10 yaşlarına uzanan dönemde çevre etmenleri yine bir ölçüde etkili olmakla birlikte, büyüme hormonu, boy büyümesini etkileyen en ağırlıklı etmendir. 8-9 yaşlarında büyüme hormonu etkisine cinsiyet steroidlerinin etkisi de eklenir ve bir süre sonra cinsiyet steroidlerinin etkisi ön plana geçer. Tiroid hormonu, postnatal yaşamın her döneminde büyüme ağırlıklı olarak etkiler (158).

## **2.9.2. Büyümenin Değerlendirilmesi**

### **2.9.2.1. Vücut ağırlığı**

Vücut ağırlığını ölçmek için kullanılan teraziler hassas olmalıdır. İki yaşından küçük çocuklar en fazla 10 g'a duyarlı bebek terazileri, daha büyük çocuklar ise 100 g'a duyarlı teraziler kullanılarak ölçülmelidir. Ölçüm sırasında bebek giysisiz ve bezsiz olmalıdır. Daha büyük çocuklar iç çamaşırları ile tartılabilirler. Ölçüm yapılmadan önce terazinin mutlaka ayarı yapılmalı ve ölçüm yapılırken çocuk terazinin herhangi bir bölümüne dokunmamalıdır.

### **2.9.2.2. Boy uzunluğu**

Boy ölçümü standart boy ölçüm araçları ile yapılmalıdır. Boy uzunluğu ilk 2-3 yaşta sırtüstü yatar pozisyonda, daha büyüklerde ayakta dik pozisyonda ölçülür. Sırtüstü yatar pozisyonda ölçüm, bir kenarında bir mezüra ve çocuğun ayaklarına uygulanan hareketli bir bölümü bulunan özel boy ölçüm masasında ölçülür. Bir kişinin çocuğu, başı masanın sabit ucuna sıkıca degecek şekilde tutması, ikinci bir kişinin masanın hareketli bölümünü çocuğun ayak tabanına gelecek şekilde uygulaması ile boy ölçümü yapılır. Ayakta dik pozisyonda rahat durabilen her çocukta boy ölçümü ayakta yapılır. Çocuk boyu, durabileceği en dik pozisyonda iken ölçülmelidir. Ayaklar çıplak olmalıdır. Ölçümde topuk, kalça ve skapula bölgesinin ölçüm tahtasına temas

etmesine dikkat edilmelidir. Ölçülen çocukta çene, iki tarafta mandibula köşesinden yukarıya doğru hafif itilerek, göz- kulak kepçesinin üst kısmından geçirilen çizginin yere paralel ve aynı düzlemde olmasına dikkat edilmelidir. Ayakta boy ölçümü için en uygun araç stadiometre tipi ölçüm araçlarıdır. Ölçüm aracında dikkat edilecek nokta başa temas edecek düzlemin geniş olmasıdır. Yatar pozisyonda yapılan boy uzunluğu ölçümleri, ayakta yapılan ölçümlerden ortalama 1 cm daha yüksek sonuç verir.

### **2.9.2.3. Büyüme değerlendirilmesinde standartlar (referans değerler)**

Bir çocuğun büyüme ve gelişmesinin değerlendirilmesi aynı yaştaki sağlıklı çocukların ölçümlerinden elde edilmiş standart tablo ya da eğriler ile karşılaştırılarak yapılır. Aynı yaşta ve iyi ortam koşullarında yetişen sağlıklı çocuklar arasında da genetik özelliklere bağlı farklılıklar vardır. Dünya Sağlık Örgütü, uluslararası bir standardın tüm ülkelerde kullanılmasını önermektedir (159). Ancak, her yaşta ve özellikle 2 yaşından büyük sağlıklı çocuklarda, toplumun genetik özelliklerine bağlı farklılıklar olduğu, çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (160-164). Bu nedenle referans olarak her toplumun, kendi sağlıklı ve iyi ortamda yetişmiş çocuklarının ölçümlerinden, uygun istatistiksel yöntemlerle elde edilmiş değerlerin kullanılması en uygun yoldur.

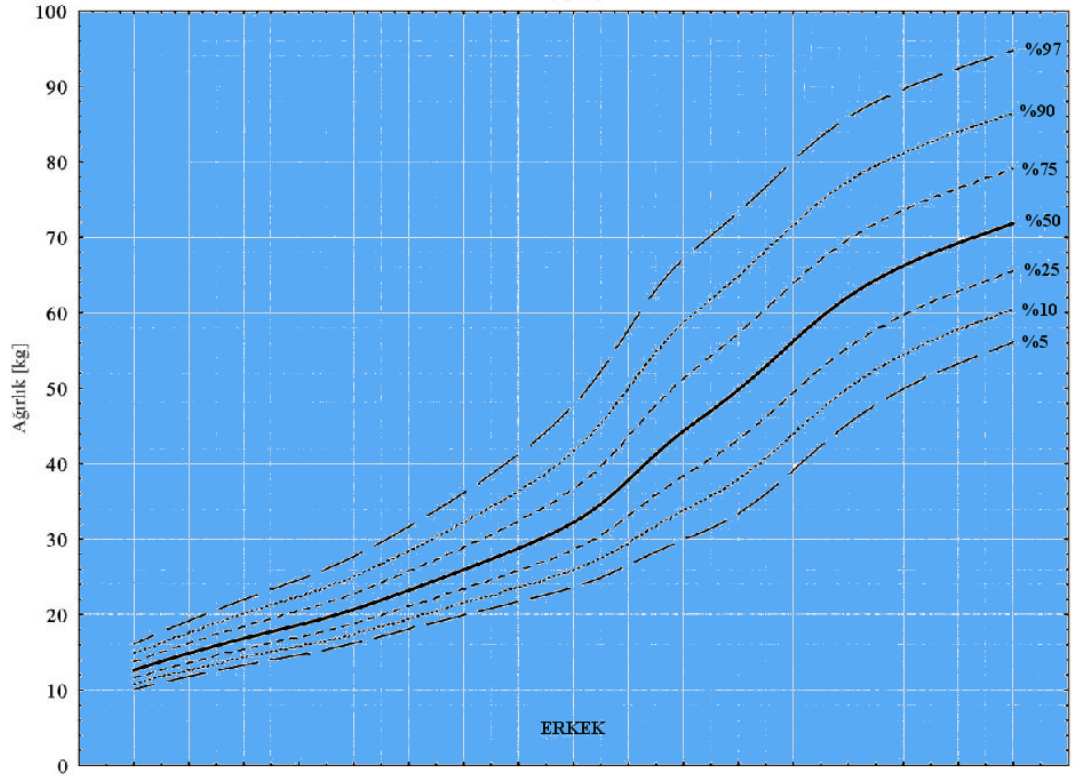
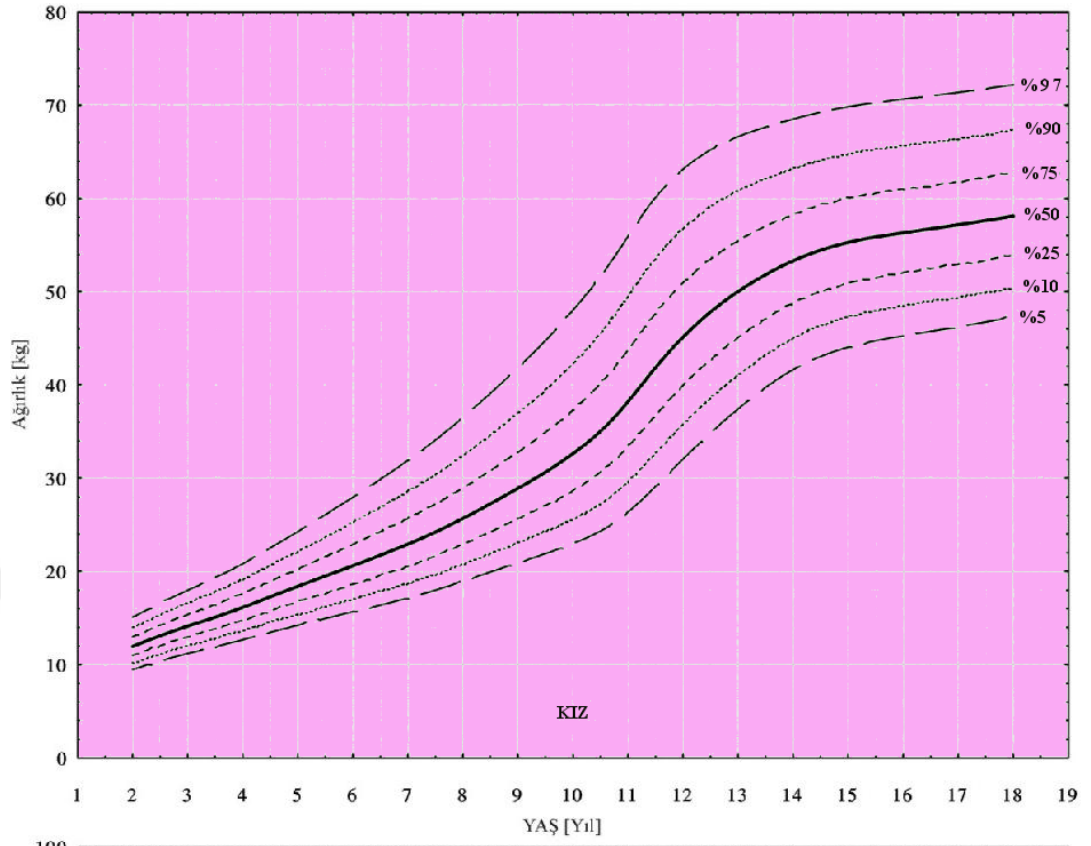
Kıyaslamada yalnız ortalama ya da ortanca değerler kullanıldığı zaman sağlıklı çocuklar arasında var olan farklılıklar dikkate alınmamış olur ve muayene edilen çocuğun büyüme durumu doğru olarak değerlendirilemez. Bu nedenle sağlıklı çocuklardan elde edilen ve standart referans değerlerini oluşturacak tüm ölçümler normal dağılımı gösterecek biçimde persentil dağılımı ya da z-skoru (ortalama ve ortadan sapma) olarak ifade edilir.

Persentil eğrileri, değişik yaşlardan sağlıklı çocuk gruplarında genellikle aynı zaman dilimi içinde (kesitsel) ve standart yöntemlere uyularak yapılmış ölçümlerden belirli istatistiksel yöntemler kullanılarak türetilmiş, yaşlara göre vücut ölçümlerine ilişkin dağılımı gösteren eğrilerdir.

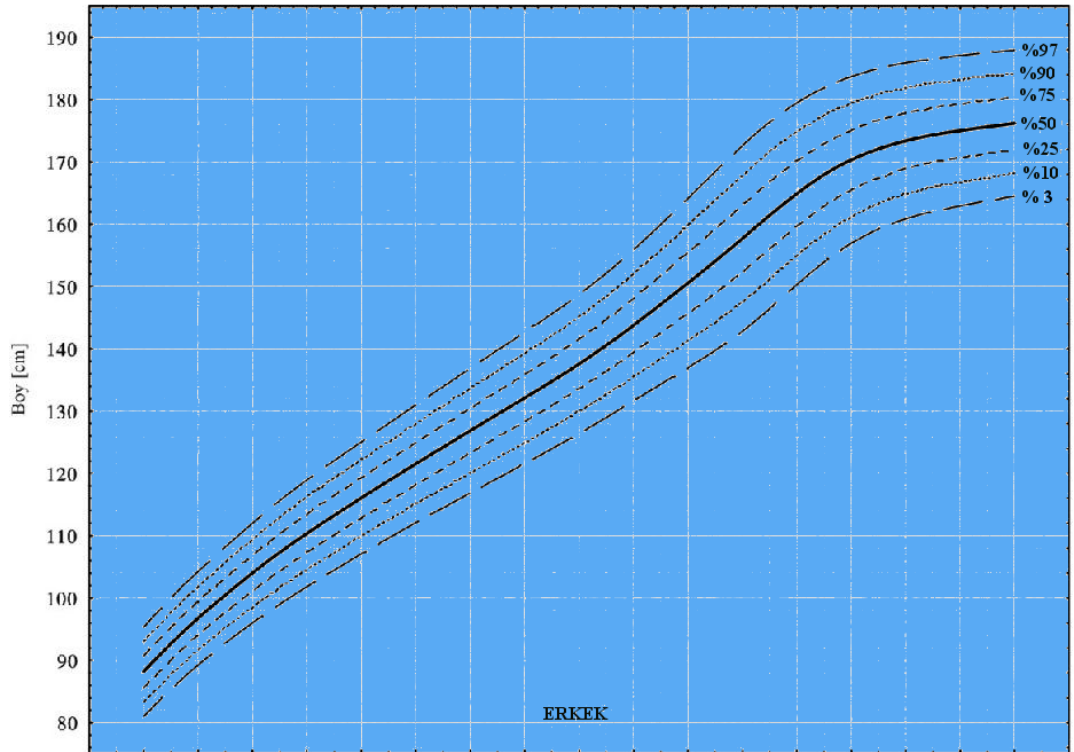
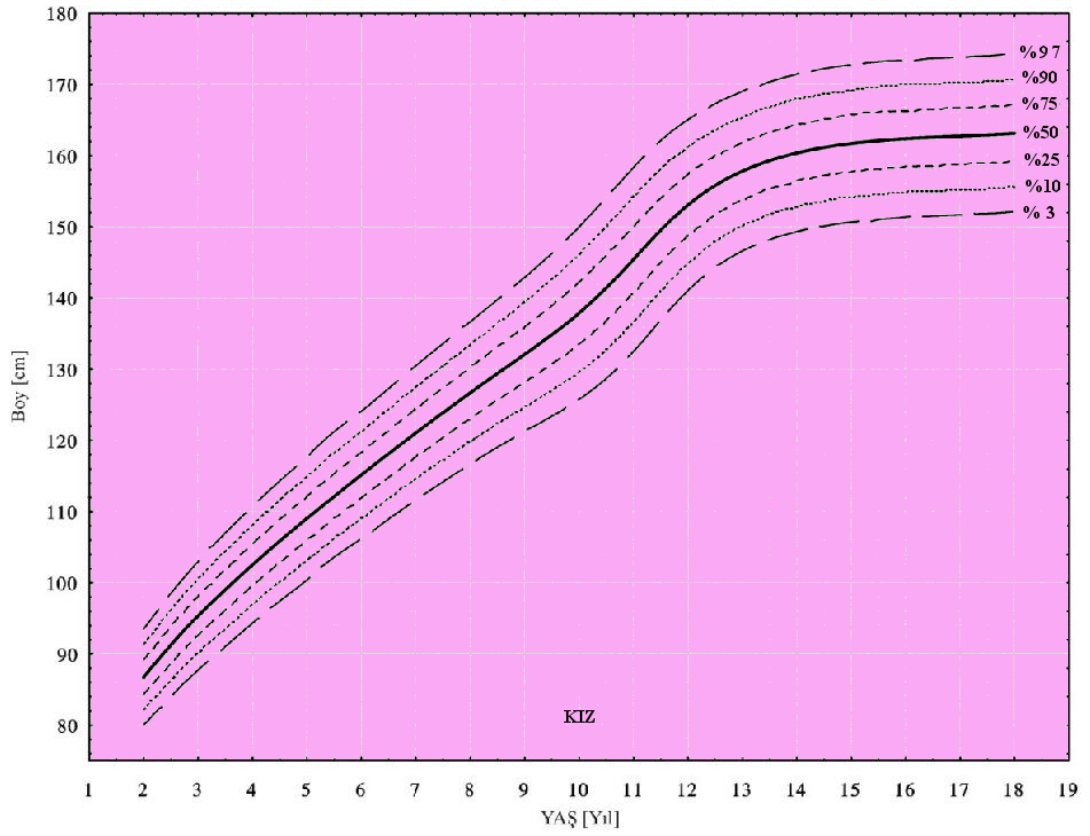
Büyüme ve gelişme yaş ile bağımlıdır. Bu nedenle ölçümlerin değerlendirilip yorumlanması için takvim yaşının (kronolojik yaş) doğru olarak

bilinmesi çok önemlidir. Çocuğun doğum tarihi ile muayene tarihinin dikkatle kaydedilmesi ve takvim yaşının yıl ve ay olarak (örneğin 3 3/12 yaş, 4 6/12 yaş) olarak belirlenmesi gerekir. Klinik uygulamada muayene edilen ve takvim yaşı hesaplanan çocuğun ölçümleri standart eğriler üzerine işaretlenerek bu ölçümlerin normal sınırlar içinde olup olmadığı ve hangi persentil grubuna uyduğu saptanır.

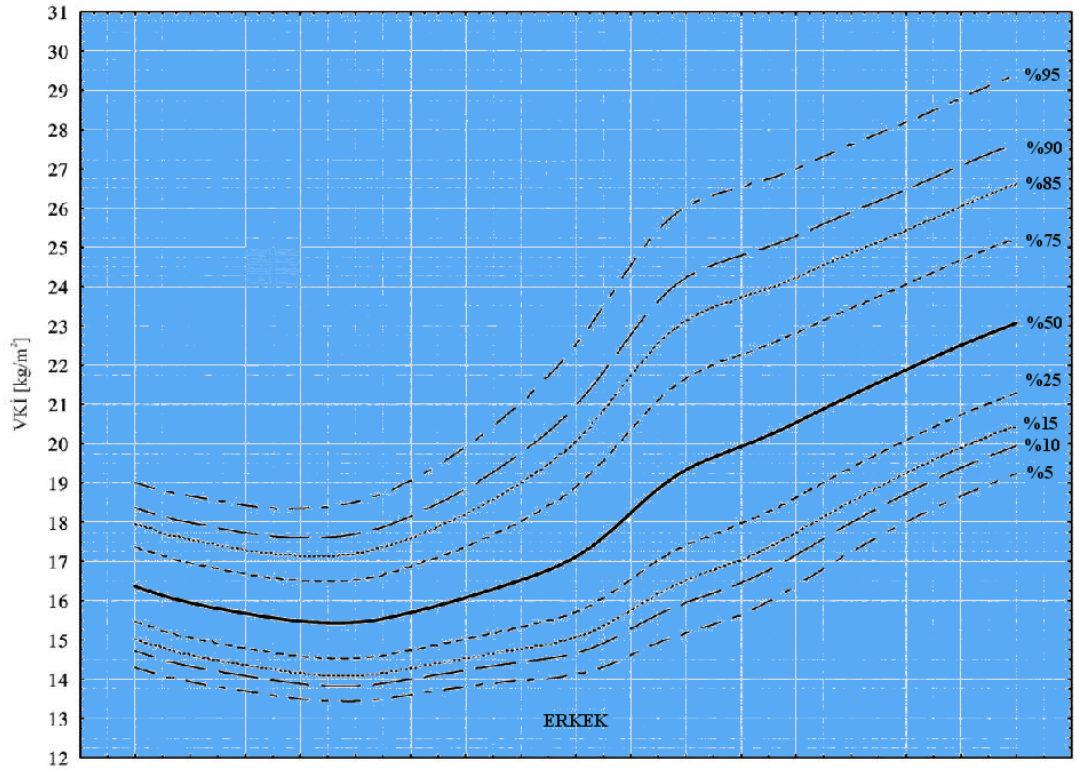
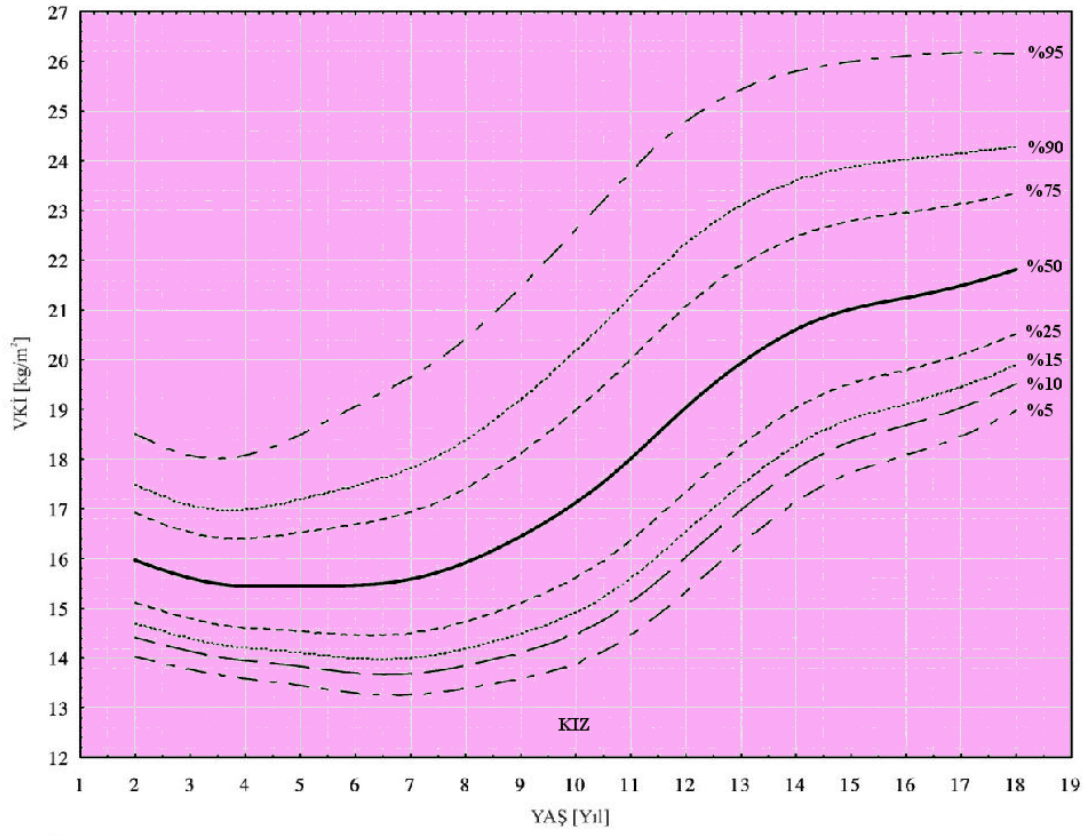
Z-skoru, bireyin ölçülen parametresinin, toplumun normal ortalama değerinden sapma derecesini ifade eden bir terimdir. Z-skoru için, ortadan sapma veya standart sapma skoru (SSS, SDS) terimleri de kullanılır. Vücut ölçümlerinin z-skoru olarak belirlenmesi, bu yöntem ile büyüme durumunun yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak ifade edilebilmesi ve küçük değişikliklerin de gösterilebilmesi açısından, özellikle boy büyümesi sorunu olan çocukların değerlendirilmesinde persentil dağılımı gibi güvenilir bir yöntemdir. SDS değerleri genellikle kesitsel yöntem ile elde edilmiş ölçümlerden hesaplanır. – 2 SDS yaklaşık olarak 3. persentile, +2 SDS 97. persentile karşılık gelir.



**Şekil 1:** 2-18 yaş Türk çocuklarının vücut ağırlığı persentil eğrileri



Şekil 2: 2-18 yaş Türk çocuklarının boy uzunluğu persentil eğrileri



Şekil 3: 2-18 yaş Türk çocuklarında BMI persentil eğrileri

### 2.9.2.3.1. Hedef boy

Büyüme etkileyen önemli faktörlerden biri kalıttır. Normal büyüyen bir çocuğun boyu 6-12 aylıktan sonra genetik potansiyeline uygun bir persentil değerine yaklaştırmaya başlar. Genellikle 2-3 yaşlarından sonra anne-baba boyu ile çocuğun boyu anlamlı bir korelasyon gösterir. Bu nedenle boy uzunluğunu değerlendirirken, çocuğun persentil eğrisindeki konumunun anne ve babanın boy ortalamasını yansıtan hedef boya uygun olup olmadığını saptamak önemlidir. Hedef boyu hesaplarırken her toplumun kendi standartlarına göre kadın ve erkek boyu arasındaki farkı göz önüne almak gerekir. Kadın ve erkek arasındaki bu fark Türk toplumu için 13 cm'dir. Bu nedenle bir kız çocuğunda hedef boy,  $[(\text{baba boyu} - 13 \text{ cm}) + \text{anne boyu}/2]$  formülü ile hesaplanır. Erkek çocuk için hedef boy ise  $[(\text{anne boyu} + 13) + \text{baba boyu}/2]$  formülü ile hesaplanır (164).

### 2.9.2.3.1 Kemik olgunlaşması

Büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesinde kullanılan en iyi ölçütlerden birisi kemiklerin olgunluk derecesinin saptanmasıdır. Kemik olgunlaşma düzeyinin belirlenmesi, somatik dokuların olgunlaşmasını yansıtır. Kemik olgunlaşma düzeyinin değerlendirilmesi, kronolojik yaşın saptanması gereken durumlarda (örn. adli raporlarda), çocuğun erişkin yaşta ulaşacağı boy uzunluğunun hesaplanmasında, büyüme-gelişme bozukluklarının tanısında ve izlenmesinde kullanılan bir muayene yöntemidir.

Kemik yaşının değerlendirilmesi ilk 3 ayda diz ve ayak kemiklerinin, daha büyüklerde el ve el bileği kemiklerinin radyolojik incelemesi ile yapılır. İlk 6 yaşta kemik olgunlaşma düzeyi, röntgen filminde sekonder kemikleşme merkezlerinin ve bilek kemiklerinin sayısı ve büyüklüğü dikkate alınarak değerlendirilir. Daha ileri yaşlarda ise ölçüt, epifiz-diyafiz birleşme derecesidir.

El ve elbileği grafilerinin okunmasında standart olarak kullanılan atlaslar vardır (Greulich-Pyle atlası, Tanner-Whitehouse atlası). Bu atlaslar

sol el-el bileği graflerinden hazırlanmıştır. Kız çocuklarında kemik olgunlaşması daima erkeklerden daha erken olur. Çeşitli yaşlardaki sağlıklı çocuklar arasında da kemiklerin olgunluk derecesi farklılık gösterir. Bu nedenle ağırlık ve boy ölçümlerinde olduğu gibi kemik gelişmesi için de ortadan sapma (SD) tabloları ve persentil norm eğrileri vardır.

Altı-yedi yaşlarından başlayarak ilk önce humerus başı ile büyük tüberosite ve iskiümde olmak üzere epifiz kapanmaları başlar. El ve el bileği epifizlerinin kapanmaları kız çocuklarında 13 yaş, erkeklerde 15 yaş civarında distal falanks epifizlerinden başlar. En son olarak radius distal epifizini kapanarak (kızlarda 16-16.5, erkeklerde 17.5-18 yaşta) el ve ön kol büyümesi durur. Kemik yaşı normalde çocuğun kronolojik yaşı ile uygunluk gösterir. Büyüme bozukluğu olan bir çocukta kemik yaşı değer, etioloji ve prognoz yönünden önemli bir parametredir.

### **2.9.3. Normal Pubertal Gelişim**

Puberte cinsel olgunlaşmanın kazanıldığı karmaşık bir gelişim sürecidir. Puberte sadece fiziksel özellikler değil aynı zamanda psikolojik ve sosyal değişimlerin de yaşandığı bir dönemdir. Bu dönem hipotalamus-hipofiz-gonad aksının olgunlaşması ile birlikte başlar, sekse özel dış görünümde değişiklikler, iç genital organlarda gelişme, boyda uzama, kemik-kas kitlesinde artış ile sürer ve üreme kapasitesini kazanma ile sonlanır. Gonadal aktivitenin kazanılmasını sağlayan hipotalamus-hipofiz-gonad aksında geri besleme (feed-back) mekanizması fetal yaşamda olgunlaşır ve bu dönemden itibaren hipotalamustan pulsatil gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) uyarısı ile hipofiz bezinden gonadotropinler salgılanır. Özellikle yaşamın ilk altı ayında hipotalamus-hipofiz gonad aksı çalışır durumdadır. Daha sonra aks puberteye kadar baskılanır. Çocukluk yaş grubunda GnRH salınımı çok azdır, dolayısıyla gonadotropinlerin özellikle de luteinize edici hormon (LH)'un düzeyi çok düşüktür. Pubertenin başlaması ile birlikte pulsatil GnRH artışı olur. Pubertenin başlangıç evrelerinde uykuda LH düzeyleri artar, daha ileri evrelerde bu artış gün boyunca olur (165). Gonadların aktif hale gelmesi için

gonadotropinlerin uyarısı gereklidir. Erkeklerde LH, testislerden testosteron salgılanmasını uyaran ana hormondur. Follikül stimüle edici hormon (FSH) ise sertoli hücrelerini uyarak, spermatogenezi sağlar. Kızlarda ise FSH granüloza hücrelerini uyarak follikül ve östrojen yapımını sağlar. LH ise korpus luteum yapımını uyarır (166,167).

### **2.9.3.1. Kızlarda Normal Pubertal Gelişim**

Puberte gelişimi kızların %85'inde meme gelişimi (telarş) ile başlar, %15'inde ise ilk bulgu pubik kıllanmadır (pubarş). Bu seksüel kıllanma adrenal androjenlerin özellikle de dehidroepiandrosteron sülfatın artışı (adrenarş) sonucu olur. Meme gelişimi ortalama 10.4 yaşında başlar; ancak 8-13 yaşlar arasında başlaması normal kabul edilir. Kızlarda puberte gelişimi Tanner sınıflamasına göre klasik olarak beş evredir. İlk evre evre 1 olup, prepubertal dönemi ifade eder, meme gelişimi ve pubik kıllanma yoktur. Evre 2 ile birlikte meme gelişimi başlar ve evre 5'te erişkin kadın biçimini alır. Pubik kıllanma genellikle meme gelişiminden altı ay sonra başlar ve benzer şekilde beş evrede sınıflandırılır: evre 1'de pubik kıllanma yokken, evre 2'de pubik kıllanma başlar ve evre 5'te erişkin tipinde tüm pubik bölgeye ve uyluk iç yüzlerine yayılmış kıllanma olur. Menarş (menstrüasyonun başlaması) ortalama 13 yaşında olur. Pubertenin süresi ortalama üç yıldır; ancak iki ile beş yıl arasında sürmesi normal kabul edilir (165). Kızlarda büyüme patlaması pubertenin erken evrelerinde olur; meme gelişimi evre 2-3'te büyüme patlaması görülür. Puberte gelişiminde östrojen düzeyinin artması ile iç ve dış genital organlarda gelişme ve tipik yağ dağılımı ortaya çıkar. Kemik kitlesi artar, özellikle beyinde sekse özgü bilişsel işlevler ve davranışlar gelişir.

### **2.9.3.2. Erkeklerde Normal Pubertal Gelişim**

Erkeklerde puberte testis büyümesi ile başlar. Testisin uzun çapı 2.5 cm'den daha büyük olduğunda veya Prader orşidometre ile ölçüldüğünde 3 mL'yi

aştığında puberte başlar. Erkeklerde puberte başlaması ortalama 11.9 yaşında olur. Erkeklerin %95'i puberteye 9-14 yaş arasında girer. Testis büyümesi ile başlayan puberte pubik kıllanma, peniste büyüme ve spermarş ile devam eder. Erkeklerde de pubertenin Tanner sınıflamasına göre beş evresi vardır. Evre 1 prepubertal iken evre 2'de testisler, evre 3'te penis büyümeye başlar, evre 5'te testis uzun çapı 4.5 cm'yi aşar, dış genital organlar erişkin boyutuna ulaşır. Erkek çocuklarında büyüme patlaması genellikle kız çocuklarına göre daha geç olur, ortalama 14 yaşında ve Tanner evre 4'te büyüme patlaması görülür. Kızlarda ve erkeklerde puberte dönemine ait fiziksel değişikliklerin zamanı şekil 4'de gösterilmiştir.

Erkek çocuklarda puberte gelişiminde kas ve kemik kitlesinde artış kız çocuklarından daha belirgindir.

**Tablo 9:** Kızlarda Cinsel Olgunlaşma Evrelerinin Sınıflandırılması

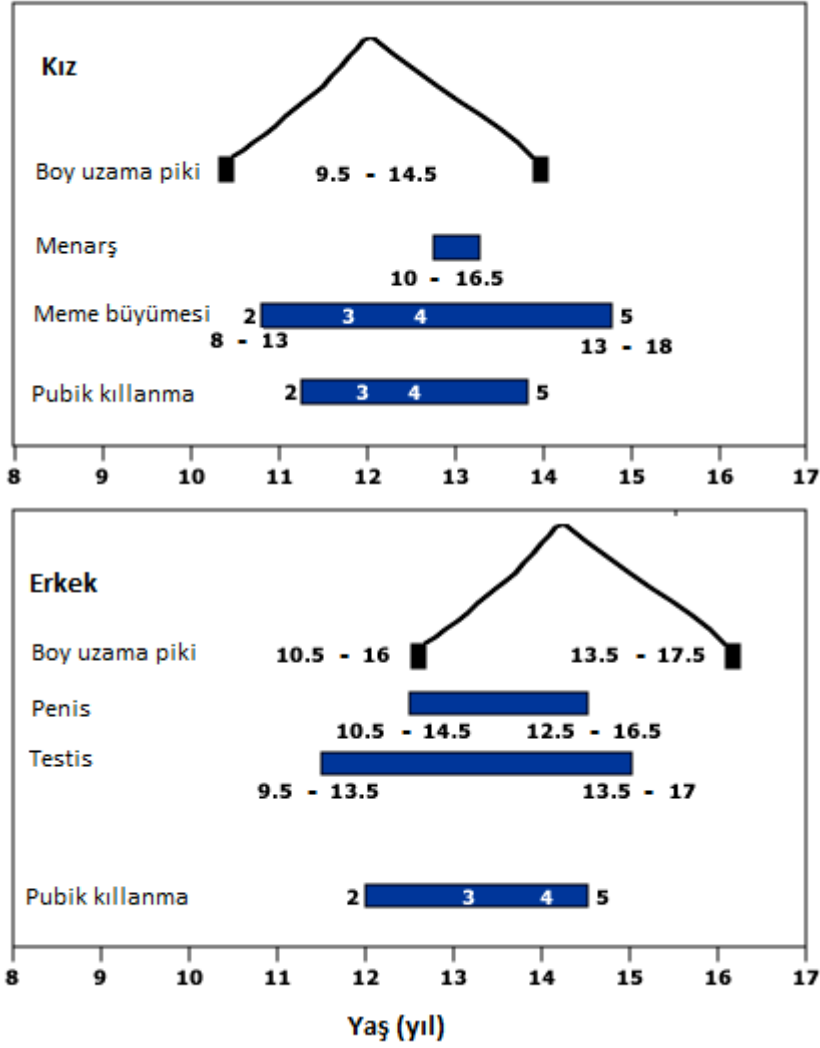
SMR evresi	Pubik kıllanma	Memeler
1	Prepubertal	Prepubertal
2	Az sayıda, açık renkli kıllar, düz labianın medial sınırında	Meme ve papilla yükselir; aerola yarıçapı artar
3	Daha koyu, kıvrılmaya başlar, miktarı artar	Meme ve aerola genişler, kontür ayırımı yok
4	Kaba, kıvrık, çok sayıda ama miktarı erişkindekinden az	Aerola ve papilla ikinci bir tepecik oluşturur
5	Erişkin dişi üçgeni, uyluğun medial yüzeyine yayılır	Erişkin meme başı dışarı çıkar, aerola meme kontürünün bir parçasıdır.

**Tablo 10:** Erkeklerde Cinsel Olgunlaşma Evrelerinin Sınıflandırılması

SMR evresi	Pubik Kılınma	Penis	Testisler
1	Yok	Preadölesan	Preadölesan
2	Az sayıda, uzun, hafif pigmente	Hafif büyüme pembe, yapısı değişmiş	Büyümüş skrotum,
3	Daha koyu, kıvrılmaya başlar, az miktarda	Daha uzun	Daha büyük
4	Erişkin tipe benzer fakat daha az; kaba, kıvrık	Daha büyük, glans ve genişlik artar	Daha büyük skrotum koyu
5	Erişkin tip dağılım uylukların medial yüzüne yayılır	Erişkin büyüklüğü	Erişkin büyüklüğü

Pubertenin başlaması ve ilerlemesi özellikle çocuğun beslenme durumu, aktivite derecesi ve maruz kaldığı çevresel faktörler ile ilişkilidir. Büyük olasılıkla daha iyi beslenme ve genel sağlık durumunda düzelmelerin bir yansıması olarak, geçen yüzyılda menarş yaşındaki azalmayı takiben, son 30-40 yıldır menarş yaşı sabit kalmıştır. Amerikan zenci kızlarında sekonder seks özelliklerinin gelişimi beyaz kızlara göre daha erken olmaktadır. Vucut ağırlıkları az olan ve ağır fiziksel aktivite gösteren bale danççıları, jimnastikçiler, koşucular ve diğer kız atletlerde puberte ve menarş yaşı belirgin olarak gecikmektedir ve erişkin dönemde de sıklıkla oligomenore veya amenore görülmektedir. Bu gözlem, enerji dengesinin belki de yağ

dokusundan kaynaklanan hormonal sinyaller (leptin ve diğer peptidler) aracılığıyla GnRH pulse jeneratörü ve puberteyi başlatan ve sürdüren mekanizmalar ile yakından ilgili olduğu tezini desteklemektedir.



**Şekil 4:** Kızlarda ve erkeklerde puberte dönemine ait fiziksel değişikliklerin zamanı

Adrenal kortikal androjenlerin de seksüel maturasyonda rolü vardır. Serum dehidroepiandosteron (DHEA) ve sülfat şekli (DHEAS), pubertenin en erken fiziksel değişiklikleri belirmeden ve LH veya seks steroidlerinde artış görülmeden önce yaklaşık 6-8 yaşlarında artmaya başlar; bu süreç adrenarş olarak adlandırılır. DHEAS(dihidroepiandrostenedionsülfat) kanda en fazla

bulunan adrenal C-19 steroiddir ve serum konsantrasyonu 24 saat boyunca oldukça stabildir. Bu hormonun tek bir ölçümü sıklıkla adrenal androjen sekresyonunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Adrenarş tipik olarak gonadal aktiviteden (gonadarş) birkaç yıl önce başlamakla birlikte, bu iki süreç arasında nedensel bir ilişki yoktur, çünkü santral erken puberte ve adrenokortikal yetersizlik gibi durumlarda, adrenarş ve gonadarş birbirinden bağımsızdır.



### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

1997-2007 yılları arasında Sağlık Bakanlığı Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nden ALL tanısı ile takip ve tedavi edilen 22 erkek ve 26 kız olmak üzere toplam 48 olgu ileriye dönük olarak incelendi. Çalışma öncesinde Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak Etik Kurul onayı alındı. Aileye ve hastaya çalışma hakkında bilgi verildi, bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı.

#### **Hasta grubu için çalışmaya alınma kriterleri:**

1. Hastanın ve ailesinin tetkikleri kabul etmiş olması.
- 2.Tedavi bitimi sonrası en az 5 yıllık süreyi tamamlamış hastalar

#### **Hasta grubu için çalışmaya dahil olmama kriterler**

- 1.Ebeveynlerinden onam alınmamış hastalar
- 2.Merkezi sinir sistemi tutulumu olan hastalar
- 3.Sekonder malignite geliştirmiş hastalar
- 4.Spinal ışınlama almış hastalar

#### **İzlem Protokolü**

#### **Büyümenin Değerlendirilmesi**

Her bir olgu için ad, soyad, yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, ebeveyn boyları, hedef boyu, tanı yaşı, tedavi protokolleri (kemoterapi, kemoterapi+radyoterapi), puberte evresi, kemik yaşı, TSH, serbest T4, LH, FSH, östradiol veya testosteron, IGF-1, IGFBP-3 bilgilerini içeren bir çalışma formu oluşturuldu.

Hastaların ve ebeveynlerinin boyları her defasında aynı kişi tarafından 3'er aylık aralıklarla 'Harpenden Stadiometresi' ile ayakta ölçülerek

kaydedildi. Hastaların boyları 1 yıl süre ile izlendi. Vucut ağırlığı 100 gr'a duyarlı teraziler kullanılarak ölçüldü. Hastaların boy uzunluğu ve vücut ağırlığı için Türk çocukları için hazırlanmış standartlara göre standart sapma puanı (SDS) hesaplandı(162). +2 SDS ve – 2 SDS arası değerler normal alt ve üst sınırlar olarak kabul edildi. Her bir olgunun yıllık büyüme hızı değerlendirildi. <4,5 cm/yıl büyüme hızına sahip olanlar yetersiz kabul edildi. Hedef boy kızlar için (anne boyu+baba boyu)-13/2, erkekler için (anne boyu+baba boyu)+13/2 formülü ile hesaplandı.

Hastalara sol ön-arka pozisyonda el-bilek grafisi çekildi ve Greulich-Pyle atlası ile kemik yaşı tayini yapıldı. Kemik yaşı kronolojik yaşından 2 yıl ve daha fazla geri olanlar anormal olarak kabul edildi. Büyüme hızı yetersiz olup kemik yaşı geri olan hastalara klonidin ile büyüme hormonu uyarı testi yapıldı. Büyüme hormonu uyarı testinde büyüme hormonu pik değeri <10 ng/ml olan hastalarda L-dopa ile 2. Büyüme hormonu testi yapıldı.

Hastaların tümünde kemiluminesans yöntemi ile (Immulyte 2000 R Siemens) serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri çalışıldı. IGF-1 ve IGFBP-3 için standart sapma skoru (SDS) hesaplandı (168). +2 SDS ve -2 SDS arası değerler normal alt ve üst sınırlar olarak kabul edildi.

Çalışmaya aldığımız hasta grubuna aşağıdaki tedavi protokolü uygulanmıştı;

Profilaktik KRT:

SRG: Uygulanmaz

MRG: <1 yaş: Uygulanmaz

>1 - < 2 yaş: sadece T ALL'de 12 GY, diğerlerinde yok.

≥ 2 yaş: 12 Gy

HRG: >1 - < 2 yaş: 12 Gy

≥ 2 yaş: 18 Gy

MSS tutulumu varsa:

<1 yaş: Uygulanmaz

>1 - < 2 yaş: 12 Gy

≥ 2 yaş: 18 Gy

## **Pubertenin Değerlendirilmesi**

Hastaların puberte evrelemesi Tanner evreleme sistemine göre yapıldı(138)(tablo 9 ve 10). Kızlarda 13 yaşını doldurmuş olmasına rağmen meme gelişimi başlamayanlar, erkeklerde 14 yaşını doldurmuş olmasına rağmen Prader orşimetresi ile ölçülen testis hacminde artış olmayan hastalar (< 4 ml) gecikmiş puberte olarak değerlendirildi.

Hastaların tiroid fonksiyonları serbest T4 ve TSH değerleri ölçülerek değerlendirildi. Serum TSH'nun arttığı, sT4 düzeyinin azaldığı durumlar klinik hipotiroidi, serum TSH'sının arttığı fakat sT4 düzeyinin normal kaldığı durumlar subklinik hipotiroidi olarak tanımlandı.

## **İstatistiksel analiz**

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

## 4.BULGULAR

1997-2007 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde Akut Lenfoblastik Lösemi tanısı ile takip ve tedavi edilen, tedavi bitimi sonrası en az 5 yıllık süreyi doldurmuş 48 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 22'si erkek (%46), 26'sı (%54) kızdı. Hastaların ortalama kronolojik yaşı  $14,41 \pm 2,85$  yıl, ortalama tanı yaşı  $4,67 \pm 1,23$  yıl idi.

Hastalardan 31'i (%64,6) profilaktik KRT almıştı. Hastaların radyoterapi aldıkları sıradaki yaş ortalamaları  $5,27 \pm 2,29$  idi. Bu hastaların 5'i (%16 hasta) 18 Gy, 26'sı (%84 hasta) 12 Gy KRT almıştı (Tablo 11).

**Tablo 11** : Hastaların genel demografik özellikleri

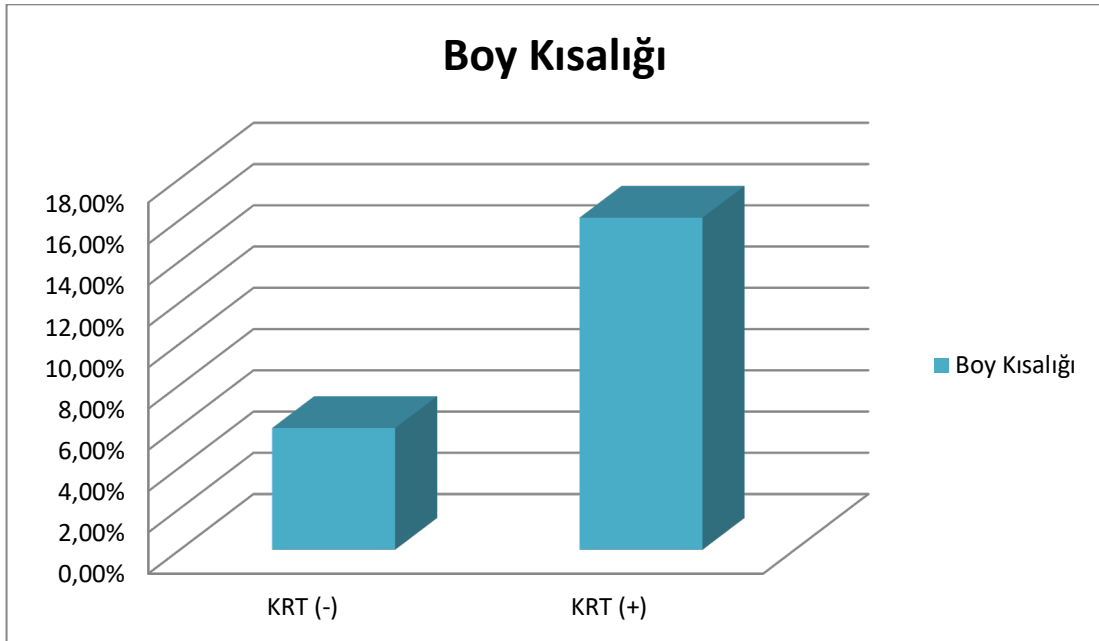
Demografik özellikler	
Yaş	$14,41 \pm 2,85$
Cinsiyet	%46 (n:22) E, %54 (n:26) K
Tanı yaşı	$4,67 \pm 1,23$
KRT alma yaşı	$5,27 \pm 2,79$
KRT (+)/KRT (-) hasta sayısı	%64,6 (n:31) (+), %33,4 (n:17) (-)
KRT dozu	%16 (n:5) 18 Gy, %84 (n:26) 12 Gy

Kranial RT (+) grubunda kız çocuk varlığı 13 (%41,9 hasta) Kranial RT (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0,031$ ). KRT alan ve almayan grupta puberte evresi dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 12).

**Tablo 12** : KRT alan ve almayan grupta puberte evresi ve cinsiyet özellikleri

	Kranial RT (-)	Kranial RT (+)	p
<b>Cinsiyet</b>			<b>0,031</b>
<b>Kız</b>	70,58% (n:12)	45,16% (n:14)	
<b>Erkek</b>	29,41% (n:5)	54,83% (n:17)	
<b>Puberte Evresi</b>			<b>0,057</b>
<b>1</b>	5,90% (n:1)	3,20% (n:1)	
<b>2</b>	23,50% (n:4)	12,90% (n:4)	
<b>3</b>	23,50% (n:4)	9,70% (n:3)	
<b>4</b>	41,20% (n:7)	25,80% (n:8)	
<b>5</b>	5,90% (n:1)	48,40% (n:15)	

Hastalarımızın 6'sında (%12,5) boy kısalığı mevcut idi. KRT almayan grupta 1 hastada, KRT alan grupta 5 hastada boy kısalığı mevcut idi. Kranial RT (-) ve Kranial RT (+) gruplarının boy kısalığı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi(p=0,305) (Grafik 1).



**Grafik 1** : Büyüme geriliğinin KRT alan ve almayan grupta karşılaştırılması

Hastalarımızın %12,5'inde (6 hasta) büyüme geriliği, %2'sinde (1 hasta) hipogonadizm, %4'ünde (2 hasta) büyüme hormonu eksikliği, %2'sinde (1 hasta) puberte prekoks, %6,25'inde (3 hasta), %4'ünde (2 hasta) subklinik hipotiroidi saptandı (Tablo 13).

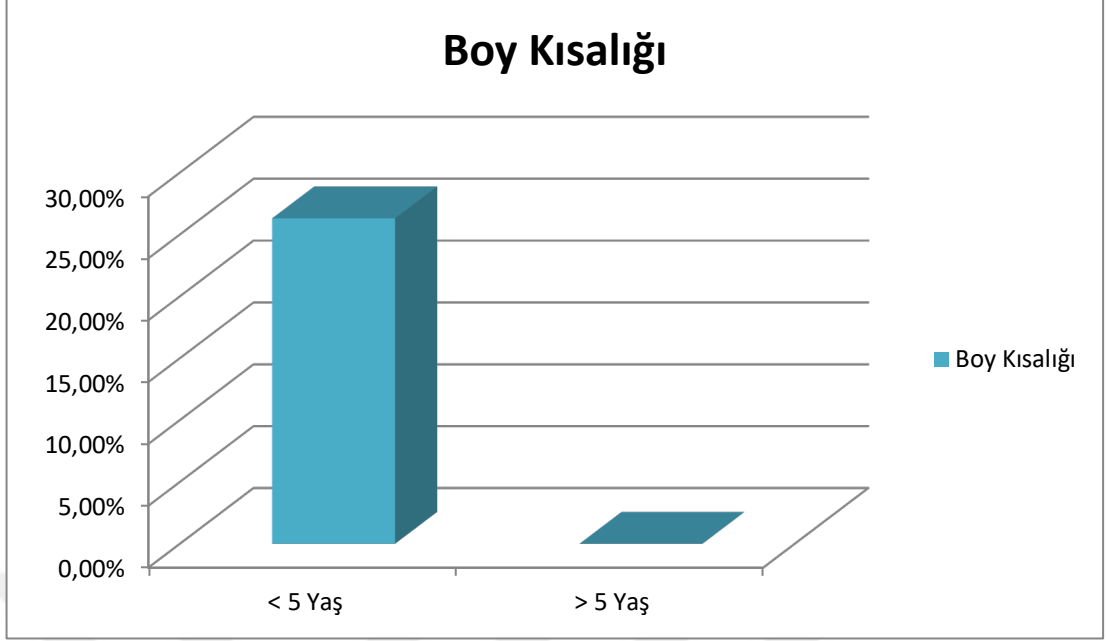
**Tablo 13** : Akut Lenfoblastik Lösemi Olgularımızda Saptanan Endokrin Bozukluklar

Endokrin Bozukluk	Olgu Sayıları N(%)
Büyüme geriliği	6 (12,5%)
Hipogonadizm	1 (2%)
BH eksikliği	2 (4%)
Puberte Prekoks	1 (2%)
Obezite	3 (6,25%)
Subklinik hipotiroidi	2 (4%)

Hastalarımızın ortalama kilo SDS değeri  $-3,43 \pm 1,92$  idi. Üç hastanın (%6,25) kilo SDS değeri  $< -2$  olarak bulundu. Kranial RT (+) grubunun ortalama kilo SDS ortalamaları Kranial RT (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0,023$ ). Üç hastada obezite saptandı ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ). Kranial RT (+) grubunun BMI SDS ortalamaları Kranial RT (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0,035$ ).

Çalışmaya alınan hastaların 2'sinde kemik yaşı geriliği mevcut idi. Bu hastalarda büyüme hormonu eksikliği tespit edildi.

Kranial radyoterapi alan 31 hastanın 19'u (%61,3 hasta) 5 yaşından önce, 12'si (%38,7 hasta) 5 yaşından sonra kemoterapi almıştı. Beş yaşından önce RT alan grupta boy kısalığı daha fazla saptandı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,128$ ) (Grafik 2).



**Grafik 2 :** Büyüme geriliğinin KRT alma yaşına göre karşılaştırması (p:0,128)

Hastaların ilk muayene sırasındaki boy SDS ortalamaları  $-3,68 \pm 1,52$ , ağırlık SDS ortalamaları  $-3,43 \pm 1,92$  idi. 1 yıllık takiplerinden sonraki boy SDS ortalamaları  $-3,31 \pm 1,91$ , kilo SDS ortalamaları  $-3,56 \pm 1,9$  olarak bulundu.

Kranial RT (-) ve Kranial RT (+) gruplarının 1 yıl sonra boy SDS ortalamaları ve ağırlık SDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,257, p=0,103).

Tüm hastalarımızın %8,3'inde (4 hasta) IGF-1 SDS değeri  $<-2$  olarak saptandı. Boy kısaliğı olanlarda IGF-1 SDS değeri daha düşük saptanmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 14).

**Tablo 14 :** IGF-1 ve IGFBP-3 ile boy kısalığı arasındaki ilişki

	Hasta Sayısı	Ortalama $\pm$ SD	P
<b>Ortalama IGF-1 SDS</b>			
Boy SD < - 2	6	-0,68 $\pm$ 0,73	0,648
Boy SD > -2	42	-0,41 $\pm$ 1,42	
<b>Ortalama IGFBP3 SDS</b>			
Boy SD < - 2	6	-0,01 $\pm$ 1,34	0,471
Boy SD > - 2	42	0,30 $\pm$ 0,91	

Kranial RT (-) ve Kranial RT (+) gruplarının IGF-1 SDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,510).

Kranial RT (-) ve Kranial RT (+) gruplarının IGFBP3 SDS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,404).

Kemik yaşı geri olan, IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri düşük saptanan ve yıllık büyüme hızları <4,5 cm/yıl olan 2 hastada klonidin ile yapılan 1.BH uyarı testinde zirve büyüme hormonu değeri 10 ng/ml değerinin altında olduğundan 2. BH uyarı testine gerek duyuldu. L-Dopa ile yapılan 2.BH uyarı testinde de BH zirve değeri 10 ng/ml altında bulundu ve bu hastalara büyüme hormonu eksikliği tanısı kondu.

Radyoterapiden sonra geçen süre ile IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS değerleri arasındaki korelasyon anlamlı bulunmadı (Tablo 15).

**Tablo 15** : RT'den sonra geçen süre ile IGF-1 SDS ve IGFBP-3 SDS değerleri arasındaki ilişki

<b>IGF-I (ng/ml)</b>	<b>r</b>	-0,082
	<b>p</b>	0,66
	<b>n</b>	31
<b>IGFBP3 (ng/ml)</b>	<b>r</b>	0,176
	<b>p</b>	0,344
	<b>n</b>	31
<b>O.IGF-1 SDS</b>	<b>r</b>	-0,294
	<b>p</b>	0,108
	<b>n</b>	31
<b>O.IGFBP3 SDS</b>	<b>r</b>	0,029
	<b>p</b>	0,875
	<b>n</b>	31

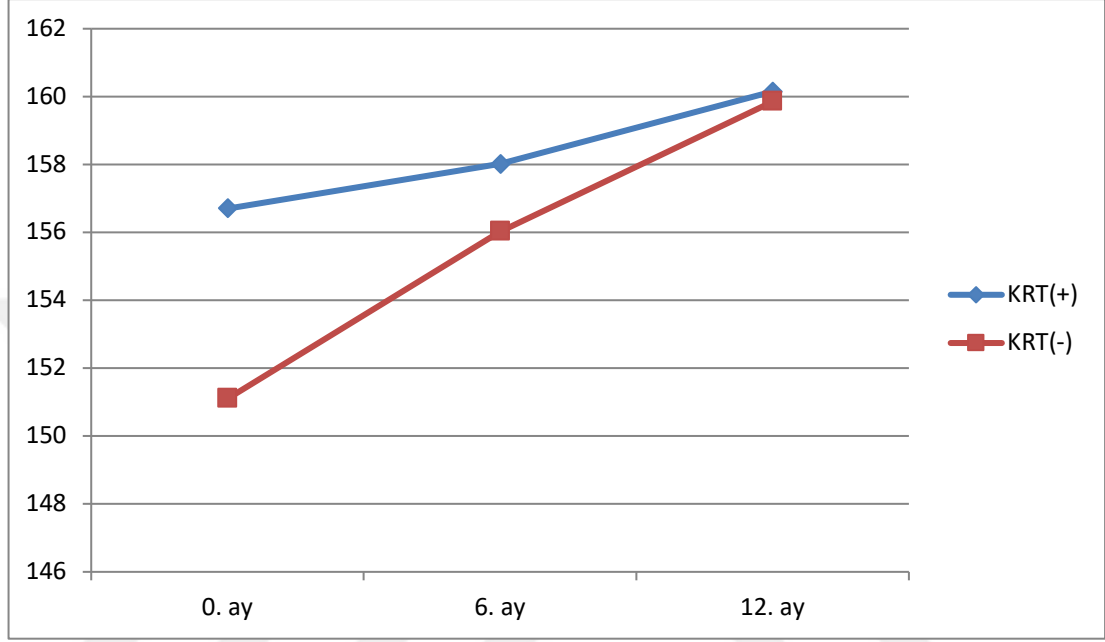
Radyoterapi süresinin boy ve ağırlık SDS'si üzerine etkisi de araştırıldı ve her ikisi ile de anlamlı bir korelasyon bulunmadı (boy SDS için  $r=-0,333$ ,  $p=0,067$ ; ağırlık SDS için  $r=-0,072$ ,  $p=0,702$ ).

Çalışmaya alınan hastaların bazı klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 16'da özetlenmiştir.

**Tablo 16:** Hastaların Bazı Klinik ve Laboratuar Özellikleri

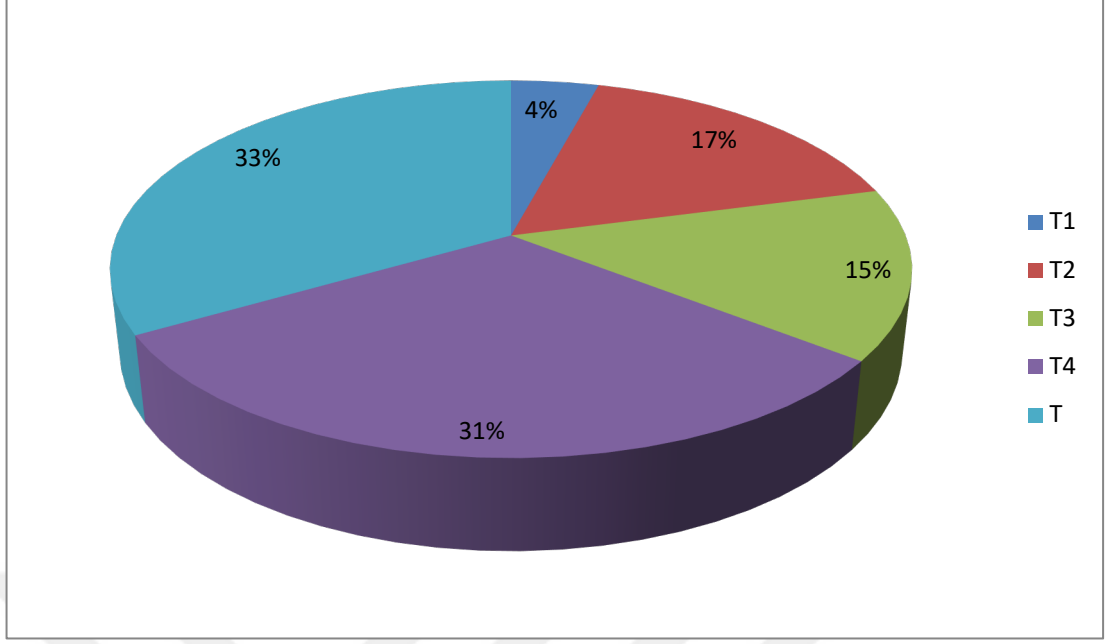
<b>Klinik ve Lab. Özellikler</b>	<b>Ortalama±SD</b>
Kemik yaşı	14,68±2,70
Ortalama Boy SDS	-0,78±1,04
Ortalama Ağırlık SDS	0,34±1,20
Ortalama Hedef Boy SDS	-0,63±0,82
Ortalama IGF-1 SDS	-0,44±1,35
Ortalama IGFBP-3 SDS	0,26±0,96
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22,87±4,45
BMI SDS	0,72±0,98
1 yıl sonraki ort. boy SDS	-0,10±1,15
1 yıl sonraki ort. kilo SDS	0,37±1,30
FSH (mIU/ml)	5,35±6,57
LH (mIU/ml)	3,55±3,54
Öst. (ng/ml) test.	58,23±36,75
Testesteron	2,18±1,84
st4 (ng/dl)	0,90±0,13
TSH (uIU/ml)	1,80±0,54
IGF-I (ng/ml)	380,56±523,77
IGFBP3 (ng/ml)	4469,37±863,41

Kranial RT (+) grubunun büyüme Hızı(cm/yıl) ortalamaları Kranial RT (-) grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0,006$ ) (Grafik 3).



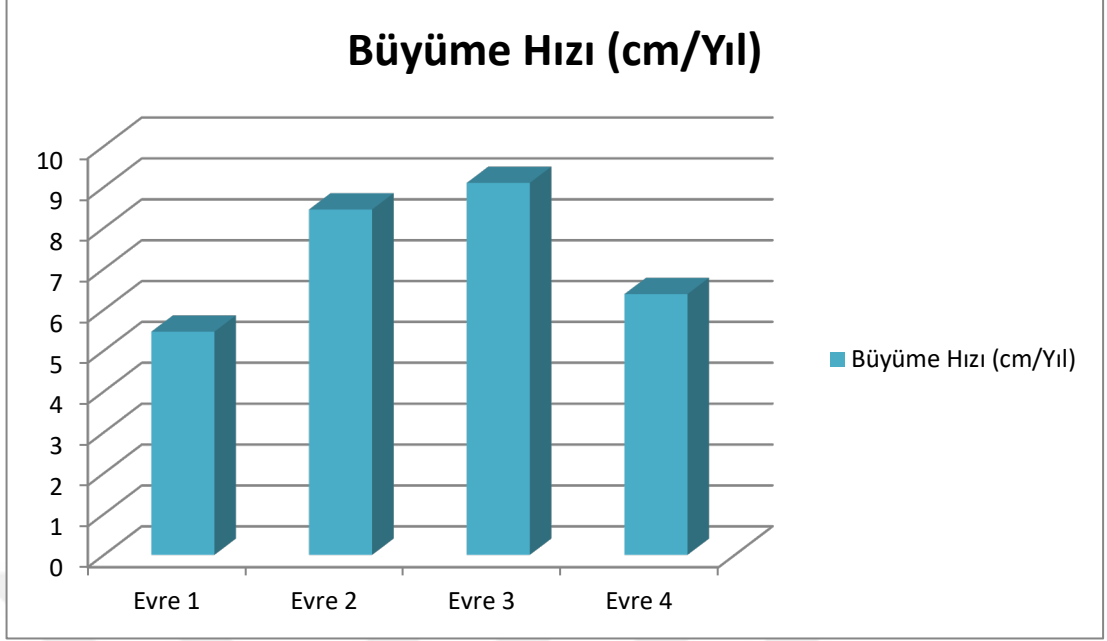
**Grafik 3** : KRT alan ve almayan grupta büyüme hızlarının karşılaştırılması ( $p:0,006$ )

Tanı anında hastaların 43'ü (%89) prepubertal, 5'i (%11) pubertal evrede idi. Çalışmaya alınan hastaların ilk muayenesinde 2 hasta (%4,2) Tanner evre I, 8 hasta (%16,7) Tanner evre II, 7 hasta (%14,6) Tanner evre III, 15 hasta (%31,3) Tanner evre IV, 16 hasta (%33,3) Tanner evre V olarak değerlendirildi (Grafik 4).



**Grafik 4 :** Olguların Tanner evreleme sistemine göre dağılımı

Hastaların büyüme hızları Tanner evrelemelerine göre değerlendirildi ve 1.yıl sonundaki Tanner evresi dikkate alındı. Tanner evresi 1 olan 2 hastanın yıllık boy uzama hızı  $5,46 \pm 2,21$ , Tanner evre 2 olan 8 hastada yıllık boy uzama hızı  $8,45 \pm 2,34$ , Tanner evre 3 olan 7 hastada yıllık boy uzama hızı  $9,1 \pm 2,91$ , Tanner evre 4 olan 8 hastada yıllık boy uzama hızı  $6,38 \pm 1,8$  olarak bulundu. Tanner evre 4 olan 7 hastada final boya ulaşılmıştı. Tanner evre 5 olan 16 hastanın 14'ünde final boya ulaşıldığından büyüme hızı 0 cm olarak, 2 hastada yıllık büyüme hızı 2 cm olarak bulundu ve final boya yaklaştıkları kabul edildi (Grafik 5).



**Grafik 5 :** Tanner evrelerine göre yıllık büyüme hızı ortalamaları

Tüm olgular içinde gonadotropin düzeyleri yüksek saptanan 1 erkek hastamızda hipergonadatropik hipogonadizm saptandı. Bu hasta prepubertal dönemde KRT almıştı. KRT almayan bir kız hastamızda puberte prekoks tespit edildi.

## 5.TARTIŞMA

Gelişen, büyüyen dokuların etkilenme oranının daha yüksek olması nedeni ile çocuklarda kanser tedavisinin istenmeyen sonuçları daha ağır olmaktadır. Tedavide uygulanan RT ve KT'nin beklenmeyen yan etkileri, o sırada hastanın yaşı ve tedavinin tipi ile ilgilidir (29,40). Akut lenfoblastik lösemi tanısı almış hastalarda tedavi protokolünün bir parçası olarak profilaktik kraniyal ışınlama yapılan hastalarda da hipopitüitarizm tablosu görülebilmektedir (170). Bu tür hastalıkları olanlarda prognozun iyileşmesi ve sağkalımın artması nedeni ile radyasyona bağlı hipotalamik-pitüiter disfonksiyon sıklığı da artmaktadır.

Hipotalamik-pitüiter eksenin ışınlanması karakteristik bir hormon kaybı paterni ile sonuçlanır; genellikle ilk BH etkilenir, bunu gonadotropinler, ACTH ve TSH izler (171,172). Bununla birlikte hipopitüitarizmin derecesi alınan doza bağlıdır. Lösemili çocuklarda uygulanan düşük doz radyasyon (18-24 Gy) genellikle izole BH eksikliği ile sonuçlanırken, daha yüksek dozlar (60 Gy) çoklu hipofizer hormon eksikliklerine neden olmaktadır (172). ALL nedeniyle uygulanan 18-24 Gy'lik dozun yarattığı büyüme geriliği genellikle ciddi boyutlara ulaşmamaktadır (173). Pediatrik radyasyon onkologları 18 Gy ile 24 Gy'in etkilerini de karşılaştırmışlardır. Blatt ve ark.'nın çalışmasında 18 Gy kraniyal RT alanlarda 24 Gy alanlara kıyasla BH salınımının daha iyi olduğu saptanmıştır (174). Yine Shalet ve ark.'nın çalışmasında prepubertal dönemde 18 Gy RT uygulanması ile tam puberte esnasında uygulanmasının farklı etkiler yaptığı ve puberte öncesi verilen dozun BH salınımını değiştirmedeği gözlenmiştir (175). Bu gözlem, puberte esnasında BH salınımının pik yapması nedeniyle tedavi kararı alırken daha dikkatli olunması konusunda uyarılmaktadır. Bizim de çalışma grubumuzdaki çoğunluğu prepubertal dönemde tanı alan hastalarımıza 12-18 Gy dozunda profilaktik radyoterapi uygulanmıştı ve hiçbir hastada boy kısalığı dışında, diğer endokrin sistem ile ilgili belirgin bozukluklara rastlanmadı. Radyoterapiden sonra 5 yıldan fazla süre geçen hastalarımızda tiroid hormonları ve puberte ile ilgili sorunlarının yaygın olmaması, profilaktik

dozlardaki radyoterapinin BH haricindeki hipofiz hormonlarını nadiren etkilediği hipotezini doğrulamaktadır.

Total kraniyal ışınlama, boy kısalığının en önemli nedeni olarak bilinmektedir. Etkiler yaşa ve doza bağımlıdır. Beş yaş altı ve 30 Gy dozunda radyoterapi sonucu ağır büyüme geriliği görülmektedir. Kranial RT'nin özellikle tanı yaşı 5 yaşın altındaki çocuklarda büyümeyi daha fazla baskıladığına dikkat çekilmiş ve ileri yaşta tanı alan hastalarda boyun sağlıklı çocuklardan farklı olmadığı saptanmıştır (69). Bir çalışmada, tanı yaşı 12 yaşın altındaki her yaş için erişkin boyu beklenenden 1 cm kadar düşük bulunmuştur (201). Küçük yaşta duyarlılığın artmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (70). Çalışmamızda KRT alan grupta boy kısalığı olan hastaların tamamı (5 hasta) 5 yaşından önce KRT almışlardı, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı fakat daha geniş olgu serisi ile anlamlı sonuçların elde edilebileceği düşünüldü. Boy kısalığının nedeni olarak BH eksikliği, erken puberte ve spinal ışınlama ile vertebral boyun doğrudan etkilenmesi sayılmaktadır. Adam ve ark. büyüme hormonu eksikliğinin gelişmesi ve ciddiyetini radyoterapinin dozuna bağlamışlardır (176). 45-60 Gy RT alan hastaları Grup 1, 30-40 Gy RT alan hastaları Grup 2, 18-24 Gy RT alan hastaları da Grup 3 olarak sınıflamışlardır. Plazma IGF-1 ve B.H zirve değerlerini Grup 3'de daha düşük bulmuşlardır.

Olgularımızın 4'ünde (%8,3) IGF-1 değeri -2 SDS'nin altında iken, IGFBP-3 değeri -2 SDS altında olan hasta yoktu. Weid ve ark. çalışmasında ALL nedeni ile profilaktik kraniyal radyoterapi alan ve IGF-1 değeri -2 SD'nin altında olan olguların oranı %5 idi (177). Düşük IGF-1 değerleri sistemik hastalıklar, malnütrisyon ve karaciğer hastalıklarına bağlı olabileceğinden, büyüme hormonu eksikliğini göstermede IGFBP-3'e göre daha yetersizdir, ancak normal bir IGF-1 değerinin büyüme eksikliğini ekarte etme olasılığı daha fazladır(negatif kestirim değeri yüksek, pozitif kestirim değeri düşük). Bununla birlikte hem IGF-1 hem de IGFBP-3 değeri düşük ise BH eksikliğini yakalama şansı daha da artmaktadır (178).

Lösemi tedavisinde RT ve KT alan çocuklarda tedavi kesildikten sonra orta derecede büyüme geriliği çalışmalarda rapor edilmiştir. Lineer büyüme

azalması sık görülen bir sorundur. Yaşayan beyin tümörlü hastaların % 30-35 kadarında, lösemi nedeniyle tedavi edilenlerin % 10-15 kadarında ağır büyüme geriliği gözlenmektedir (51-53,56,57,179). Çalışmamızda 6 hastanın (%12,5) boyu -2 SDS'nin altında bulundu. Tek başına kemoterapi lineer büyümenin azalmasına katkıda bulunabilir fakat bu hastalarda büyümedeki gecikme genellikle geçicidir. KT büyümeyi olumsuz yönde etkiler ve KT süresi uzadıkça büyüme bozukluğu artar. Sitozin arabinozid, vinkristin ve doksorubisin kıkırdak dokunun insüline benzer büyüme faktörü'ne [(IGF)-I] yanıtını azaltır, 6-merkaptopürin ve vinkristin önemli ölçüde, siklofosamid ve sitozin arabinozid daha az oranda, IGF-I yapımını azaltır; kortikosteroidler hem BH salgılanmasını merkezi yoldan azaltır, hem de periferde BH'ye IGF-I yanıtını azaltı (180,181). Ogilvy-Stuart ve ark. beyin tümörlü hastalarda nihai boy üzerine KT'nin kraniyospinal RT kadar etkili olduğunu göstermiştir (182). Çalışmamızda boy kısalığı KRT alan grupta literatürle uyumlu olarak daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonucun vaka sayısının azlığı ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Kraniyal RT'ye bağlı büyümenin azalması BH üretiminin azalması veya üretilmemesine bağlanmaktadır. Kanseri tedavisi gören hastaların hipofiz MR'larında, hipofiz hacminin azaldığı gösterilmiştir (183). Çalışmamızda iki kez yapılan BH uyarı testi sonrası 2 hastada büyüme hormonu eksikliği tespit edildi. Sadece KT alan çocuklar ve KT ile birlikte RT alan çocuklar arasında tanıdan sonra 6 ay ile 2 yıl arasındaki dönemde büyüme geriliği açısından fark olmadığı, ancak uzun süreli takiplerde radyasyonun büyüme geriliği oluşmasında daha önemli olduğu bildirilmektedir (50,116,183). Kanseri tedavisinden sonra gelişen büyüme geriliği için olası diğer nedenler sitotoksik ajanlar, malnütrisyon, rekürren kanser, puberte prekoks ve büyüme hormonu eksikliği olarak sayılabilir. Bu nedenler arasında en sık büyüme hormonu eksikliği gösterilmektedir (50,51,142,183). Büyüme hormonu salgılanması 1800 cGy gibi düşük dozlarda bile etkilenir ve yıllar sonra büyüme hormonu eksikliğine yol açabilir.

İlave olarak spinal radyasyon, vertebral büyümeyi etkileyerek boy kısalığına katkıda bulunabilir (56,142,183).

ALL tanısı ile tedavi gören çocuklarda tanı ve tedavi sırasında, ayrıca tedaviyi takiben BMI standart deviasyonları ve persentilleri ile ilgili yapılan çalışmalarda BMI'nin toplum referans verilerine göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Kraniofaringioma gibi beyin tümörlerin tedavisinden sonra sıklıkla görülen obezite ALL sonrasında da bildirilmektedir (55,184). Hipotalamustaki iştah merkezlerine radyasyonun etkisi, leptin direnci, sıklıkla birlikte bulunan BH eksikliğinin yağ dokusunu artırması, glukokortikoid kullanımı gibi birçok etken obeziteden sorumlu olabilir (55). Obezite riski KRT alanlarda almayanlara göre daha fazladır (88). Bizim de çalışmamızda KRT alan 2'si kız 1'i erkek olmak üzere 3 hastada obezite saptandı. Kızlarda, 4 yaşından önce ve >1800 cGy RT alanlarda obesite gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (184).

ALL tedavisi sonrasında gelişen gonadal harabiyetin derecesi çocuğun yaşına, KT dozuna ve RT'nin doz ve uygulama yerine bağlıdır. Overler RT ve KT etkilerine testislerden daha dirençlidir. Testisin aksine, fraksiyon sayısı arttıkça, overin radyasyona duyarlılığı azalır (187). Tüm vücut ışınlaması sırasında 1000 cGy/tek fraksiyon RT uygulanan kız çocuklarının çoğunda primer amenore veya sekonder seks karakterlerinin gelişmediği görülmüştür (188). RT folikül sayısında azalmaya, foliküler maturasyon kaybına, kortikal fibroz ve atrofiye, jenaralize hipoplazi ve kapsülde hyalinizasyona neden olmaktadır. Gonadların direk ışınlanması infertiliteye neden olur. Quigley (186) ve ark. 20 ALL'li kız hastada tedavi sonrası % 85 FSH yüksekliği göstermiştir. Pui CH ve ark. (185) lösemi tedavisi alan kız hastalarda yaptıkları çalışmada normale yakın üreme fonksiyonu gösterdikleri ve meydana gelen over hasarının asemptomatik olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda kız hastalarda gonadal disfonksiyon tespit edilmedi. Bu durum direk gonada RT verilmemesine bağlı olabilir. Çocuklarda germ hücre harabiyeti ile RT dozu arasındaki ilişki kesin olarak bilinmemekle beraber, Shalet ve ark. (189) nefroblastom nedeniyle prepübertal dönemde abdominal RT almış ve hesaplanan testis dozu 268-983 cGy olan 10 olgunun (21 yıl

izlemede) 8'inde oligo-azospermi geliştiğini bildirmişlerdir. Prepubertal dönemde de germ hücreleri radyasyona duyarlıdır. Leydig hücrelerinde harabiyet 500-1000 cGy ile başlar, 2000 cGy üzerinde ise tam harabiyet oluşur (190). Testis infiltrasyonu nedeni ile 12 fraksiyonda toplam 2400 cGy RT alan 21 prepübortal ALL'li çocuk ortalama 4 yıl sonra incelendiğinde %90'ında leydig hücre harabiyeti gösterilmiştir (191). Yaş küçüldükçe, leydig hücre harabiyeti artmaktadır. Çalışmamızda bir erkek hastada hipergonadotropik hipogonadizm saptandı. Bu hasta prepubertal dönemde 1200 cGy dozunda KRT almıştı. Hastalarımızda gonadal harabiyetin yaygın olmaması; RT dozunun düşük olması ve vaka sayısının azlığı ile açıklanabilir.

Kraniyal RT'nin neden olduğu başka bir bozukluk erken pubertedir. Erken veya hızlı ilerleyen puberteye  $\geq 1800$  cGy kraniyal radyasyon alan çocuklarda rastlanmaktadır (192). Radyasyonun  $>4000$  cGy olduğu hastalarda ise gonadotropin eksikliğine bağlı gecikmiş püberte gelişebilmektedir (55). Beyin tümörlü 46 hastada puberte başlama yaşı kızlarda 8.5 yaş, erkeklerde ise 9.2 yaş olarak bulunmuştur ve RT'nin erken uygulandığı her 1 yıl için pubertenin 0.29 yıl erken olduğu sonucuna varılmıştır (193). RT'nin etkisiyle pubertenin hangi nedenle erkene kaydığı ve özellikle neden kızlarda bu olayın daha sık görüldüğü bilinmemekle beraber, RT'nin, GnRH salgılayan nöronlar üzerine etkili olan inhibitör yolları harap etmesi ile erken pubertenin ortaya çıktığı düşünülmektedir. Erken puberte kemik olgunlaşmasını hızlandırarak epifizlerin erken kapanmasına neden olur. Çalışmamızda bir kız hastada erken puberte saptandı. Bu hasta KRT almamış olduğundan bu durumun insidental olabileceği düşünüldü.

Düşük testis volümü tübüler hasar göstergesidir. Çocukluk çağında malignite tedavisi gören hastalarda % 64 oranında küçük testis volümü saptanmıştır (194). Bizim çalışmamızda testis volümü literatüre göre daha az oranda sadece iki (%4,1) vakada normalin altında bulundu. Bu hastalarda hormonal profil normaldi. İse ve ark. 46 ALL'li çocuğun 36'sının testis biyopsisinde siklofosfamid kullanımına bağlı gonad hasarı bulmuşlardır (194).

Tiroid bezinin RT'ye hassas olduğu bilinmektedir (203). Tiroid bezinin ışınlanması hipotiroidi, tiroidit ve tiroid maligniteleri ile sonuçlanabilir. Tiroid nodülleri 2500 cGy'den yüksek dozlarda ve kız çocuklarında fazla görölmektedir. Vakaların çoğunda artmış TSH ve normal sT4 düzeyleri ile kompanse hipotiroidi gelişir, bu vakalarda tiroid replasman tedavisinin kronik stimülasyonu önleyerek sekonder tiroid kanseri riskini azaltacağı düşünülmektedir. Ancak KT ve RT'nin birlikte kullanılması durumunda hipotiroidi insidansının arttığına dair veri yoktur. RT'den sonra hipertiroidi daha az rastlanan bir komplikasyondur (53,54,56,196,202). Çalışmamızda 2 hastada artmış TSH ve normal sT4 düzeyleri ile subklinik hipotiroidi saptandı.

Lösemi tedavisinde kemoradyoterapi uzun süreli sağ kalımda önemli yan etkilere sebep olabilmektedir. Bunlar arasında en sık görölen endokrin bozukluk, çalışmamızda da tespit edilen ve literatürde bildirilen büyüme geriliğidir (50,51,57,58,197). Bunu gonadal fonksiyon bozuklukları takip etmektedir. Lösemi tedavisinin ardından yaşam kalitesini olumsuz etkileyecek ve erişkin yaşlarda ortaya çıkabilecek olan olumsuz etkileri erkenden saptamak için vakaların uzun süreli takiplerinin önemli olduğunu ve mevcut yan etkilerin daha doğru değerlendirilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## 6.SONUÇLAR

1. 15 hastada (%31,2) en az bir tane endokrinolojik patoloji mevcut idi.
2. KRT alan grupta, sadece KT alan gruba göre daha fazla boy kısalığı saptandı, fakat bu fark istatikselsel olarak anlamlı bulunmadı.
3. Hastalarımızın %12,5'unda (6 hasta) boy kısalığı mevcut idi.
4. Boy kısalığı olan hastalardan 2'sinin kemik yaşı geri idi.Bu hastalara BH uyarı testi (L-Dopa) yapıldığında 2 hastada BH eksikliği tespit edildi.
5. 4 hastada (%8,3) serum IGF-1 düzeyleri -2 SDS'nin altında idi . Boy kısalığı olanlarda IGF-1 SDS değerleri daha düşük saptanmakla beraber aradaki fark istatikselsel olarak anlamlı bulunmadı.
6. Radyoterapiden sonra geçen süre ile büyüme disfonksiyonu arasında anlamlı bir ilişki yoktu.
7. RT alma yaşı ile boy kısalığı arasındaki ilişki istatikselsel olarak anlamlı bulunmadı.
8. Kranial RT (+) grubunun Büyüme Hızı(cm/yıl) ortalamaları Kranial RT (-) grubundan istatikselsel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.
9. Kranial RT (+) grubunun BMI SDS ortalamaları Kranial RT (-) grubundan istatikselsel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.
10. KRT alan 3 hastada obezite, 2 hastada subklinik hipotiroidi saptandı.
11. Bir kız hastada erken puberte, bir erkek hastada hipergonadotropik hipogonadizm saptandı.

Tüm bu sonuçlarla endokrin sistemi ilgilendiren yan etkilerin spektrumunun bilinmesi, klinik bulguları açısından hastaların izlenmesi, uygun laboratuvar testlerinin yapılması ve gerekirse erken tedavi başlanması önemlidir ve bu çocukların büyüme, puberte gelişimlerinin 3-6 ay ara ile izlenmesi uygun olacaktır.

# KAYNAKLAR

1. Lanskowsky P. Leukemias. In: P. Lanzkowsky (ed). Manual of Peadiatric Hematol and Oncol 3rd ed. Churchill Livinstone, New York, 2000;14: 359-411.
2. Crist WM, Smithson WA. The leukemias. In. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HBs (eds), Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed). WB Saunders, Philadelphia, 2002: 487;1694-1698.
3. Blatt J, Copeland DR, Bleyer WA.. Late Effects of Childhood Cancer and its Treatment, In Pizzo PA, Poplack DG, Principles and Practice of Pediatric Oncology, Philadelphia: Lippincot-Raven 1997; pp 1303-1329.
4. Marina N. Long-Term Survivors of Childhood Cancer. The Medical Consequences of Cure. Pediatric Clin North Am. 1997; 44: 1021-1042.
5. Stanulla M, Schrappe M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Semin Hematol. 2009 Jan;46(1):52-63.
6. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukemia. Lancet. 2008 Mar 22;371(9617):1030-43.
7. Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). 'Principles and Practice of Pediatric Oncology' 4 th ed, Philadelphia 2000. pp:489-544 .
8. Rappaport R, Thibaud E. Endocrine Disorders After Cancer Therapy. In: Lifshitz F, editör. Peidiatric Endocrinology, 4th edition. 2003;871-874.
9. Robison LL, Bhatia S. Late-effects among survivors of leukaemia and lymphoma during childhood and adolescense. Br J Haematol 2003;122:345-359.
10. Agaoglu L: Neoplastik Hastalıklar. In:Neyzi O, Ertugrul T, eds. *Pediatri*, 3.Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, pp. 2002;1103-1114.

11. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organisation (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rational and important changes. *Blood* 2009; 114:937-51.
12. Tezer Kutluk Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi. *Klinik Gelisim* 2007; 2: 5-12.
13. Smith M, Ries G. A. L, Gurney G. J, Rose A. J. Cancer incidence and survival among children and adolescents 1975-1995, SEER pediatrics monograph: National Cancer Institute:17-34.
14. Hjalgrim L. L, Rostgaard K, Schmiegelow K. et al. Age and sex specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in Nordic Countries. *Journal of National Cancer Institute* 2003; 20: 1539-44.
15. Tracy Lightfoot Aetiology of childhood leukemia. *Bioelectromagnetics Supplement* 2005; 7: 5-11.
16. Mahoney HD. Acute lymphoblastic leukemia. In: Mc Millan J, De Angelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, eds. *Oski's Pediatrics*. 3rd ed. Lipincott Williams&Wilkins, Philadelphia 1999. Pp: 1493-1501.
17. Arceci RJ, Hann IM, Smith OP. *Pediatric Hematology* 3th end Malden, Massachusetts Blackwell, 2006 pp 450-81.
18. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Mechanism of disease: Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;350:1535-48.
19. Smith OP, Han IM. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. IN: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP editors, *Pediatric Hematology*. 3rd edition. Blackwell Publishing; 2006,450-82.
20. Rubnitz EJ, Pui CH. Recent advances in the treatment and understanding of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer treatment in review*. 2003;29:31-44
21. Pui CH, Schrappe M, Riberio RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2004:118-145.

22. Balis FM, Holcenberg JS, Blaney SM: General Principles of Chemotherapy. 4. Baski. Pizzo and Poplack (ed): Principles and Practice of Pediatric Oncology. Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002, 237-309.
23. Neimenger CM, Sallan SE. Acute Lymphoblastic Leukemia, In: Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of Infancy and Childhood. 4th edition, Philadelphia: WB Saunders 1993; 1249-1287.
24. Gustafsson G, Lie OS. Acute Leukemias in Childhood.ESO Training Course "Pediatric Oncology", September 21-22, İstanbul, 1997.
25. Silverman LB, Weinstein HJ. Treatment of Childhood Leukemia. Curr Opin Oncol 1997; 9: 26-33.
26. Poplack DG, Morgolin. Management of common cancers of childhood. In: Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology I. Philedelphia: Saunders, 1997:409-504.
27. Niemeyer CM, Sallan SE. Acute lymphoblastik leukemia In:Oski FA, Nayhan DG editors. Hematology of Infancy and Childhood II. Philedelphia; Saunders, 1993:1249-1353.
28. Niemeyer CM, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia. In: Nathan DG, Orkin SH (eds), Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. WB Saunders, Philadelphia, 1998: 1245-85.
29. Pui CH, Evans WE: Acute Lymphoblastic Leukemia, *N Engl J Med*, 1998;339:605-15.
30. Lanskowsky P. Leukemias, In P Lanskowsky (ed), Manual of Pediatric Hematol and Oncol 2nd ed., Churchill Livinstone, New York 1995; s: 293-346.
31. Poplack DG, all. in Pizzo PA, Poplack DG (eds.), Principles and practice of pediatric oncology 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Co. 1993; 430-482.
32. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with Standard-risk acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Cancer Group. Blood 2003;101:3809-17.

33. Kamps WA, Bokkerink JP, Hakvoort- Cammel FG, et al. BFM-oriented treatment for children with acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation and treatment reduction for standart risk patients: results of DCLSG protocol. ALL-8(1991-96). *Leukemia* 2001;16:1099-111.
34. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival. *Blood* 2008;11:4477-89.
35. Riggs CE. Antitumor Antibiotics and Related Compounds. 3. Baskı. Perry MC (ed): *Chemotherapy Source Book*. Lippincot Williams and Wilkens, Philadelphia, 2001.
36. Pieters R, Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin N Am* 2008;55:1-20.
37. Friedman AM, Weinstein HJ: The role of prognostic features in the treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, *The Oncologist*, 2000; 5, 321-8.
38. Margolin JF, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia, In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Praticce of Pediatric Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1997: 409-447
39. Gustafsson G, Lie OS. Acute Leukemias in Childhood. ESO Training Course "Pediatric Oncology", September 1997;21-22, İstanbul.
40. Crist WM, Smithson WA. The leukemias. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB(eds), *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th ed). WB Saunders, Philadelphia, 2002: 487;1694-1698.
41. Pui C-H. Childhood leukemias. *N Engl J Med* 1995;332:1618-30.
42. Dieter H, Gökbuğet N, Ottmann O, Pui CH, et al. Akut lymphoblastic Leukemia. *Amer Soc. Hematol edu. book*, New York. 2002;162-189.
43. Weinstein HJ, Tarbell NJ. Leukemias and lymphomas of childhood. In: Devita VT, Rosenberg SA (eds), *Cancer Principles & Practice of Oncology* (6th ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001: 2235-56.

44. Kebriaei P, Anastasi J, Larson AR. Acute lymphoblastic leukemia: diagnosis and classification. *Best Practice&Res Clin Haematol* ;2003:597-621.
45. Laurie E.Cohen, MD Endocrine late effects of cancer treatment *Curr Opin Pediatr* 2003,15:3©2003 Lippincott Williams & Wilkins,inc.
46. Bene MC, Castolli G, Knapp W, et al. European Group For the Immunological Classification of Leukemias (EGIL) Proposal for the Immunological classification of acute leukemias. *Leukemia* 1995;9:1783-1786.
47. Gözdasoglu S, Aksoylar S, Berberoglu M, Öcal G, Adıyaman P, Çavdar AO, Babacan E, Ünal E, Taçyıldız N, Yavuz G. Endocrinologic Late Effects of Chemoradiotherapy in Pediatric Acute Leukemia. *Turk J Haematol* 2002;19:293-301.
48. Wiersinga WM. Nonthyroidal illness. In: Braverman LE, Utiger RD (eds), *Werner & Ingbar's The Thyroid A Fundamental and Clinical Text* (8th ed). Lippincott Williams & Wilkins 2000: 281-94.8
49. Büyükgebiz A, Böber E. Konstitüsyonel Büyüme ve Puberte Gecikmesi. *UED* 1996;6:1-10.
50. Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev.* 2002; 16: 225-43.
51. Gleeson HK, Darzy K, Shalet SM. Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16:335-48.
52. Cohen LE. Endocrine late effects of cancer treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2003 ; 15 (1):3-9.
53. Lando A, Holm K, Nysom K, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Petersen JH, Muller J. Thyroid function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: the significance of prophylactic cranial irradiation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55:21-5.
54. Mohn A, Chiarelli F, Di Marzio A, Impicciatore P, Marsico S, Angrilli F. Thyroid function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Endocrinol Invest.* 1997;20:215-9.

55. Gleeson HK, Shalet SM, The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocrine-Related Cancer* 2004;11:589-602.
56. Schwartz CL. Long-term survivors of childhood cancer: The late effects of therapy, *The Oncologist* 1999;4:45-54.
57. Giuseppe Minniti, Marie-Lise Jaffrain-Rea. The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenoms. *Clin Endocrinol* 2005;62:210-216.
58. Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term complications Following Childhood and Adolescent Cancer. *CA Cancer J Clin* 2004;54:208-236.
59. Leung BW, Melissa MH, Donald KS, Sean P, et al. Late effects of treatment in survivors of childhood Acute Myeloid Leukemia. *J Clinical Oncology*. 2000,18:3273-3279.
60. Ağaoğlu Yaman F. Çocukluk Çağında Uygulanan Radyoterapinin Büyüme ve Gelişme ve Gonadal Fonksiyonlar Üzerine Etkileri. *Türk Onkoloji Dergisi* 2004;19:159-66.
61. Alves CHB, Kupermen H, Dichtchekian V, et al. Growth and puberty after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Rev Hosp Clin Med Sao Paulo* 2004;59:67-70
62. Wallace H, Green D. Late effects of childhood cancer. 1 th ed. 2004, London.
63. Merchant TE, Goloubeva O, Prichard DL, et al. Radiation dose volume effects on growth hormone secretion. *Int J Radiation dose volume effects on growth hormone secretion. Int J Radiat Biol Phys* 2002;52:1264-70
64. Gurney JG, Packer RJ, Neglia JP et al. Endocrine and Cardiovascular Late Effects among Adult Survivors of Childhood Brain Tumors: *Cancer* 2003;97:663-673.
65. Oberfield SE, Chin D, Uli N, David R, Sklar C. Endocrine late effects of childhood cancers. *J Pediatr* 1997;131:37-39.
66. Sklar C. Endocrine complications of the successful treatment of neoplastic diseases in childhood. *Growth. Genetics & Hormones* 2001;17:37-42.

67. Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, et al. Degree of fatness after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4591-6.
68. Pui CH, Crist WM. Biologically and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1994;124:491-503.
69. Schrioch EQ, Schell M, Carter M. Longitudinal growth patterns and final heights of long term survivors of childhood leukemia. *J Clin Oncol* 1993;9:400-5.
70. Pochedly C. Prevention of meningeal leukemia: Review of 20 years of research and current recommendations. *Hematol Oncol* 1987;9:15-22.
71. Brauner R, Rappaport R, Prevot C, et al. Height. A prospective study of the development of growth hormone deficiency in children given cranial irradiation, and its relation to statural growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:346.
72. Celkan T, Özkan A, Apak H, et al. Height development in survivors of childhood cancer. *Austr-Asian J Cancer* 2004;3:51-59.
73. Blatt J, Berco B.B, Gillin J.C. Reduced pulsatile growth hormone secretion in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1984;104:182-6.
74. Kirk J.A, Raghupathy P, Stevans M.M. Growth failure and growth-hormone deficiency after treatment acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1987;1:190-3.
75. Crofton PM, Ahmet SF, Wade JC, et al. Effects of intensive chemotherapy on bone and collagen turnover and growth hormone axis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3121-9.
76. Argüles B, Barrios V, Pozo C, et al. Modifications of growth velocity and the insulin-like growth factor system in children with acute lymphoblastic leukemia: A longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000;85:4087-92.
77. Katz JA, Pollock BH, Jacaruso D, et al. Final attained height in patients successfully treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1993;123:546-52.

78. Shalet SM, Clayton PE, Price, DA: Growth and pituitary function in children treated for brain tumours or lymphoblastic leukemia. *Horm Res* 1988;30:53-61.
79. Moell C, Garwics S: High dose methotrexate causes short-term suppression of growth in rabbits. *Acta Paediatr* 1995;84:1237-40.
80. Saka N, Tütüncüler F. Çocukluk çağı kronik hematolojik ve onkolojik hastalıklarında endokrin patolojiler. *Türkiye Klinikleri* 2004;2:447-55.
81. Sklar CA, Mertens AC, Walter A, et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia:role of cranial radiation. *Med Paediatr Oncol* 2000;35:91-5.
82. Cole TJ, Bellizzi CM, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide:international survey. *BMJ* 2000;320:1240.
83. Mayer EI, Reuter M, Dopfer RE, et al. Energy expenditure, energy intake, and prevalence of obesity during therapy for acute lymphoblastic leukemia during childhood. *Horm Res* 2000;53:193-99.
84. Shaw MP, Bath LE, Dufy J, et al. Obesity in leukemia survivors:the familial contribution. *Paediatr Hematol Oncol* 2000;17:231-37.
85. Reilly JJ, Kelly A, Ness P, et al. Premature adiposity rebound in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2775-8.
86. Reilly JJ, Blacklock CJ, Dale E, et al. Resting metabolic rate and obesity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Obes* 1996;20:1130-2.
87. Birbaeck NH, Fisker S, Clausen N, et al. Growth and endocrinological disorders up to 21 years after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Med Ped Oncol* 1998;30:351-6.
88. Oeffinger K, Buchanan G, Eshelman D, et al. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Paediatr Hematol Oncol* 2001;23:424-30.
89. Groot-loonen JJ, Otten BJ, Vant Hof MA, et al. Influence of treatment modalities on body weight in acute lymphoblastic leukemia. *Med Paediatr Oncol* 1996;27:92-97.

90. Van Dongen Melman JEWM, Hokken- Koelega ACS, Hahlen K, et al. Obesity after succesful treatment in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Research* 1995;38:86-90.
91. Gurney J, Kadan-Lottick N, Packer R, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors. *Cancer* 2003;87:663-73.
92. Link K, Moell C, Garwocz S, et al. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5003-12.
93. Brougham F.H.M., Kelnar J.C., Wallace B. The late endocrin effects of childhood cancer treatment. *Pediatr Rehabil* 2002;5:191-201.
94. Darendeliler F. Beyin tümörlerinin tedavisine bağlı oluşan hormonal bozukluklar. *Türk Onkoloji Dergisi* 1995;10:75-8.
95. Ferster A, Glinoeer D, Van Vliet G, et al. Thyroid function during L-asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia:difference between induction and late intensification. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992;14:192-6.
96. Mohn A, Chiarelli F, Di Marzio A, et al. Thyroid function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Endocrinol Invest* 1997;20:215-9.
97. Nygaard R, Bjerve KS, Kolmannskog S, et al. Thyroid function in children after cytostatic treatment for acute leukemia.. *Ped Hematol Oncol* 1988;5:35-8.
98. Giona F, Annino L, Donato P, et al. Gonadal, adrenal, thyroid functions in adults treated for acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 1994;79:141-7.
99. Bossi G, Larizza D, Conter V. Thyroid function is not affected by second exposure to Erwinia asparaginase for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 1997;82:507-8.
100. Darendeliler F, Özdemir Ö, Poyrazozlu Ş ve ark. Çocukluk dönemi hematolojik malign hastalıklarda tedaviye bağlı gelişen gonad işlev bozuklukları *Çocuk Dergisi* 2003;3:246-53.

101. Lando A, Holm K, Nysom K, et al. Thyroid function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: the significance of prophylactic cranial irradiation. *Clin Endocrinol* 2001;55:21-5.
102. Robison LL, Nesbit ME, Sather HN, et al. Thyroid abnormalities in long term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Res* 1985;19:266A.
103. Black P, Straaten A, Guatjahr P. Secondary thyroid carcinoma after treatment for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1998;31:91-5.
104. Rose SR. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4472-9.
105. Gözdasoglu S, Aksoylar S, Berberoglu M, Öcal G, Adıyaman P, Çavdar AO, Babacan E, Ünal E, Taçyıldız N, Yavuz G. Endocrinologic Late Effects of Chemoradiotherapy in Pediatric Acute Leukemia. *Turk J Haematol* 2002;19:293-301.
106. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Radiation induced hypopituitarism is dose dependent. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31:363-73).
107. Yeung SC, Chiu AC, Vassilopoulou-Sellin R, et al. The endocrine effects of nonhormonal antineoplastic therapy. *Endocr Rev* 1998;19:144-172.
108. Ching – Hon Pui MD. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Clinics Of Nort America* 1997;44:831-841.
109. Stuart NS, Woodroffe CM, Grundt R, et al. Long term toxicity of chemotherapy for testicular cancer: the cost of cure. *Br J Cancer* 1990;61:479-84.
110. Sutcliffe SB, Chapman R, Wrigley PF. Cyclical combination chemotherapy and thyroid function in patients with advanced Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol* 1981;9:439-48.
111. Santen Van MH, Vulsma T, Dijkgraaf GM, et al. No damaging effect of chemotherapy in addition to radiotherapy on the thyroid axis in young adult survivors of childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3657-63.
112. Sklar C, Whitton J, Mertens A et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease; data from childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3227-3232.

113. Thomson BA, Critchley DH, Kelnar HC, et al. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation.
114. Best Practice & Research Clin Endocrinol and Metabol 2002;16:311-34.
115. Stevens MC, Mahler H, Parkes S. The health status of adult survivors of cancer in childhood. Eur J Cancer. 1998 Apr; 34(5): 694-8.
116. Daniel WA Jr, Feinstein RA, Howard-Peebles P, Baxley WD. Testicular volumes of adolescents. J Pediatr. 1982;101:1010-2.
117. Howell SJ, Shalet MS. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. J of the National Cancer Institute Monographs 2005;34:12-17.
118. Müller J. Impact of the cancer therapy on the reproductive axis. Horm Res 2003;59 (suppl 1):12-20.
119. Shalet M. Radiation and pituitary dysfunction. N Eng J Med 1993;328:131-33.
120. Bath L, Anderson R, Critchley H, et al. Hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukemia. Hum Reprod 2001;16:1838-44.
121. Constine LS, Rubin P, Woolf PD. Hyperprolactinemia and hypothyroidism following cytotoxic therapy for central nervous system malignancies. J Clin Oncol 1987;5:1841-51.
122. Müller J. Disturbance of pubertal development after cancer treatment. Best Practice & Research. 2002; 16:91-103.
123. Spitz S. The histological effects of nitrogen mustard on tumours and tissues. Cancer 1948;1:383-98.
124. Schrader M, Müller M, Straub B, et al. Testicular sperm extraction in azoospermic patients with gonadal germ cell tumors prior to chemotherapy-a new therapy option. As J Androl 2002;4:9-15.
125. Das UB, Mallick M, Debnath JM, et al. Protective effect of ascorbic acid on cyclophosphamid-induced testicular gametogenic and androgenic disorders in male rats. As J Androl 2002;4:201-7.

126. Howell SJ, Shalet MS. Testicular function following chemotherapy. *Human Reprod Update* 2001;7:363-9.
127. Brougham HFM, Kelnar HJC, Sharpe MR, et al. Male fertility following childhood cancer: current concepts and future therapies. *Asian J Androl* 2003;5:325-37.
128. Relander T, Stahl E, Garwicz S, et al. Gonadal and sexual function in men treated for childhood cancer. *Med Ped Oncol* 2000;35:52-63.
129. Wallace WH, Shalet SM, Lendon M, et al. Male fertility in longterm survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Androl* 1991; 14: 312-9.
130. Rivkees SA, Crawford JD. The relationship of gonadal activity and chemotherapy induced gonadal damage. *JAMA* 1988;259:2123-25.
131. Shalet SM, O'Halloran DJ. Growth and endocrine sequelae following the treatment of childhood cancer. *Endocrinologist* 1993;4:44-56.
132. Bryne J, Fears TR, Gail MH, et al. Early menopause in long term survivors of cancer during adolescence. *Am J Gynecol* 1992;166:788-93.
133. Hamre MR, Robison LL, Nesbit ME, et al. Effects of radiation on ovarian function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1987;5:1759-65.
134. Stilmann RJ, Schinfeld JS, Schiff I. Ovarian failure in longterm survivors of childhood malignancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:62-6.
135. Larsen E, Müller J, Schmiegelow K, et al. Reduced ovarian function in longterm survivors of radiationand chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003;88:5307-14.
136. Dacou C, Kitra V, Grafakos S, et al. Auxologic data and hormone profile in longterm survivors of childhood acute lymphoid leukemia. *Am J Ped Hematol Oncol*.1993;15:277-83.
137. Quigley C, Cowell C, Jimenez M, et al. Normal or early development of puberty despite gonadal damage in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med* 1989;321:143-51.

138. Kreuser ED, Hetzel WD, Heit WD, et al. Reproductive and endocrine gonadal functions in adults following multidrug chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6:588-95.
139. Meirrow D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol* 2000;169:123-31.
140. Maneschi F, Fugardi MG, Corsello G, et al. Pubertal maturation in girls treated for childhood acute leukemia. *Eur J Pediatr* 1991;150:630-33.
141. Howell SJ, Radford JA, Shalet SM. Testicular function following cytotoxic chemotherapy-evidence of leydig cell insufficiency. *J Clin Oncol* 1999;17:1493-98.
142. Spoudeas HA, The late endocrine consequences of curing childhood cancer. In: Brook CGD, Hindmarsh PC(eds) *Clinical Pediatric Endocrinology* (4th ed)Oxford. Blackwell Science Ltd,2001;267-286..
143. Halperin EC, Constone LS, Torbell NJ, Kun LE. *Pediatric Radiation Oncology* 3rd Edition by Lippincott Williams&Wilkins 1999; 457-537.
144. Sklar C, Robison L, Nesbit ME, et al. Effects of radiation on testicular function in longterm survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia:a report from the childrens cancer study group. *J Clin Oncol* 1990;8:1981-7.
145. Cicognani A, Passini A, Pession A, et al. Gonadal function and pubertal development after treatment of a childhood malignancy. *J Ped Endocrinol Metabol* 2003;16:321-6.
146. Blatt J, Poplack DG, Scherins RJ. Testicular function in boys after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med* 1981;7:1121-24.
147. Siimes MA, Lie SO, Andersen O. Prophylactic cranial irradiation increases the risk of testicular damage in adult males surviving ALL in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:117-21.
148. Guillen S, Calvo M, Roman P, et al. Changes in gonadal function in postpubertal male survivors of acute lymphoblastic leukemia and Hodgkin disease. *An Esp Pediatr* 2000;53:318-23.
149. Rose VL. CDC issues new recommendations for the prevention and control of hepatitis C virus infection. *Am Fam Physician*. 1999;59: 1321-3.

150. Bereket A: Definition and clinical approach to growth retardation in children, 29. UMEMPS Congress, 49. Milli Pediatri Kongresi, 5. Milli Çocuk Hemşireliği Kongresi, 93-99, 2005.
151. Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T: *Pediatride Gelişmeler*. Sinem Ofset, Ankara, 1999.
152. Anlar Y: *Pediatri*. Güneş Kitabevi, Ankara, 2001 Lifshitz F. Worrisome growth, In: *Pediatric Endocrinology*, Marcel Dekker Inc., Newyork, 2003,pp: 1-25.
153. Barker DJ. The development origins of adult disease. *J AM Coll Nutr* 2004; 23:588-95.
154. Skinner MK. Environmental epigenetic transgenerational inheritance and somatic epigenetic mitotic stability. *Epigenetics* 2011; 6: 838-842.
155. Rosenfield RL, Cuttler L. Somatic growth and maturation. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology*. fourth edition, Philadelphia, London: W. B. Saunders Company, 2001: 477.
156. Gluckman PD. The endocrine regulation of fetal growth in late gestation: The role of insulin-like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 80: 1047-1050.
157. Reither EO and Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th edition, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1998:454-471.
158. Karlberg J, Engström I, Karlberg P, Fryer JG. Analysis of linear growth using a mathematical model. *Acta Paediatr Scand* 1987;Suppl. 76:478-88.
159. WHO Multicentre Growth Reference Study Group (2006). WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 450:76-85.
160. Fredriks AM, van Buuren S, Jeurissen SER et al. Height, weight, body mass index, and pubertal development reference values for children of Moroccan origin in the Netherlands. *Acta Paediatr* 2004; 93: 817-824.
161. Tate AR, Dezateux C, Cole TJ. Millennium Cohort Study Child Health Group. Is infant growth changing? *Int. J Obes* 2006; 30: 1094-1096.

162. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Pediatr* 2006; 95(12):1635-41.
163. Gokçay G, Furman A, Neyzi O. Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. *Child Health, Care and Development*.
164. Bundak R, Neyzi O. Büyüme-gelişme. Neyzi O, Ertuğrul T (yazarlar). *Pediyatri*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010:89-113.
165. Lee PA, Houk CP. Puberty and its disorders. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric endocrinology* (volume 2). New York: Informa Healthcare USA Inc, 2007; 273-303.
166. Blondell RD, Foster MB, Dave KC. Disorders of puberty. *Am Fam Physician* 1999; 60:209-24.
167. Lee PA, Kerrigan JR. Precocious puberty. In: Pescovitz OH, Eugster EA, eds. *Pediatric endocrinology: mechanisms, manifestations and management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 316-33.
168. Abdullah Bereket, Serap Turan, Anjumanara Omar, Mustafa Berber, Ahmat Özen, Cengiz Akbenlioğlu, Goncagül Haklar. Serum IGF-1 and IGFBP-3 levels of Turkish children during childhood and adolescence: Establishment of reference ranges with emphasis on puberty. 42. Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE).
169. Tanner JM, *Growth at adolescence*. Second edition. Oxford: Blackwell Science 1973 pp 32.
170. B.M. Brennan, A. Rahim, E.M. Mackie, O.B. Eden, S.M. Shalet, Growth hormone status in adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood, *Clin. Endocrinol.* 48(1998) 777-783
171. M.D. Littley, S.M. Shalet, C.G. Beardwell, S.R. Ahmed, G. Applegate, M.L. Sutton, Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults, *Q.J.Med.* 70(1989) 145-160.
172. K.S.L. Lam, V.K.C. Tse, C. Wang, R.T.T. Yeung, J.H.C. Ho, Effects of cranial radiation on hypothalamic-pituitary function- a 5 year longitudinal study in patients with nasopharyngeal carcinoma, *Q,J.Med.* 78(1991)165-176.

173. Shalet SM, Price DA, Beardwell CG, et al. Normal growth despite abnormalities of growth hormone secretion in children treated for acute leukemia. *J Pediatr* 1979; 94:719.
174. Blatt J, Lee P, Suttner J, et al. Pulsatile growth hormone secretion in children with acute lymphoblastic leukemia after 1800 cGy cranial radiation. *Int J Radiat Biol Phys* 1988; 15:1001-1006.
175. Shalet SM, Ogilvy-Stuart AL, Crowne EC, et al. Indications for human growth hormone treatment of radiation induced growth hormone deficiency. In: Green DM, D'Angio GJ, eds. *Late effects of treatment for childhood cancer*. New York: Wiley-Liss; 1992; 71-79.
176. Adan L, Trivin C, Saint-Rose C, et al. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: Factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5245- 5251.
177. Von der Weid N. Swiss Pediatric Oncology Group (SPOG). Late effects in long term survivors of ALL in childhood : experiences from the SPOG late effects study. *Swiss Med Wkly*. 2001 7;131:180-7.
178. Günöz H, Büyüme bozuklukları, *Pediyatrik onkoloji kitabında*. HülyaGünöz, Gönül Öcal, Nurşan Yordam, Selim Kurtoğlu (editörler) *Pediyatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, İstanbul 2003:65-135.
179. Hata M, Ogino I, Aida N, et al. Prophylactic cranial irradiation of acute lymphoblastic leukemia in childhood: Out Comes of late effects on pituitary function and growth in long term survivors. *Int J cancer* 2001; 96 (suppl):117-124.
180. Price DA, Morris MJ, Roswell KV, et al. The effects of antileukemic drugs on somatomedin production and cartilage responsiveness to somatomedin in vitro. *Ped Res* 1981; 15:1553.
181. Nivot S, Benelli C, Clot JP, Saucet C, Adan L, Souberbielle JC, et al. Nonparallel changes of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I, insulinlike growth factor binding protein-3, and GH-binding protein, after craniospinal irradiation and chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(3):597-601.

182. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Growth and puberty after growth hormone treatment after irradiation for brain tumours. *Arch Dis Child* 1995;73(2):141-6.
183. Von der Weid N. Swiss Pediatric Oncology Group (SPOG). Late effects in long-term survivors of ALL in childhood: experiences from the SPOG late effects study. *Swiss Med Wkly*. 2001 7;131:180-7.
184. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T, Stovall M, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003;21(7):1359-65.
185. Pui CH, Christ WM. Biology and treatment of ALL. *J Pediatr* 1994;124:491-503.
186. Quigley C, Cowell C, Jimenes M, et al. Normal or early development despite gonadal damage in children treated for ALL. *N Engl J Med* 1989;321:143-151.
187. Gradishar WJ, Schilsky RL. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. *Semin Oncol* 1989;16(5):425-36.
188. Liesner RJ, Leiper AD, Hann IM, Chessells JM. Late effects of intensive treatment for acute myeloid leukemia and myelodysplasia in childhood. *J Clin Oncol* 1994;12(5):916-24.
189. Shalet SM, Beardwell CG, Jacobs HS, Pearson D. Testicular function following irradiation of the human prepubertal testis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978;9(6):483-90.
190. Leiper AD, Grant DB, Chessells JM. Gonadal function after testicular radiation for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1986;61(1):53-6.
191. Brauner R, Caltabiano P, Rappaport R, Leverger G, Schaison G. Leydig cell insufficiency after testicular irradiation for acute lymphoblastic leukemia. *Horm Res* 1988;30(2-3):111-4.
192. Oberfield SE, Soranno D, Nirenberg A, Heller G, Allen JC, David R, et al. Age at onset of puberty following high-dose central nervous system radiation therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150(6):589-92.
193. Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM. Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(6):1282-6. PDF 28

194. Relander T, Callavin- Stahl E, Garwicz S, Olsson AM, Willen M. Gonadal and sexual in man treated for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:52-63.
195. İse T, Kishi K, İmahuku S, et al. Testicular histology and function following long-term chemotherapy of acute leukemia in children and outcome of patients who received testicular biopsy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 8:288-293,1986.
196. Khoshnyat M, Larijani B, Ghavamzadeh A, Tabatabaei O. Thyroid, Parathyroid and Gonadal Function, and Glucose Tolerance After Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy *Int J Endocrinol Metab* 2003;1:14-21.
197. Roman J, Villaizan CJ, Garcia-Foncillas J et al. Growth and growth hormone secretion in children with cancer treated with chemotherapy. *J pediatr* 1997;131:105-112.
198. Ribeiro RC, Pui CH. Prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Pathol.* 1993; 7: 121-42.
199. Moell C, Garwicz S, Westrgen U, et al. Suppressed spontaneous secretion of growth hormone in girls after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Dis Child* 1989;64:252-58.
200. Zarina RRS, Nik-Hussein NN. Dental abnormalities of a long term survivor of a childhood hematological malignancy: literature review and report of a case. *J Clin Pediatr Dent* 2005;29:167-74.
201. Sainsbury CP, Newcombe RG, Hughes IA. Weight gain and height velocity during prolonged first remission from acute lymphoblastic leukemia. *Arch Dis Child* 1985;60:832-36.
202. Hameed R, Zacharin MR. Long-term endocrine effects of cancer treatment: Experience of the Royal Children's Hospital, Melbourne. *J Pediatr, Child health* 2005;41,36-42.
203. Yılmaz S, Özet G, Aylı M, Dagdas S, Dinçer S, Alanoglu G. Akut Lösemilerde Tiroid Hormonların İncelenmesi. *Gülhane Tıp Dergisi* 1999;41:57-60.

204. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Campo E, Pileri SA, Swerdlow SH. Introduction and overview of the classification of lymphoid neoplasms. In: Harris NL, Stein H, Campo E, Swerdlow SH, et al, eds. WHO Classifications of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2008.p.158-66.

205. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL): Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. Leukemia 1995;9:1783-6.

