



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI MALİGNİTELERİNDE ETYOLOJİK FAKTÖR OLARAK YARDIMCI FERTİLİZASYON TEKNİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Neslihan Özhan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Deniz TUĞCU

İSTANBUL- 2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm, başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL olmak üzere olmak üzere İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında bana yol gösteren, yoğun çalışma temposu içerisinde bana değerli vaktini ayıran, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Deniz TUĞCU'ya,

Çalışma verilerimin toplanması aşamasında bana sabırla destek olan Nurten Yeşildağ başta olmak üzere tüm Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniği ve çocuk kliniğimizin tüm çalışanlarına,

Bu yoğun ve zorlu süreçte hep yanımda olan, birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım Dr. Çağla İNCESU, Dr. Burcu Sena GÜNAYDIN, Dr. Ceyda ÖNEY olmak üzere tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma, sevgili uzmanlarıma,

Beni her zaman destekleyen, zorluklarla karşılaştığım her dönemde yanımda olan, hayatımı her şekilde kolaylaştıran, beni sevgi ile büyütüp yetiştiren değerli ailem; canım annem, babam ve biricik kardeşime,

Sonsuz teşekkürler.

Dr. Neslihan ÖZHAN

İstanbul - 2019

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar	v
ŞEKİLLER	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİ	3
2.1.1. KANSER TANIMI.....	3
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER	3
2.1.3. SINIFLANDIRMA	4
2.1.4. RİSK FAKTÖRLERİ	6
2.1.5. PATOGENEZ	9
2.1.6. KLİNİK ÖZELLİKLERİ	10
2.1.7. TANI VE AYIRICI TANI	11
2.1.8. TEDAVİ	12
2.2. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ	14
2.2.1. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİYLE OLAN GEBELİKTEKİ RİSKLER ..	15
2.2.2. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ VE GENOMİK İMPRİNTİNG BOZUKLUKLARI.....	16
2.2.3. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ VE KONJENİTAL ANOMALİ	17
2.3. KANSER VE YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ	20
3. MATERYAL VE METOD	25
3.1. KATILIMCILAR	25
3.2. DEMOGRAFİK VERİLER.....	25
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	25

4. BULGULAR.....	27
4.1. Vaka ve kontrol grubunun karşılaştırılması.....	27
4.2. Vaka grubundaki yardımcı üreme teknikleri sonucu doğan hastaların vaka grubundaki spontan doğan hastalar ile karşılaştırılması.....	34
4.3. Vaka grubundaki yardımcı üreme teknikleri sonucu doğan kanser tanılı hastalar ile kontrol grubundaki yardımcı üreme teknikleri sonucu doğan sağlam çocukların karşılaştırılması	39
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR.....	50
7. KAYNAKLAR.....	51
8. ÖZGEÇMİŞ	70
9. EKLER	71
EK-1: Çocukluk Çağı Malignitelerinde Etiyolojik Faktör Araştırması Kontrol Grubu Anketi	71
EK-2: Çocukluk Çağı Malignitelerinde Etiyolojik Faktör Araştırması Çalışma Grubu Anketi	72
EK-3: Etik Kurul Kararı	73

TABLÖLAR

Tablo 1.	TPOG/TPHD Pediatrik Kanser Kayıtları: 2009-2012	4
Tablo 2.	Uluslararası Çocukluk Çağı Kanser Sınıflandırması, 2005	5
Tablo 3.	Çocukluk çağı kanserlerinde bilinen risk faktörleri.....	6
Tablo 4.	Çocukluk Çağı Kanserleri ile İlgili Sayısal Kromozom Anomalileri	8
Tablo 5.	Çocukluk çağı kanserlerinin sık görülen belirti ve bulguları.....	11
Tablo 6.	Yardımcı Üreme Tekniklerinin Çocuklarda Kanser Riskini Arttırmasına Neden Olabilecek Direkt ya da İndirekt Etkileri	22
Tablo 7.	Kontrol ve Vaka Gruplarının Demografik Verilerinin Karşılaştırılması	27
Tablo 8.	Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Modelde Vaka ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması	34
Tablo 9.	Vaka Grubundaki Yardımcı Üreme Teknikleri Sonucu Doğan Hastaların Spontan Doğan Hastalar ile Karşılaştırılması	35
Tablo 10.	Vaka Grubundaki Yardımcı Üreme Teknikleri Sonucu Doğan Kansere Tanılı Hastalar ile Kontrol Grubundaki Yardımcı Üreme Teknikleri Sonucu Doğan Sağlam Çocukların Karşılaştırılması	40

ŞEKİLLER

Şekil 1.	Vaka ve kontrol grubu arasında akrabalık oranlarının karşılaştırılması.....	28
Şekil 2.	Vaka ve kontrol grubu arasında ailede kanser varlığı oranlarının karşılaştırılması	29
Şekil 3.	Vaka ve kontrol grubu arasında anne yaşlarının karşılaştırılması	29
Şekil 4.	Vaka ve kontrol grubu arasında gebelik şekillerinin karşılaştırılması.....	30
Şekil 5.	Vaka ve kontrol grubu arasında yardımcı üreme teknikleri tipinin karşılaştırılması.....	31
Şekil 6.	Vaka ve kontrol grubu arasında gestasyon haftalarının karşılaştırılması	31
Şekil 7.	Vaka ve kontrol grubu arasında doğum şeklinin karşılaştırılması.....	32
Şekil 8.	Vaka ve kontrol grubu arasında annenin gradoda sayısının karşılaştırılması.....	32
Şekil 9.	Vaka ve kontrol grubu arasında maternal sigara/alkol kullanımının karşılaştırılması.....	33
Şekil 10.	Vaka ve kontrol grubu arasında gebelikte problem varlığının karşılaştırılması...	33
Şekil 11.	Vaka grubundaki yardımcı üreme teknikleri sonucu doğanlar ile spontan doğanlar arasında tanı yaşının karşılaştırılması.....	36
Şekil 12.	Vaka grubundaki yardımcı üreme teknikleri sonucu doğanlar ile spontan doğanlar arasında anne yaşının karşılaştırılması	36
Şekil 13.	Vaka grubundaki yardımcı üreme teknikleri sonucu doğanlar ile spontan doğanlar arasında gestasyon haftasının karşılaştırılması	37
Şekil 14.	Vaka grubundaki yardımcı üreme teknikleri sonucu doğanlar ile spontan doğanlar arasında doğum ağırlığının karşılaştırılması.....	37
Şekil 15.	Vaka grubundaki yardımcı üreme teknikleri sonucu doğanlar ile spontan doğanlar arasında doğum şekillerinin karşılaştırılması	38
Şekil 16.	Vaka grubundaki yardımcı üreme teknikleri sonucu doğanlar ile spontan doğanlar arasında yenidoğan yoğun bakım ihtiyacının karşılaştırılması.....	38
Şekil 17.	Vaka grubundaki yardımcı üreme teknikleri sonucu doğanlar ile spontan doğanların annelerinin gravida sayılarının karşılaştırılması	39

KISALTMALAR

ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
ART	: Assisted Reproductive Technologies
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DNA	: Deoksirübo Nükleik Asit
EBV	: Epstein Barr Virüs
GIFT	: Gamete Intrafallopian Transfer
HL	: Hodgkin Lenfoma
ICSI	: Intra Cytoplasmic Sperm Injection
IUI	: Intrauterine Insemination
IVF	: In Vitro Fertilization
IVF-ET	: In Vitro Fertilization - Embryo Transfer
JMML	: Juvenil Miyelomonositik Lösemi
KT	: Kemoterapi
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
LCH	: Langerhans Cell Histiocytosis
MIBG	: Meta-İyodobenzilguanidin
NBL	: Nöroblastom
NHL	: Non Hodgkin Lenfoma
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PGD	: Preimplantation Genetic Diagnosis
PNET	: Primitif Nöroektodermal Tümör
PZD	: Partial Zona Dissection
RMS	: Rabdomyosarkom
RT	: Radyoterapi

SSS	: Santral Sinir Sistemi
SUZI	: Subzonal insemination
TET	: Tubal Embryo Transfer
TPHD	: Türk Pediatri Hematoloji Derneği
TPOG	: Türk Pediatri Onkoloji Grubu
YDYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri
ZIFT	: Zigot Intrafallopian Transfer



ÖZET

GİRİŞ: Yardımcı fertilizasyon tekniklerinin, çocuklarda perinatal komplikasyonlar ve konjenital malformasyonlar için risk faktörü olduğu bilinmektedir. In vitro fertilizasyon çoğul gebelik ve olası konjenital malformasyonlar ile ilişkilendirilmiş olup, pediatrik kanser ile arasındaki korelasyon hakkında bilgiler kısıtlıdır.

AMAÇ: Bu çalışmada çocukluk çağı malignitelerindeki olası risk faktörleri arasında yardımcı üreme tekniklerinin rolünü belirlemeyi, perinatal ve maternal faktörler arasındaki korelasyonu saptamayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'na 2000-2019 yılları arasında başvuran ve pediatrik kanser tanısı alan 0- 18 yaş aralığındaki 300 olgu ile İstanbul Üniversitesi Sosyal Pediatri Bilim Dalı Sağlam Çocuk Polikliniği'ne Mayıs-Haziran 2018 tarihinde başvuran 0-14 yaş aralığındaki 300 sağlam çocuk çalışmaya dahil edildi. Aileler ile yapılan görüşmelerde anket uygulanarak ve retrospektif dosya incelemeleri ile klinik ve sosyodemografik veriler kaydedildi.

BULGULAR: Pediatrik kanser tanılı hasta grubu ile sağlam çocukların oluşturduğu kontrol grubu arasında YÜT ile gebelik sonucu doğum açısından anlamlı fark bulunmadı.($p=0.008$) Vaka ve kontrol grupları arasında akrabalık oranı, ailede kanser öyküsü, anne yaşı, gestasyon haftası, doğum şekli, annenin toplam gebelik sayısı, maternal sigara/alkol kullanımı, gebelikte problem varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. Vaka grubu kendi içinde yardımcı üreme teknikleri ile doğanlar ve spontan doğanlar olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığında ise tanı yaşı, anne yaşı, gestasyon haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve annenin toplam gebelik sayısı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı.

SONUÇ: Sonuçlarımız retrospektif olarak kanserli çocuklarda fertilite tedavisi sonucu doğumun olası bir risk faktörü olmadığını göstermektedir. Kanserli çocuklarda YÜT sonucu doğanların spontan doğanlarla karşılaştırıldığı analizde ileri anne yaşı, düşük gestasyon haftası ve doğum ağırlığı bulgularının YÜT grubu lehine anlamlı olması, yardımcı üreme ile doğan çocukların kanser sebeplerinin kullanılan üreme tekniklerinden ziyade infertiliteye sebep ek risk faktörleri ile ilişkilendirilmesi gerektiğini desteklemektedir.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Assisted reproductive technologies are known to be a risk factor for perinatal complications and congenital malformations in children. In vitro fertilization has been associated with multiple gestations and possible congenital malformations however in the literature here is no significant correlational association between pediatric cancer and assisted reproductive technologies.

OBJECTIVE: In this study, we aim to determine the role of possible risk factors for assisted reproductive techniques in childhood malignancies and to assess the correlation between perinatal and maternal factors.

METHODS: In this study, 300 patients between the ages of 0-18 years who were admitted to the Department of Pediatric Hematology and Oncology of Istanbul Medical Faculty in Istanbul University between 2000-2019 and 300 healthy children between 0-14 years of age who were admitted to Istanbul University Social Pediatrics Department, Pediatric Outpatient Clinic during the period of May-June 2018 are included. Clinical and sociodemographic data of patients were registered through the interviews with the families from file reviews and family questionnaires.

RESULTS: There was no significant difference between the control and case groups when compared with spontaneous pregnancy with ART ($p=0.008$). On the other hand there are significant differences case and control groups in consanguinity, family cancer history, maternal age, gestational week, delivery type, maternal total pregnancy number, maternal smoking / alcohol use, and presence of problems during pregnancy. When assisted reproductive techniques and spontaneous births in the case group are compared a significant difference was found between diagnosis age, maternal age, gestational week, birth weight, mode of delivery, neonatal intensive care unit requirement and total number of pregnancies.

CONCLUSION: Our results have shown that birth after using assisted reproductive techniques is not a possible risk factor for cancer in children. In the analysis in which children with cancer who are born with ART were compared with spontaneous births, advanced maternal age, low gestational week and birth weight findings were found to be significantly different. This evidence supports the fact that the causes of cancer in children born with ART should be associated with additional risk factors that cause infertility rather than the reproductive techniques that are being used.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı kanserleri, gelişmiş ülkelerde tüm yaşlardaki kanserlerin %2-4'ünü oluşturur. Nüfusunun %40-50'sini çocukların oluşturduğu gelişmekte olan ülkelerde ise çocukluk çağı kanserlerinin, tüm kanserlerin %3-10'unu oluşturduğu bildirilmektedir (1). Türkiye'de her yıl 2500-3000 yeni pediatrik kanser olgusu beklenmektedir (2). Dünyada çocukluk çağı ölümlerinde kanserler, kazalardan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Ülkemizde ise çocuklarda kansere bağlı ölümler, gelişmekte olan birçok ülkede olduğu gibi enfeksiyonlar, kalp hastalıkları ve kazalardan sonra dördüncü sırada yer almaktadır.

Çocukluk çağının önemli sorunu olan kanserlerin etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber, suçlanan olası risk faktörleri mevcuttur.

Yardımcı fertilizasyon teknolojilerinden sonra doğan çocukların spontan gebeliklere kıyasla; preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve konjenital malformasyonlar gibi daha olumsuz perinatal sonuçlara sahip oldukları iyi bilinmektedir. Ancak yardımcı fertilizasyon teknikleri sonucu doğan çocukların uzun dönem izlemleriyle ilgili çok az sayıda çalışma ve bilgi mevcuttur (3).

Bugün in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisi sonrası doğan bebek sayısı yaklaşık 7 milyona ulaşmıştır. Yardımcı fertilizasyon teknikleri ile doğan bebeklerinin büyük çoğunluğu normal ve sağlıklı olmakla beraber, günümüzde bu bebeklerin sağlık durumlarının birçok açıdan, doğal gebelik bebeklerine göre daha fazla risk altında olduğu düşünülmektedir.

Yardımcı fertilizasyon tekniklerinin, çocuklarda perinatal komplikasyonlar ve konjenital malformasyonlar için risk faktörü olduğu bilinmektedir. In vitro fertilizasyon çoğul gebelik ve olası konjenital malformasyonlar ile ilişkilendirilmiş olup, pediatrik kanser ile arasındaki korelasyon hakkında bilgiler kısıtlıdır (4).

Bu çalışmada çocukluk çağı malignitelerindeki olası risk faktörleri arasında yardımcı üreme tekniklerinin rolünü belirlemeyi, perinatal ve maternal faktörler arasındaki korelasyonu saptamayı amaçladık. Çalışmamızda yardımcı üreme teknikleri ile doğumun çocukluk çağı kanserleri için olası bir predispozan faktör olup olmadığını araştırdık. Bununla birlikte çocukluk çağı kanserlerinin olası etyolojik faktörlerinden olan ileri anne yaşı, çoklu doğum ve/veya abort öyküsü, akraba evliliği varlığı, konjenital anomali eşlik edip etmemesi, gebelikte

sigara maruziyeti, annenin bilinen hastalık varlığı, annenin gebelikte yaşadığı sorunlar veya kullandığı ilaçlar kanser tanısı alan çocuklarda sorgulanarak sağlam çocuklar ile karşılaştırıldı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİ

2.1.1.KANSER TANIMI

Kanser; hücrelerde deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı sonucu hücrelerin kontrolsüz veya anormal şekilde büyümesi ve çoğalmasdır. Komşu yapılara yayılan, onları harap eden, görevlerini engelleyen ve uzak bölgelere yayılarak (metastaz) ölüme yol açan lezyonlardır (5).

2.1.2.EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER

Çocuk ve adölesan çağı kanserleri sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunu olup tüm yaşam boyu görülen kanserlerin %1-2 sini oluşturur. SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) verilerine göre çocukluk çağı (0-14 yaş) ve adölesan çağda (15-19 yaş) kanser insidansı 1975’de 14,2/100.000/yıl iken, 2009 yılında 17,4/100.000/yıl’a artmıştır. Kanserli hasta sayısında artışa rağmen güncel tedavi yaklaşımlarında ve tıbbi uygulamadaki gelişmelerden dolayı kanserli hastaların sağ kalım oranları gün geçtikçe artmaktadır. Buna paralel olarak 20 yaş altındaki bu hastalarda yine aynı yıllar arasında mortalitedeki azalma dikkat çekicidir (sırasıyla 5,2/100.000’den 2,4/100.000’e) (6).

Çocuklarda kanser görülme sıklığı 15 yaş altında milyonda 110-150 arasındadır. Her yıl ülkemizde 150000 civarında erişkin kanser vakası beklenirken, 0-14 yaş grubunda 2500-3000 civarında kanser vakasının görülmesi beklenmektedir (7). Türk Pediatrik Onkoloji Grubunun 2002-2008 verilerine göre çocuklarda en sık görülme yaşı 0-4 yaş olup, erkek/kız oranı 1,31/1’dir. Yedi yıllık izlemde genel yaşam oranları tüm kanserli olgularda % 64,8 bulunmuştur (8).

Ülkemizde çocukluk çağı kanserleri sıklık dağılımı, gelişmiş ülkelerle gelişmekte olan ülkeler arasında olup, gelişmekte olan ülkelerin yapısı görülmektedir. Genel olarak en sık görülen çocukluk çağı kanserleri akut lösemiler olup, ikinci ve üçüncü sırada sırasıyla gelişmekte olan ülkeler kadar olmasa da lenfomalar ve santral sinir sistemi (SSS) tümörleri yer almaktadır. Böbrek tümörleri, nöroblastom, yumuşak doku tümörleri, kemik tümörleri, retinoblastom gelişmiş ülkelere benzer sıklık göstermektedir (9).

En son elde edilen verilere göre, ülkemizdeki çocukluk çağı kanserlerinin sıklığı Tablo 1’te gösterilmiştir (8).

Tablo 1. TPOG/TPHD Pediatrik Kanser Kayıtları: 2009-2012

Tümör tipleri	Sayı	%
Lösemi	2355	29.34
Lenfoma ve retiküloendotelyal neoplazm	1505	18.75
İntrakranial / İntraspinal tümörler	1005	12.52
Sempatik sinir sistem tümörleri	600	7.48
Yumuşak doku sarkomları	588	7.33
Malign kemik tümörleri	523	6.52
Germ hücreli / trofoblastik / diğer gonadal tümörler	460	5.73
Renal tümörler	400	4.98
Karsinoma / diğer malign epitelyal tümörler	231	2.88
Retinoblastom	217	2.70
Hepatik tümörler	116	1.45
Diğer ve spesifik edilmemiş malign tümörler	26	0.32
Toplam	8026	100.0

2.1.3. SINIFLANDIRMA

Çocukluk çağı kanserleri histolojileri, yerleşim yerleri ve tedaviye yanıtları açısından erişkin dönemi kanserlerinden belirgin farklılık gösterirler. Çocukluk çağı kanserlerinin çoğu embriyonel kanserler olup histolojik olarak çok çeşitlidir. Bu nedenle çocukluk kanserlerinde yerleşim yerinden ziyade histolojiye göre sınıflandırma yapılması uygun bulunmuştur (10). Çocukluk çağı kanser sınıflandırılması uluslararası kanser araştırma merkezleri ve uluslararası pediatrik onkoloji topluluğu tarafından, uluslararası çocukluk çağı kanser sınıflaması şeklinde (International Classification of Childhood Cancer (ICCC)) yapılmıştır (Tablo 2) (11).

Uluslararası Çocukluk Çağı Kanserleri Sınıflandırması'na (International Classification of Childhood Cancer, ICCC-3) göre çocukluk çağı kanserleri lösemiler, lenfomalar, santral sinir sistemi tümörleri, nöroblastom ve diğer periferik sinir hücresi tümörleri, retinoblastom, böbrek tümörleri, karaciğer tümörleri, kemik tümörleri, yumuşak doku sarkomları, germ hücreli tümörler, karsinom ve diğer epitelyal tümörler ve diğer tümörler olarak 12 ana grup altında sınıflandırılmıştır (11,12).

Tablo 2. Uluslararası Çocukluk Çağı Kanser Sınıflandırması, 2005

I. Lösemiler, miyeloproliferatif hastalıklar, miyelodisplastik hastalıklar	a. Lenfoid lösemiler. b. Akut miyeloid lösemiler c. Kronik miyeloproliferatif hastalıklar d. Miyelodisplastik sendrom ve diğer miyeloproliferatif hastalıklar e. Spesifiye edilememiş lösemiler
II. Lenfoma ve retiküloendotelial tümörler	a. Hodgkin hastalığı b. Hodgkin dışı lenfomalar c. Burkitt lenfoma d. Çeşitli lenforetiküler tümörler e. Spesifiye edilememiş lenfomalar
III. SSS ve çeşitli intrakraniyal, intraspinal tümörler	a. Ependimom ve koroid pleksus tümörü b. Astrositom c. İntrakraniyal ve intraspinal embriyonel tümörler d. Diğer gliomlar e. Diğer spesifiye edilememiş intrakraniyal ve intraspinal tümörler
IV. Nöroblastom ve diğer periferik sinir hücresi tümörleri	a. Nöroblastom ve ganglionöroblastom b. Diğer periferik sinir hücresi tümörleri
V. Retinoblastom	
VI. Böbrek tümörleri	a. Nefroblastom ve diğer epitel dışı böbrek tümörleri b. Renal karsinom c. Spesifiye edilmemiş malign renal tümörler
VII. Karaciğer tümörleri	a. Hepatoblastom b. Hepatik karsinom c. Spesifiye edilmemiş malign hepatik tümörler
VIII. Malign kemik tümörleri	a. Osteosarkomlar b. Kondrosarkomlar c. Ewing sarkomu ve kemik ile ilgili diğer sarkomlar d. Diğer spesifiye edilmiş malign kemik tümörleri e. Spesifiye edilmemiş malign kemik tümörleri
IX. Yumuşak doku sarkomları	a. Rabdomiyosarkomlar b. Fibrosarkom, periferik sinir kılıfı tümörleri ve diğer fibröz tümörler c. Kaposi sarkomu d. Diğer spesifiye edilmiş yumuşak doku sarkomları e. Spesifiye edilmemiş yumuşak doku sarkomları
X. Germ hücreli, trofoblastik ve gonadal tümörler	a. İntrakraniyal ve intraspinal germ hücreli tümörler b. Malign ekstrakraniyal ve ekstragonadal germ hücreli tümörler c. Malign gonadal germ hücreli tümörler d. Gonadal karsinomlar e. Diğer ve spesifiye edilmemiş malign gonadal tümörler
XI. Karsinom ve diğer malign epitelyal tümörler	a. Adrenokortikal karsinom b. Tiroid karsinomu c. Nazofarinks karsinomu d. Malign melanom e. Deri karsinomu f. Diğer spesifiye edilmemiş karsinomlar
XII. Diğer ve spesifiye edilmemiş malign tümörler	a. Diğer spesifiye edilmiş malign tümörler b. Diğer spesifiye edilmemiş malign tümörler

2.1.4. RİSK FAKTÖRLERİ

Yetişkin kanserlerinin çoğu yaşam süresi boyunca kansere neden olan ajanlara maruz kalma ya da kanserden koruyucu faktörlerin yetersizliği nedeniyle görülmektedir. Çocuklarda bu durum daha az görülür. Bazı nadir görülen genetik sendromlar, konjenital anomaliler, genetik yatkınlık çocukluk çağı kanserlerinin %5'inden sorumludur. Son 40 yılda yapılan çalışmalara rağmen çocukluk çağı kanserlerinin çoğunun nedeni henüz aydınlatılmamıştır (13). Erişkinlerdekinin aksine çocuklarda çevresel maruziyetlere bağlı kanserler çok nadirdir. Tablo 3'de bilinen risk faktörleri özetlenmiştir (14).

Tablo 3.Çocukluk çağı kanserlerinde bilinen risk faktörleri

Kanser Tipi	Risk Faktörü
Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	• İyonize radyasyon; Prenatal X ışınları, terapötik radyoterapi • Irk; Beyaz çocuklarda risk 2 kat fazladır. • Genetik faktörler; Down sendromu, NF-1, Bloom sendromu, ataksi telenjektazi, Langerhans hücreli histiositoz
Akut miyeloid lösemi (AML)	• Kemoterapotikler; Epipodofilotoksinler • Genetik faktörler; Down sendromu, NF-1, ailesel monozomi 7
Beyin tümörleri	• Terapötik iyonize radyasyon • Genetik faktörler; NF-1'de özellikle optik gliom sık görülür, diğer kanser çeşitleride görülür. Tüberoskleroz
Hodgkin Lenfoma (HL)	• Ailesel öykü; Monozigot ikizler ve kardeşlerde risk fazladır • Enfeksiyonlar; Ebstein Barr virüs (EBV) enfeksiyonunda risk artmıştır.
Non Hodgkin Lenfoma (NHL)	• İmmün yetmezlik; Konjenital ve edinsel immün yetmezlikte ve immunsupresif tedavide risk artar. • Enfeksiyonlar; Özellikle EBV enfeksiyonu Burkitt Lenfoma ile ilişkilidir.
Osteosarkom	• İyonize radyasyon • Kemoterapotikler; Alkilleyici ajanlar • Genetik faktörler; Li-Fraumeni sendromu, Herediter Retinoblastom
Ewing sarkom	• Irk; Beyaz ırkta siyah ırktan 9 kat fazladır
Nöroblastom	• Bildirilen risk faktörü yoktur.
Retinoblastom	• Genetik faktörler
Wilms tümörü	• Konjenital anomaliler; Aniridi, Beckwith-Wiedemann Sendromu vb. • Irk; Asya ırkında risk fazladır.
Renal medüller karsinom	• Orak hücreli anemi; Etiyoloji bilinmiyor
Rabdomiyosarkom	• Konjenital anomaliler ve genetik sendromlar; Li-Fraumeni sendromu, NF-1, doğumsal defektler
Hepatoblastom	• Genetik faktörler; Beckwith-Wiedemann Sendromu, hemihipertrofi, Gardner sendromu, adenomatöz polipozis
Malign germ hücreli tümör	• Kriptoorşidizm

Sinyal iletimi, hücre döngü kontrolü, DNA tamiri, hücrel büyüme ve farklılaşma, ürün oluşturma, hücrenin programlanmış ölümü gibi normal hücrel olaylardaki değişiklikler malignite ile sonuçlanabilir. Kanseri gelişiminde iki ana gen sınıfı üzerinde durulmaktadır; onkogenler ve tümör baskılayıcı genler.

Normal hücrel fonksiyonlar için gerekli olan çeşitli proteinleri kodlayan protoonkogenler amplifikasyon, nokta mutasyonu ya da translokasyon yoluyla onkogenlere dönüşebilir. Transkripsiyonu düzenleyen proteini kodlayan N-MYC geni bir protoonkogendir ve bu gen amplifikasyon yolu ile aktifleştğinde onkogene dönüşür ki, bu durum nöroblastom için anlamlı olup amplifikasyon sayısındaki artış kötü prognoz göstergesidir. Sinyal iletiminde önemli olan guanozin trifosfat enzimini aktifleştiren, guanin nükleotid bağlayıcı proteini kodlayan N-RAS protoonkogeninde olan nokta mutasyonu ile AML arasında ilişki vardır. Bir diğer sinyal iletiminde önemi olan transmembran tirozin kinaz enziminin kodlandığı RET protoonkogeninde olan nokta mutasyonu sonucunda da ailesel endokrin kanseri ortaya çıkmaktadır. Protoonkogenin translokasyon yoluyla onkogene dönüşmesiyle olan kanserlere örnekler ise Ewing sarkomu; [t (11;22)], alveolar rabdomyosarkom; [t (2;13) ya da t (1;13)], KML ve ALL; [t (9;22)], Pre-B ALL; [t (1;19)], Burkitt lenfoma; [t(8;14)]'dir (15,16).

Tümör baskılayıcı genlerin düzenlenmesindeki bozukluklar onkogeneze rol oynayan diğer bir mekanizmadır. Bunlar hücre büyümesi ve programlı hücre ölümünü düzenleyen genlerdir. Malign fenotipin oluşması için tümör baskılayıcı genin her iki alelinin de baskılanması gerektiğinden resesif onkogenler olarak da bilinirler. Burada retinoblastom örnek olarak verilebilir. Knudson'a göre erken başlangıçlı ve kalıtsal olan retinoblastomda, olgunlaşmamış retina hücrelerinin büyümesini kontrol eden gen baskılanmıştır ve sonradan oluşan mutasyonla diğer alelin de baskılanmış olması söz konusudur. Knudson'un 'çift darbe' hipotezi olarak bilinen bu durum, bir tümör baskılayıcı gen olan RB geninin biyolojik davranışına dayanmaktadır. Ailesel olgularda, baskılanmış olan bir allel bir ebeveynden aktarılırken hastalığın oluşabilmesi için sağlam olan diğer alelin de sonradan baskılanmış olması gerekmektedir. Sporadik retinoblastom vakalarında ise RB geninin her iki alelininde de sonradan baskılanma söz konusudur (17).

Diğer bir tümör baskılayıcı gen ise normalde hücrede kromozomal hasarı saptayarak tamir olana kadar bölünmesini engelleyen ya da hasar geri dönüşümsüz ise hücreyi programlanmış olarak ölüme götüren p53 genidir. Tümörlerin %50'den fazlasında p53 geninde mutasyon olduğu düşünülmektedir (18). Bu gendeki mutasyon ile ortaya çıkan kanserler

arasında; meme, kolorektal, akciğer, özofagus, mide, over, prostat kansinimleri, gliimler, sarkimler ve lösemiler sayılabilir (15). Tümör baskılayıcı genlerin baskılanması; nokta mutasyonu, yapısal delesyon, konversiyon gibi mekanizmalarla olmaktadır. İnsan tümör baskılayıcı genleri; RB (retinoblastom, osteosarkom), WT1 (Wilms tümör), p53 (Li-Fraumeni sendromu), NF1 (nöral krest tümörleri, çocukluk çağı lösemileri), NF2 (akustik nörofibrom, meningiom), APC (kolon kanseri), BRCA1, BRCA2 (meme kanseri) şeklindedir (17).

Bazı kalıtsal immün yetmezlik ve kromozomal kırık sendromları çocukluk çağı kanserlerinin esas olarak da lösemi ve lenfomaların gelişimi için artmış risk taşır. Nadir görülmeleri nedeniyle hepsi birlikte çocukluk çağı kanserlerinin % 0,1'inden sorumludur. Bunlardan en önemlisi lenforetiküler maliynitelerin gelişimine yol açan ataksi telenjektazidir. Wiskott-Aldrich sendromu, X'e bağılı agamaglobulinemi, yaygın kombine immün yetmezlik, Bloom sendromunda da lenforetiküler malignite riski artmaktadır. Bloom sendromunda diğersolid tümörler için de artmış risk söz konusudur. Çocukluk çağı kanserleri ile ilişkili kalıtsal kemik iliğı yetmezlik sendromlarından en sık görülenler; Fanconi aplastik anemisi, Diamond-Blackfan anemisi ve Schwachman-Diamond sendromudur. Fanconi anemisinde 15 yaşına kadar AML ya da myelodisplazi gelişme riski %5-15'tir (11).

Sayısal kromozomal anormallikler de çocukluk çağı kanserleri riskini arttırmaktadır (Tablo 4) (11,15,16). Down sendromlu hastalarda, lösemi riskinde ilk 5 yılda 50 kat, sonraki 10 yılda ise 10 kat artış olduğı bir çok çalışmada gösterilmiştir (11,19,20). Down sendromlu çocuklarda germ hücreli tümör riskinde de artış olduğı az sayıda vaka olsa da bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Nöroblastom ve Wilms tümörünün ise Down sendromlu çocuklarda hemen hiç görülmemesi 21. kromozomda bazı kanser türlerine karşı koruyucu genlerin bulunma olasılığını akla getirmektedir (19,20).

Tablo 4. Çocukluk Çağı Kanserleri ile İlgili Sayısal Kromozom Anomalileri

Bozukluk	Çocukluk Çağı Kanserleri
Down Sendromu (Trizomi 21)	Lösemi, germ hücreli tümörler
Trizomi 18	Wilms tümörü
Turner Sendromu (45, X)	Nöroblastom, wilms tümörü
Klinefelter Sendromu (47, XXY)	Germ hücreli tümörler, meme kanseri
11p delesyonu ve sporadik aniridi	Wilms tümörü
13q delesyonu	Retinoblastom, sarkimler
Monozomi 5 ve 7	Myelodisplastik sendrom
Noonan Sendromu	Jüvenil miyelomonositik lösemi

Karaciğerde birikime neden olan hemokromatozis, glikojen depo hastalığı tip 1, galaktozemi ve tirozinemi gibi metabolik hastalıklarda hepatoselüler karsinom riski artmıştır (21).

DNA tamir bozukluğu olan Xeroderma pigmentosum hastalığı; derinin bazal ve yassı hücreli karsinom riskini, WAGR, Denys-Drash ve Beckwith-Wiedemann sendromları; Wilms tümörü riskini, Werner sendromu; yumuşak doku sarkomları ve deri kanseri riskini, Rothmund-Thomson sendromu; osteosarkom ve deri kanseri riskini artıran diğer genetik hastalıklardır (22) (23).

2.1.5. PATOGENEZ

Günümüzde yüzyıldan fazla süren araştırmalar neticesinde kanser hücresinin diğer hücrelerden farklı bir DNA'ya sahip olduğu görülmüştür. Bu fark DNA nokta mutasyonu, viral insersiyon, gen amplifikasyonu, delesyon veya yeniden gen düzenlemesi sonucu oluşabilir ve böylece kanser hücresinin büyüme ve gelişmesini farklılaştırır (24).

Yapısal kromozomal farklılıklar: Delesyonlar, mutasyonlar ve translokasyonlar gibi kromozomal anormallikler gamet içinde oluşursa anormallik germlinal hücrelerde ortaya çıktığından, konsepsiyon sonrası gelişen organizmanın her hücresi içinde değişiklik olacaktır. Buna en güzel örnek, çocukluk çağı göz tümörü olan retinoblastomdur. Bu hastalığın kalıtsal formunda sıklıkla aile hikayesi vardır, bilateral olarak ve daha erken yaşta ortaya çıkarken sporadik olan formu tek taraflı ve daha ileri yaşta görülür (25).

Protoonkogenlerin aktivasyonu: Onkogenler, kontrolünü kaybetmiş protein kodlayan genlerdir ve kanser gelişiminin başlangıcında rol oynar. Protoonkogenler hücre büyümesi ve farklılaşmasını düzenleyen proteinleri kodlar onkogene dönüşebilen normal genlerdir. Protoonkogenler çeşitli mekanizmalarla anormal olarak aktive olabilirler. Örneğin lösemi ve lenfomalarda oluşan kromozomal translokasyonlar sonucunda immünglobulin veya T hücre reseptör gen bölümlerinin komşuluğuna gelen bu protoonkogenlerin çalışma düzeni bozulabilir veya protoonkogenlerin DNA dizilerinde oluşan amplifikasyonlar sonucunda aktivasyonları artabilir. Kötü prognozlu nöroblastomlarda görülen MYCN (v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene neuroblastoma derived homolog) amplifikasyonu buna örnektir. Ayrıca protoonkogenlerde oluşan nokta mutasyonlar da aktivasyona yol açarak protein fonksiyonunu değiştirebilir. Akut nonlenfositik lösemide %25-30 oranında görülen N- RAS protoonkogen mutasyonu buna örnektir (24).

Füzyon genlerinin oluşması: Kromozomlar arasında oluşan translokasyonlar veya kromozomun inversiyonu sonucu iki gen bölgesinin füzyonu oluşabilir. Füzyon gen oluşumu, yeni ve potansiyel olarak onkojenik olabilecek bir 'kimerik protein' oluşumuna yol açar. Çocukluk çağı solid tümörlerinde anormal füzyon genleri etyolojide rol oynar. Örneğin, Ewing sarkomdaki t(11;22) gibi tümörün klinik ve histopatolojik özelliklerine ilaveten moleküler özelliklerine göre de kesin tanı almasında ve alt tiplendirmenin yapılmasında önemlidir (26).

Tümör supresör genlerin hasarlanması: Tümör supresör genler protoonkogenlerin aksine hücre büyümesini durdurur. Tümör supresör genlerinin fonksiyonu en iyi çocukluk çağı Retinoblastom çalışmaları sonucunda anlaşılmıştır. Tümör supresör geni olan RB genindeki mutasyonlar veya delesyonlar RB gelişimine yol açar (25).

Gen baskılama: Gen yapısında bozukluk olmadığı halde, alelin sadece anneden ya da babadan gelmiş olması nedeni ile çalışamama durumu vardır. Örneğin; embriyonal rabdomyosarkomlu hastalarda kromozom 11'in her iki alelinde babadan geldiği gösterilmiştir (25,27).

Telomeraz: Telomerler kromozom uçlarında yer alan guaninden zengin tekrar bölgeleridir. DNA'nın stabilitesini korur, translokasyonlar ve füzyon gelişimini engeller. Hücre bölündükçe uç kısımların yenilenmesinde eksiklikler olur ve telomer kısalır. DNA stabilitesi tehlikeye girer ve hücreyi ölüme götürebilir. Ölümsüz hücrelerde ve çeşitli kanser hücrelerinde de telomeraz aktivitesi korunabilmektedir. Daha agresif seyirli nöroblastomlarda telomeraz aktivitesi daha yüksek bulunur (25) (28).

2.1.6. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Çocukluk çağı kanserleri nadir olduğundan belirti ve bulguları benign hastalıkları taklit edebilir. Klasik bulguların yanında açıklanamayan belirti ve bulgulara kanserden şüphelenmek gerekir.

Çocukluk çağı kanserleri erişkin kanserlerine göre daha hızlı geliştiğinden tanı anında daha sık yaygın hastalık ile karşılaşılabılır. Bu nedenle belirti ve bulgular daha çok sistemik olabilir.

Çocukluk çağında sık görülen belirtiler; halsizlik, solukluk, morarma, ateş, sürekli ve açıklanmayan ağrı, baş ağrısı, kulak ağrısı, kusma, kabızlık, konvülziyon, nörolojik problemler, lenfadenopati, abdominal kitle, vücutta şişlik, hematüri, proptozis ve lökokeridir. Ayrıca

hipertansiyon, kilo kaybı, endokrin belirtiler, vena cava superior sendromu, subkutan nodüller, myastenia gravis, heterokromi, kronik ishal, opsoklonus-myoklonus, Horner sendromu, psödomusküler hipertrofi ve cilt tutulumu da görülebilir (22).

Çocukluk çağı kanserlerinde sık görülen belirtileri ve bulgular Tablo 5’te özetlenmiştir (15).

Tablo 5. Çocukluk çağı kanserlerinin sık görülen belirti ve bulguları

Solukluk, morarma, inatçı ateş, pansitopeni
İnatçı ve açıklanamayan ağrı, kemik ağrısı
Nörolojik defisit ile birlikte başağrısı
Sabahları olan başağrısı, kusma, kafaiçi basınçta artma, süregelen ve açıklanamayan
lenfadenopati Karın içi kitle
Vücudun herhangi bir yerinde kitle, şişlik, propitozis, beyaz pupiller refle
Hematüri, kabızlık

2.1.7. TANI VE AYIRICI TANI

Çocukluk çağı kanserlerine tanı koymak başlangıç bulguları diğer hastalıklarla karışabileceğinden zordur. Ayrıntılı öykü ve tam sistemik muayene onkolojik hastalıkların tanısında ilk ve en önemli basamaktır (29).

Çocukluk çağı kanserlerinde prognozu genel olarak tümörün tipi, tanı anındaki hastalığın yaygınlığı, tedaviye cevap oranları etkiler. Erken tanı konulması ve tedavinin başlanması hastalarda sağkalım oranlarını artırmaktadır (30).

Malign hastalıklardan şüphelenildiğinde hastanın yakınması, yaşı, cinsiyeti, kitlenin lokalizasyonuna göre bir ön tanı konulur. Tam kan sayımı, periferik yayma, biyokimya, idrar tetkiki, koagülasyon parametreleri, kemik iliği aspirasyonu, kemik iliği biyopsisi, lomber ponksiyon, tümör belirteçleri, kitleden biyopsi tanı koymada yardımcıdır (31).

Yeni teknolojik görüntüleme yöntemleri ve mevcut görüntüleme yöntemlerinin iyileştirilmesi, radyolojinin pediatrik kanserlerin tanı ve yönetimindeki rolünü arttırmıştır.

Konvansiyonel radyografi, kontrastlı floroskopi, anjiyografi, nükleer tarama yöntemleri, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, girişimsel radyoloji yöntemleri (mikrokaterler, dijital floroskopi) çocukluk çağı kanserlerinin tanı ve tedavisinde kullanılabilecek başlıca radyolojik yöntemlerdir

Hastalarda metastatik hastalık taramasında yukarıda da bahsedilen araştırmalara ek olarak; gallium sintigrafisi, pozitron emisyon tomografi (PET-BT), metaiodobenzilguanidin (MİBG) gibi nükleer tarama tetkikleri hastalığın tanısını ve yaygınlığını saptamada kullanılır (31).

2.1.8. TEDAVİ

Kanser tedavisi kanserin tipine, evresine ve yayılım yerlerine göre değişir. Antikanser tedavide dört seçenek vardır. Kemoterapi (KT), radyoterapi (RT), cerrahi ve kemik iliği naklidir (KİT) (13).

Çocukluk çağı lösemilerinin tedavisinde kemoterapinin 60 yılı aşkın süredir uygulanmasından bu yana, çocukluk çağı kanserlerinin prognozu dramatik olarak iyileşmiştir. Kemoterapi öncesi dönemde bir dereceye kadar ölümcül olan bu hastalık gruplarında beş yıllık sağkalım oranı, 2002-2008 yılları arasında tanı alan tüm çocukluk çağı kanserlerinde %83'tür (32). Sağkalımdaki bu çarpıcı gelişme, daha önce primer tümör için sadece cerrahi veya radyoterapiye dayanan tedavi rejimlerine antikanser ilaçların eklenmesinin doğrudan sonucudur. Sistemik (metastatik) hastalığı ortadan kaldırmak için verilen kemoterapi ile lokal hastalığı kontrol etmek için cerrahi ve radyoterapiyi birleştiren multimodal yaklaşım, çocukluk çağı kanserlerinin çoğunda standart yaklaşım haline gelmiştir.

Kanser tedavisinde antikanser ilaçlar kritik bir rol oynamaktadır. Cerrahi veya radyoterapiye kanser ilaçlarının eklenmesiyle iyileşmenin sağlanabileceği ilk olarak Wilms tümörü gibi kemoterapiye duyarlı çocukluk çağı kanserlerinde gösterilmiştir. Antimikrobiyal ve antikanser kemoterapi dışında, yaygın ilaç sınıfları (örn. antihipertansifler) altta yatan hastalığı iyileştirmekten çok hastalığın neden olduğu semptomları kontrol etmek amacıyla kullanılırlar. Kanseri iyileştirme modeli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde başarılı olan modele dayanır. Bu model kanser hücreleriyle normal konak hücreleri arasındaki farklılıklardan yararlanmayı ve vücuttaki kanser hücrelerini öldürmeyi veya yok etmeyi amaçlar. Bu 'öldürme modeli' (33); antikanser ilaç keşfi, ilaç geliştirme ve antikanser ilaçları içeren tedavi rejimlerinin tasarlanması konusundaki yaklaşımımız üzerinde derin etkiler yapmıştır.

Antikanser ilaç keşfinde esas strateji, tedaviye aday ilaçların tümör hücrelerindeki çoğalmayı durdurucu veya kanser hücrelerini öldürücü etkilerini değerlendirmektir (34). Aday ilaçların kesin etki mekanizması ilacın tedavide kullanımı için kritik önemde değildir. Birçok

ajan için (örn., doksorubisin) etki mekanizması, ilaçlar yaygın klinik kullanıma geçmedikçe tanımlanmamıştır.

Çocukluk çağı kanserlerinin çoğunda geleneksel öncü tedavi rejimleri, tipik olarak önemli toksik etkiler oluşturmalarına rağmen MTD (maksimum tolere edilen doz) yoğunluğunda uygulanan çoklu antikanser ilaçlardan oluşur. Hematolojik toksisiteyi hafifletmek için hematopoetik büyüme faktörleri ve kemik iliği veya kök hücre verilmesi gibi antikanser ilaç toksisitesini kurtarmaya veya atlatmaya yönelik yöntemler, daha yüksek dozlarda antikanser ilaç uygulanmasını sağlamak için tedavi rejimlerine dahil edilmiştir.

Kanser kemoterapisinin güncel kullanımındaki temel ilkeler tüm kanser hücrelerini yok ederek hastaların iyileştirilmesi amacına ve ALL, Burkitt lenfoma, Wilms tümörü gibi ilaca duyarlı çocuk kanserlerindeki erken klinik çalışmalardaki ampirik gözlemlere dayanmaktadır. Bu ilkeler çoklu ilaç kombinasyonlarının kullanımını (örn., kombinasyon kemoterapisi), klinik olarak belirgin metastatik hastalığın gelişmesinden önce kemoterapi uygulanmasını (örn., adjuvan kemoterapi) ve ilaçların tolere edilen en yüksek dozlarda uygulamasını (örn., doz yoğunluğu) içerir.

Pediyatrik onkoloğun primer görevi çocuklarda kompleks kemoterapi rejimlerini multimodal tedavi ortamında (örn., cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi) koordine etmektir. Bu rejimlerde kullanılan antikanser ilaçlar dar bir terapötik indekse sahiptir ve terapötik dozlarda öngörülebilir önemli hatta hayatı tehdit eden toksik etkileri nedeniyle dikkatli kullanımı gerekir (35). Bununla birlikte toksik etkileri hafifletmek için uygulanan önemli doz azaltımları veya gecikmeler terapötik etkiyi zayıflatabilir ve hastada çocukluk çağı kanserlerinin çoğunda uniform olarak ölümcül bir olay olan hastalık rekürensisi riski artar. Bu nedenle tedaviden kaynaklanan toksik etkilerin riskiyle, yetersiz tedaviden kaynaklanan tümör nüksü riski dikkatle dengelenmelidir. Ne yazık ki, birçok ajan için terapötik ilaç monitörizasyonu mümkün olmadığından, bu dengeyi sağlamak için gereken kemoterapi dozu ve takvimindeki önemli düzenlemeler ampirik olarak yapılmalıdır.

İlaçların etkin ve güvenli kullanımını sağlamak için pediyatrik onkoloğun etki mekanizması, farmakokinetik ve farmakogenetik özellikleri, toksisite spektrumu, potansiyel ilaç etkileşimleri ve ilaç direnç mekanizmaları da dahil olmak üzere, bu ajanların klinik farmakolojisi hakkında derin bir bilgisi olmalıdır (22).

Kemoterapi dışında radyoterapi ve cerrahi girişim gibi seçenekler kanser hücrelerinin lokal kontrolü için kullanılmaktadır. Pediatrik hastalarda RT'nin uygulandığı organlarda fonksiyon kaybı gibi istenmeyen etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (13).

2.2. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

Spontan bebek sahibi olamayan aileler, çocuk sahibi olabilmek için son yıllarda hızla gelişen yardımcı üreme tekniklerine başvurumaktadırlar. Yardımcı üreme tekniklerinden olan in vitro fertilizasyon (IVF) ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gebelik elde edemeyen çiftler için son bir umuttur. Günümüzde de infertilite tedavisi oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. İlk IVF bebeği Lousia Brown'nun doğumundan bu yana geçen 30 yıllık süreçte yardımcı üreme tekniklerinde ciddi ilerlemeler görülmüştür.

Yardımcı üreme teknolojisi, overden oositlerin elde edilmesini sağlayan tüm teknikleri içermektedir. Bu yöntemlerden ilk geliştirilen IVF'dir ancak gün geçtikçe teknolojik yöntemler de sayıca artmaktadır (36).

Üreme tıbbındaki teknikler hızla gelişmiş ve gelişim süreci içinde bir çok yardımcı üreme tekniği tanımlanmış ve uygulanmaya başlanmıştır. Bu teknikler;

- IVF-ET (In Vitro Fertilization- Embriyo Transfer); oosit ekstraksiyonu, laboratuvar da fertilizasyon, embriyoların rahim içine transservikal transferi
- GIFT (Gamet Intrafallopian Transfer); oosit ve spermin fallop tüpüne yerleştirilmesi
- ZIFT (Zygote Intrafallopian Transfer); döllenmiş oositlerin fallop tüpüne yerleştirilmesi
- TET (Tubal Embriyo Transfer); fallop tüpüne bölünmüş embriyoların yerleştirilmesi
- PZD (Partial Zona Dissection)
- SUZI (Subzonal Insemination)
- ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection)'dir.

IVF yönteminde, uyarılan overlerden olgun oositler sonografi kılavuzluğunda transvajinal olarak toplanır. Fertilizasyonu başlatmak için sperm ve oositler, in vitro olarak birleştirilir. Başarılı olunursa, canlı embriyolar sonografi kılavuzluğunda transservikal olarak endometrial kaviteye transfer edilir.

GIFT, ZIFT, TET gibi gamet veya embriyonun tubaya transferinin yapıldığı yöntemlerin invaziv olması ve uygulama zorluğu nedeniyle kullanımı terk edilmiştir. Oositin mikromanipülasyonu temeline dayanan PZD, SUZİ ve ICSI tekniklerinden PZD ve SUZİ artık kullanılmamaktadır. ICSI tek bir spermatozoa'nın direkt olarak yumurtan sitoplazmasına ince bir cam iğne ile enjekte edilmesidir. ICSI, daha önce kullanılan subzonal sperm enjeksiyonu ya da zona manipülasyonu ile gerçekleştirilen diğer tekniklerin temelde yerini almıştır. Günümüzde bu yöntem şiddetli erkek faktörlü infertilite olgularında, önceki IVF uygulamalarında bir veya iki kez total dölleme defekti ile karşılaşılana veya klasik IVF ile fertilizasyon oranlarının düşük olduğu ve de spermin ciddi fertilizasyon defekti taşıdığı olgularda kullanılmaktadır.

ICSI'nin mikromanipulasyon tekniği süresince, oositi çevreleyen kumulus hücreleri enzimatik olarak parçalanır ve tek bir sperm, zona pellusida ve oosit hücre membranından doğrudan oositin içine enjekte edilir. ICSI'de gebelik oranları, infertilitenin diğer nedenleri için yapılan IVF'dekilerle karşılaştırılabilir düzeydedir. ICSI, azospermik erkeklerle olan fertilizasyonda gebe kalma olasılığını sağlar. Bu olgularda sperm, testisler veya epididimlerden mekanik olarak ekstrakte edilir.

Günümüzde en fazla kullanılan yardımcı üreme teknikleri IVF-ET ve ICSI'dir. Yardımcı üreme tekniklerinde implantasyon şansı, eğer 3 ya da daha fazla zigot transfer edilirse genel olarak %30 civarındadır (37). Şu an preimplantasyon genetik tanı işleminin kullanıma girmesi ile genetik olarak anormal embriyoların tanısı konulabilmekte fakat bu işlemle embriyoya önemli derecede manipulasyonlar yapılmaktadır (38).

2.2.1. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİYLE OLAN GEBELİKTEKİ RİSKLER

Yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebelik, doğal yollar ile elde edilen gebeliklere göre daha fazla riske sahiptir. Hem oositler hem de sperm hücreleri özellikle normal gametogenez sırasında normal olarak epigenetik yeniden programlamaya maruz kaldıklarından, değişmiş epigenotiplere yol açan çevresel değişikliklere karşı özellikle hassastır (39).

YÜT ile olan gebeliklerde özellikle çoğul gebelik riskinin artması aynı zamanda çoğul gebeliğe bağlı preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı riskini beraberinde getirmektedir (40). YÜT uygulanan hastaların ortalama yaşları doğal yolla elde edilen gebeliklere göre ortalama 5

yaş daha büyüktür. İleri yaşta gebelik istemi ve çocuk tedavisindeki gelişmeler ile ileri yaşta IVF'a olan talep daha da artmıştır ama bu beraberinde bazı olumsuzlukları getirmektedir (41). 35 yaş üstü gebeliklerde, IVF gebelikler ile doğal gebelikler karşılaştırıldığında, IVF gebeliklerde sezaryen ile doğum riski ve preterm doğum riski daha yüksek oranda ve ortalama doğum ağırlığı daha düşük olarak bildirilmiştir (42). Bu da yardımcı üreme tekniklerinden bağımsız olarak bu hasta grubunun sahip olduğu bazı özellikler nedeniyle daha yüksek riskli olmasını açıklayabilir.

Ebeveynlerden özellikle de annenin subfertil durumu, hiçbir tedavi almadan oluşan doğal gebeliklerinde bile gebelik sürecinde ve doğumda birçok risk içermektedir (43). YÜT'lerindeki teknik işlemler ve tedavi modaliteleri YÜT ile doğan çocuklardaki artmış riski açıklayabilir. Bu riskler ovulasyonun dışarıdan hormonlarla tetiklenmesi, oosit bütünlüğündeki değişiklikler, folikül içi hormonal değişiklikler, sperm ve embriyonun in vitro ortama maruz kalması ile ilişkilidir. YÜT'nin 30 yılı aşkın yaygın kullanımına rağmen YÜT'leri ile doğan çocuklarla ilgili çalışmaların çoğu neonatal ve küçük çocuklar üzerindeki etkilerle ilgilidir. Ancak çocukları erken ergenlik yaşına kadar izleyen çok az çalışma mevcuttur.

2.2.2. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ VE GENOMİK İMPRİNTİNG BOZUKLUKLARI

Genomik imprinting; nükleik asit sekansında bir değişiklik olmadan spesifik genlerin değiştirilmiş aktivite durumlarını kaydetmek, işaretlemek veya sürdürmek için kromozomal bölgelerin yapısal adaptasyonunun yapıldığı epigenetik bir işlemdir. DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları, insanlar dahil memelilerde genetik imprinting için iki ana mekanizmadır.

Gen imprintingi, germ hücre çoğalması, göçü ve gelişmesi sırasında ortaya çıkan ve döllenmeden sonra değiştirilen dinamik bir işlemdir. Imprinting işaretleri döllenmeden sonra korunur ve insanlar da dahil olmak üzere canlıların tüm ömrü boyunca her hücre bölünmesi sırasında çoğalır (44).

Germ hücreleri embriyonik yaşamdaki gelişmeleri sırasında imprinting izlerini silme yeteneğine sahiptir. Imprinting izlerinin silinmesinden sonra, farklılaşan germ hücreleri cinsiyetlerine göre de novo imprinting izlerini yeniden oluşturur. Yeniden yapılanma süreci her iki cinsiyetin germ çizgisinde geç fetal aşamalarda başlar ve doğumdan sonra da devam eder (45).

Dişi üreme hücrelerinde (oositler), imprintingın yeniden oluşturulması, büyümeleri sırasında meydana gelir ve dişinin üreme ömrü boyunca her bir yumurtlama döngüsünde yumurtlama gerçekleşinceye kadar tamamlanmaz (46,47). Dişi germ hücrelerinin aksine, erkek germ hücreleri, yuvarlak spermatid evresi ile daha önce gametogenez sürecinde, önceki imprinting işaretlerinin yeniden oluşturulmasına maruz kalır (48).

Genelde oosit büyümesinin uyarılmasını ve oositlerin yumurtalıktan doğrudan alınmasını içeren yardımcı üreme teknolojisi, oositlerin imprinting işlemini teorik olarak bozabilir, çünkü oositler böylece yumurtlama işleminden hemen önce veya sonra, remetilasyon işlemini tamamlayamazlar. Oositlerden farklı olarak, sperm imprinting sürecini daha erken gelişimlerinde tamamlar; bu nedenle, YÜT'nin spermde imprinting kusuruna yol açması pek olası değildir (49,50).

Yardımcı üreme teknolojisi, gamet üretiminin uyarılmasından embriyoların ex vivo kültürüne kadar birçok manipülasyonu içerir. Bu manipülasyonlar arasında; hipofiz fonksiyonunu düzenleyerek aşırı oosit üretimi için over indüklemek, oositlerin in vitro olgunlaşması, olgunlaşmamış sperm kullanımı, in vitro doğrudan enjeksiyonlu ICSI kullanımı, uterusu geri transfer edilmeden önce embriyolar ve gametlerin dondurulması bulunur. YÜT bu aşamalardan herhangi birindeki normal imprinting sürecini değiştirebilir (44).

İnsan genlerinin yaklaşık %1'inin imprints olduğu düşünülmektedir. Tipik olarak paternal olarak eksprese edilen genler büyümeyi desteklerken maternal olarak ifade edilen genler büyümeyi baskılamaktadır. Bu kökene özgü ifadenin sinyali, diziden ziyade DNA'nın yapısını değiştirerek metilasyon ve histon modifikasyonu biçimindeki bir epigenetik değişimdir. Her jenerasyonda, imprinting sinyali silinir ve gametogenez sırasında yeniden kurulur. Bazı mekanizmalar imprinting hatalarına yol açabilir, bunlardan bazıları tanınmış sendromlara neden olur (51). YÜT sonrası doğan çocuklarda beklenmedik şekilde artmış imprinting bozukluk oranları bildirilmiştir.

2.2.3. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ VE KONJENİTAL ANOMALİ

YÜT ile doğan çocuklarda konjenital malformasyon oranının artması ile ilgili endişeler her zaman olmuştur. IVF'te sperm ve yumurtalar normal ortamlarından uzaklaştırılır ve değişen hormonlara, işleme ve kültür ortamlarına maruz kalır. ICSI gibi yeni teknikler ve preimplantasyon genetik tanısı (PGD) daha da invaziv olup, potansiyel olarak gelişmekte olan embriyoyu daha büyük bir malformasyon riski altında bırakmaktadır. (51)

Spontan gebe kalanlara göre YÜT'le gebe kalanların daha yüksek doğumsal malformasyon riski taşıdığını gösteren çalışmalar artmaktadır. İngiltere ve Avusturalya'da yapılan çalışmalarda YÜT ile doğan bebeklerde düşük doğum ağırlığı ve prematürite riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (52-55). En iyi kanıtlanmış YÜT riski çoklu doğumdur. Çoklu doğumlarda erken doğum, daha düşük doğum ağırlığı ve konjenital malformasyona sahip olma ihtimali daha fazladır. Günümüzde tek embriyo transferi ile bu risk düşmüş olsa da spontan gebelikte doğan bebeklere göre YÜT ile doğan bebekler daha fazla mortalite ve morbiditeye sahiptir (53-56). Sistematik bir derlemede YÜT ile olan tekil doğumlarda preterm doğum (<32 hafta) açısından relatif risk bulunmuştur (53).

YÜT ile olan gebeliklerde konjenital anomaliye neden olan mekanizmalar üç başlık altında incelenebilir.

- Nokta Mutasyon

Çok nadir vakalarda ebeveynlerde infertiliteye neden olan mutasyon, bebeklerde de konjenital anomali sebebi olarak bulunmuştur. İdiopatik hipogonadotropik hipogonadizimli subfertil bir anneden ovulasyon indüksiyonu ile doğan bir bebekte anoftalmi, bir bebekte de unilateral mikroftalmi saptanmış. Bu anne ve her iki bebeğinde infertilite sebebi olarak görülen aynı SOX2 mutasyonu saptanmıştır (57).

- Kromozomal Bozukluklar

Kromozomal bozukluklar YÜT sonucu oluşan malformasyonun nadir nedenleri arasındadır. Bir çalışmada %4,6 infertil oligospermik ve %13,7 aspermik erkekte eş zamanlı Y kromozomunun uzun kolunda delesyon şeklinde kromozomal bozukluk bulunmuştur (58). Başka bir çalışmada ise azospermik hastalarda karyotip anormalliği saptanmış, bunların da %80'inde Klinefelter sendromu bulunmuştur (59). IVF ile embriyo kriyoprezervasyonu yapılan kişilerde trizomi 21 ile birlikte olağan dışı bir karyotip bildirilmiştir. Aynı çalışmada, bir hücre hattının bir Robertsonian translokasyonunun bir parçası olarak bir kromozom 21 kopyası içerdiği ve diğer hücre soyunun bir halka kromozomu içerdiği bir mozaik tarif edilmiştir (60). Bettio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise YÜT ile oluşan gebelikler sonucu ve subfertil çiftlerde oluşan spontan gebelikler sonucunda oluşan düşük materyallerinde anormal karyotip oranı sırasıyla: %63,2 ve %71 olarak bulunmuştur (61).

- Epigenetik Anormallikler

Epigenetik anormallikler, DNA dizisinde değişiklik olmaksızın, çevresel veya farmakolojik etki ile genetik ekspresyonun etkilenmesi durumudur. Diğer bir deyişle, genomik mekanizmalar dışında gen ekspresyonunda sabit değişiklikler olması ve bunların kalıcı fenotipik etki oluşturmasıdır (62). Epigenetik anormallikler, DNA sekanslarının etkilenmediği DNA'nın fonksiyonel modifikasyonudur. Epigenetik faktörler, bu modifikasyon etkisini, gen ekspresyonunu doğrudan etkileyip hücre fonksiyonunu değiştirerek yapar (63).

IVF ve artmış konjenital anomaliler arasında bağlantı son yıllarda sıkça tartışılmaktadır. Yakın zamanda yapılan çok sayıda alışma IVF ile doğan bebeklerde genel ve özellikle kardiyak konjenital anomali riskinin artmış olduğunu göstermektedir. 2005 yılında Olson ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif kohort çalışmasında spontan gebelik sonucu doğan yenidoğanlara kıyasla YÜT ile doğan bebeklerdeki majör ve minör konjenital anomalilerin anlamlı oranda yüksek olduğu görölmüştür (64). Ayrıca YÜT ile doğan yenidoğanlarda kardiyovasküler anomaliler ek olarak kas iskelet sistemi anomalileri ve Prader Willi sendromu, Angelman Sendromu gibi sendromik bozuklukların da daha sık göröldüğü bildirilmiştir (64).

2012 yılında Wen ve arkadaşlarının YÜT ile doğan çocuklarda konjenital anomali sıklığını inceledikleri meta analiz çalışmasında 56 çalışmanın 46'sında IVF ve/veya ICSI ile doğan çocuklarda konjenital anomali önemli ölçüde artmış olarak saptamıştır (RR=1.37, 95% CI 1.26–1.48) (65). 2016'da yapılan bir çalışmada YÜT ile doğan 2414 bebek alınmış ve 90'ında (%3,8) major konjenital anomaliler, 11'inde ise (%0,5) minör konjenital anomaliler saptanmıştır. Bunların arasında en sık görölen majör konjenital anomaliler ise kardiyovasküler (%1,1), genitoüriner (%0,9) ve gastrointestinal (%0,4) sistemleri tutan anomaliler şeklinde raporlanmıştır (66).

YÜT'ün sadece belirli tipte malformasyonlara eğilim yaratması olasıdır. İlk olarak Avustralya'da yapılan bir çalışma kardiyak ve nöral tüp defektleri ile bir bağlantı olduğunu iddia etmiştir (67). İsveç'te IVF sonrası yapılan erken dönem çalışması nöral tüp defekti, omfalesele ve özefagus atrezisinin arttığını göstermiştir (68). ICSI sonrası hipospadias için artmış risk olduğu gösterilmiş. YÜT'de artmış hipospadias için potansiyel bir açıklama, spermatogenezi olumsuz etkileyen kalıtsal düşük testosterondur (69). Yine bu popölasyonda nöral tüp defekti, koanal atrezi ve sindirim sistemi atrezisi riskinde artış bulunmuştur (51).

IVF sonrası doğan çocuklarda serebral palsi oranının arttığına dair yapılan birkaç çalışma mevcuttur. Bu durum da çoklu doğum ve erken doğum riskindeki artışa bağlanmıştır (70) (71).

YÜT ile doğanlarla spontan gebelikte doğanların nörogelişimsel sonuçlarının incelendiği kapsamlı bir derlemede, infantlarda fark bulunamamıştır. Ancak çalışma sayısı oldukça az olmakla birlikte süt çocuklarında YÜT grubunda normal bilişsel, davranışsal, emosyonel ve psikomotor gelişim bulunmuştur. Okul çağında ve adölesanlarda yapılan az sayıda çalışmada her iki grubun nörogelişimsel incelemesi benzer bulunmuştur (72).

2.3. KANSER VE YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

Yardımcı üreme teknikleri, insan infertilitesinde rutin bir tedavi haline gelmiş olmasına rağmen YÜT ile doğan yenidoğanlardaki perinatal, natal ve postnatal sorunların nedeni tam olarak açığa çıkarılamamıştır. Yardımcı üreme tekniğinde, doğal gebeliğe göre oosit ve embriyo gelişimi dramatik olarak değişmektedir (64).

IVF ve ICSI’da oositler in vivo olarak gonadotropinlerle ovaryan stimülasyondan sonra olgunlaşır. Çok sayıda fare çalışmasında süperovulasyonun; indüklenmiş oosit kalitesiyle, gecikmiş embriyonal ve fetal gelişim ile, post zigotik genomun bozukluğuyla, oositte, embriyoda, fetusta, plasentada oluşan farklı DNA metilasyon ve ekspresyonu ile ilgili olduğu bulunmuştur. Aynı etki insan embriyolarında da oluşmaktadır. YÜT ile doğanlarda genetik ve epigenetik sonuçları belirlemek adına yapılan çalışma oldukça azdır (73).

Epigenetik etkilenmenin YÜT’ün hangi aşamasında meydana geldiği net değildir ancak indüklenme ve ekzojen gonadotropin kullanımının epimutasyon insidansını artırdığı bildirilmiştir (74).

Epigenetik mekanizmaların imprinting bozukluklarının bir parçası olduğu ve insan karsinogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (75). Yardımcı üreme teknikleri sonucu doğan popülasyonda saptanan imprinting bozukluklarından epigenetik defektlerin sorumlu olabileceği düşünülmüştür (76-78).

Yardımcı üreme teknikleri sonucu doğan bireylerin normal popülasyona göre kanser riskinin daha yüksek olduğu fikri öne sürülmüştür (79,80). Bu fikir, yardımcı üreme teknikleriyle insan embriyolarında, kordon kanında ve plasentalarda meydana gelen değişmiş epigenetik paternin keşfiyle desteklenmiştir (37,81-83).

Neredeyse 20 yıl önce YÜT ile doğan çocuklarda kanser gelişimi konusuna dikkat çeken çalışmalar olmasına ve son on yılda konu ile ilgili daha kapsamlı araştırmaların yapılmasına karşın, çocukluk çağı kanserlerinin bazı özellikleri nedeniyle bu konuda tartışmalar devam etmektedir (84,85).

Çocukluk çağı kanserleri, kendilerini erişkin kanserlerinden farklı kılan bir dizi ortak özelliğe sahiptir. Çocuklarda kanser erişkinlere kıyasla çok daha nadir olup, tüm kanserlerin %0,5'i 15 yaşından küçük çocuklarda görülmektedir. Hastalığın nadirliği nedeni ile çalışmaların sınırlı istatistiksel güce sahip olması, çocukluk çağı kanserlerinin etiyolojik faktörleri hakkında az şey bilinmesine karşın doğumdan sonra çevresel faktörlere maruziyet, erişkin kanserlerindeki göre daha az belirleyici rol oynamaktadır. Erişkinlerde sıklıkla karsinomlar gözlenirken, özellikle erken çocuklukta, embriyonik tümörler çoğunluktadır. Tipik olarak çocukluk çağı tümörleri, olgunlaşmanın farklı evrelerinde durmuş embriyonal dokuları anımsatmaktadır (retinoblastom, hepatoblastom, nefroblastom) (14).

Doğurganlık tedavileri sonucu doğan çocukta yaşam boyunca olası komplikasyonlar kanser gelişim riski ile birlikte incelenmiştir. Bu ilişkiyle ilgili çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Spontan gebeliklerde mevcut olan doğal seleksiyon, kesilmiş gen regülasyonu ve tümör baskılanmasının ortadan kalkması, embriyoları doğum kusurları ve neoplazmaları içeren anormallikler için daha yüksek risk altında bırakmaktadır (86,87). YÜT veya infertilitenin kendisiyle ilişkili olan epigenetik değişiklikler, imprinting bozuklukları, değiştirilmiş gen dizilimleri ve metilasyon seviyeleri gelecekteki neoplazm gelişme riskini etkileyebilir (88-90). Son olarak, ekzojen hormon uygulaması, kritik büyüme ve farklılaşma periyodu boyunca fetusu etkileyebilir, böylece yaşamın ilerleyen dönemlerinde endokrin ilişkili kanser riskini artırabilir (91).

Genomik imprintingın iki önemli düzenleyicisi, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonudur ki bunlar insan gametlerinde fertilizasyondan önce olmaktadır. Örnek olarak retinoblastomda tümörögenesis, kromozom 13 üzerinde her iki allelde (çift vuruş hipotezi), tümör baskılayıcı gen RB1'in, genellikle mutasyon veya delesyon ile inaktivasyonu sonucu meydana gelir. Retinoblastomun epigenetik nedenlerini içeren çalışmalar, özellikle sporadik olgularda RB1 geninin hipermetilasyonunun, RB1 aktivitesini azaltarak tümör gelişiminde rol alabildiğini göstermiştir (92-94).

Yardımcı üreme tekniklerinin uygulaması esnasında kullanılan ilaçlar, kültür ortamı ve YÜT uygulama yöntemlerinin insan DNA'sında epigenetik modifikasyonlara neden olması ve

genomik imprinting ifadelerini değiştirmesi sebebiyle çocukluk çağı kanserleri ile ilişkili olabilmektedir (Tablo 6) (95-97).

Tablo 6.Yardımcı Üreme Tekniklerinin Çocuklarda Kanser Riskini Arttırmasına Neden Olabilecek Direkt ya da İndirekt Etkileri

• Ovulasyonu uyarıcı ajanların kullanılması (insan menopozal gonadotropin, rekombinant follikül stimüle edici hormon, insan koryonik gonadotropin, rekombinant insan koryonik gonadotropin)
• İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu uygulaması
• Gametlere in vitro müdahale ediliyor olması
• Kullanılan kültür ortamları
• Embriyoların ve gametlerin dondurulması
• Blastosist veya genişletilmiş embriyo kültürü
• Embriyolara yardımla tomurcuklanma, traşlama uygulanması
• İmplantasyon öncesi genetik tanı
• Oositlerin in vitro maturasyonu
• Over dokusunun kriyo yöntemiyle saklanması

İnfertilite tedavisi, klomifen sitrat, folikül uyarıcı hormon, luteinize edici hormon, insan koryonik gonadotropin, gonadotropin salgılayan hormon agonistleri veya antagonistleri ve progesteron gibi ilaçların kullanımını içerir. İnfertilite tedavisi için kullanılan ilaçlar ile tedavi sırasında olgunlaşan oositler ve daha sonra embriyo, yukarıda belirtilen ilaçlara in vivo olarak maruz bırakılır. Ek olarak, YÜT sırasında gamet ve embriyo, in vitro fertilizasyon ve in vitro kültüre maruz bırakılır. Bu maruziyetler oosit olgunlaşması, implantasyon öncesi ve erken postplantasyon gibi hassas dönemlerde meydana gelir ve bu işlemlerin gelecekteki sağlık üzerinde etkili olabilmektedir (86,98).

YÜT'den sonra doğan çocuklarda Angelman sendromu, Beckwith-Wiedemann sendromu ve Russell-Silver sendromu gibi imprinting bozuklukları görölme sıklığının artmış olduğu bildirilmiştir (99) ve epigenomdaki değişikliklerin kanserin gelişimine neden olabileceği öne sürölmüştür (100). Örneğin, Beckwith-Wiedemann sendromu, diğer anormalliklerin yanı sıra Wilms tümörü, hepatoblastom, nöroblastom ve rabdomyosarkom gibi embriyonal tümörler ile karakterizedir (101).

Doğurganlık tedavisi sonucu doğan çocuklar ile kanser arasında bulunan ilişkinin, yardımcı üremede kullanılan teknikler ve/veya ilaçlardan ziyade, ebeveynlik yaşı ya da ebeveynin infertilitesi gibi çocukluk çağı kanseri ile ilişkili diğer faktörler aracılığı ile meydana gelebileceği de düşünülmelidir (102). Örneğin, infertil erkeklerin daha yüksek kromozomal sapma riski taşıdığı gösterilmiştir (103) ve aynı Danimarkalı araştırmacılar tarafından yapılan bir kohort çalışmasında doğurganlık sorunu olan annelerin YÜT'den bağımsız olarak çocuklarının çocukluk ve ergenlik çağı kanser risklerinin arttığı tespit edilmiştir (104).

Hargreave ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları çalışmada fertilite tedavisi alan infertil annelerden doğan çocuklar ile fertilite tedavisi almayan infertil annelerden doğan çocukları karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada anneleri fertilite tedavisi için hormon aldıktan sonra doğan çocuklarda ve ergenlerde genel kanser için yüksek risk saptamamışlardır ancak progesteronun maternal kullanımının, çocuklarında akut lenfositik lösemi ve sempatik sinir sistemi tümörleriyle ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Kontrol grubunun doğurganlık tedavisi almayan infertil annelerden doğan çocuklardan oluşması bakımından önemli bir çalışmadır. Bununla birlikte, yazarlar tarafından tartışıldığı gibi bazı analizler için mevcut vakaların sayısı sınırlıdır; bu da kesin olmayan risk tahminlerine neden olmuştur ve çalışmacılar maternal progesteron kullanımı ile çocukluk çağı kanseri arasındaki olası bir ilişkiyi doğrulamak için ek çalışmaların yapılması gerektiğini belirtmiştir (105).

1980'lerin ve 1990'ların başında yayınlanan ilk üç çalışma, YÜT veya hormonal tedaviden sonra doğan çocuklarda artmış kanser riskini öne sürdüğü için (84,106,107) sonraki çalışmalar doğurganlık tedavisi ve çocukluk kanseri arasındaki ilişki üzerine yoğunlaşmıştır. 2005 yılında yayınlanan meta analiz (108) fertilite tedavisi sonucunda doğan çocuklarda kanser riskinde bir artış bulamamıştır. Çalışmaya sadece YÜT'nin kohort çalışmaları dahil edilmiştir ve tüm kanser türleri birlikte değerlendirilmiştir. 2013 yılında yayınlanan meta analizde (109), YÜT veya infertilite ilaçları ile tedavi almış gebelerden doğan çocuklarda, lösemi, nöroblastom ve retinoblastom gibi spesifik kanser riskinin arttığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte çalışmanın kısıtlılığı SSS tümörleri, lenfoma, germ hücre tümörleri, vb. gibi önemli bazı spesifik kanserlerin risklerini belirtmemiş olmasıdır. Ayrıca, daha uzun takip süresine sahip birkaç büyük popülasyon temelli kohort çalışması, doğurganlık tedavisi ile ilgili olarak çocukluk çağı kanseri riskinde bir artış olmadığını göstermiştir (110-114).

Sonuç olarak, YÜT ile gebelik teorik olarak karsinogenik değişikliklere yol açıyor olabilir. Her ne kadar kohort çalışmaların büyük çoğunluğunda kanser riskinde anlamlı bir artış

olmadığı bildirilse de gerek olgu sunumları, gerekse nöroblastom, retinoblastom, langerhans hücreli histiyositoz ve lösemi gibi bazı çocukluk çağı kanserlerinin arttığına dair raporların bulunuyor olması dikkate alınmalıdır. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalardaki ortak görüş YÜT ile doğan çocuklarda kanser gelişme riskini doğru değerlendirebilmek için büyük serilerde yapılacak uzun izlem süreli kohort çalışmalarına gereksinim olduğu yönündedir (115).



3. MATERİYAL VE METOD

3.1. KATILIMCILAR

Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'na 2000-2019 yılları arasında başvuran ve pediatrik kanser tanısı alan 0-18 yaş arası 300 olgu retrospektif olarak tarandı. Kontrol grubu olarak ise İstanbul Üniversitesi Sosyal Pediatri Bilim Dalı Sağlam Çocuk Polikliniği'ne Mayıs-Haziran 2018 tarihinde başvuran 0-14 yaş arası 300 sağlam çocuk çalışmaya dahil edildi. Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (17.05.2018/181360) tarafından değerlendirildi ve onaylandı.

3.2. DEMOGRAFİK VERİLER

Her iki grupta da hasta izlem dosyalarından doğum tarihi, cinsiyet, başvuru tarihi, anne baba arasında akraba evliliği olup olmadığı, akrabalarındaki kanser öyküsü, hastanın gebeliğinde yardımcı üreme tekniği kullanılıp kullanılmadığı, anne yaşı, gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, perinatal komplikasyon varlığı, konjenital anomali varlığı, annenin toplam gebelik ve düşük sayısı, annenin bilinen hastalığının olup olmaması, gebelikte ilaç kullanımı ve/veya problem varlığı kaydedildi.

Hasta grupta bunlara ek olarak tanı yaşı, hastalığın tanısı, tanı tipi, hastalık evresi, tanı tarihi, başvuru şikayetleri sorgulandı ve son durumu, takip süresi, varsa nüks durumu, ölüm tarihi ve son kontrol tarihi değerlendirmeye alındı.

Rutin kontrollerine düzenli gelmeyen, dosyasında eksik bilgi bulunan, takipten çıkan, takibine başka merkezde devam eden veya sevk edilen hastalar telefon ile aranarak son durumları ile ilgili bilgi alındı. Takip ve tedavisi merkezimizde yapılan hastalar son durumlarına göre halen hayatta olan hastalar, ölen hastalar ve takipten çıkan hastalar olarak kaydedildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test

kullanıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmamızda çocukluk çağı kanser tanısı alan 300 hasta ile sağlam çocuk polikliniği takipli randomize 300 çocuk karşılaştırıldı. Vaka grubunun yaş ortalaması 8,3 yaş iken, hasta grubunun tanı anı yaş ortalaması 6,1 yaş olarak görüldü.

4.1. Vaka ve kontrol grubunun karşılaştırılması

Çalışmamızdaki vaka ve kontrol gruplarındaki çocukların demografik verileri tablo 7’de karşılaştırılmıştır.

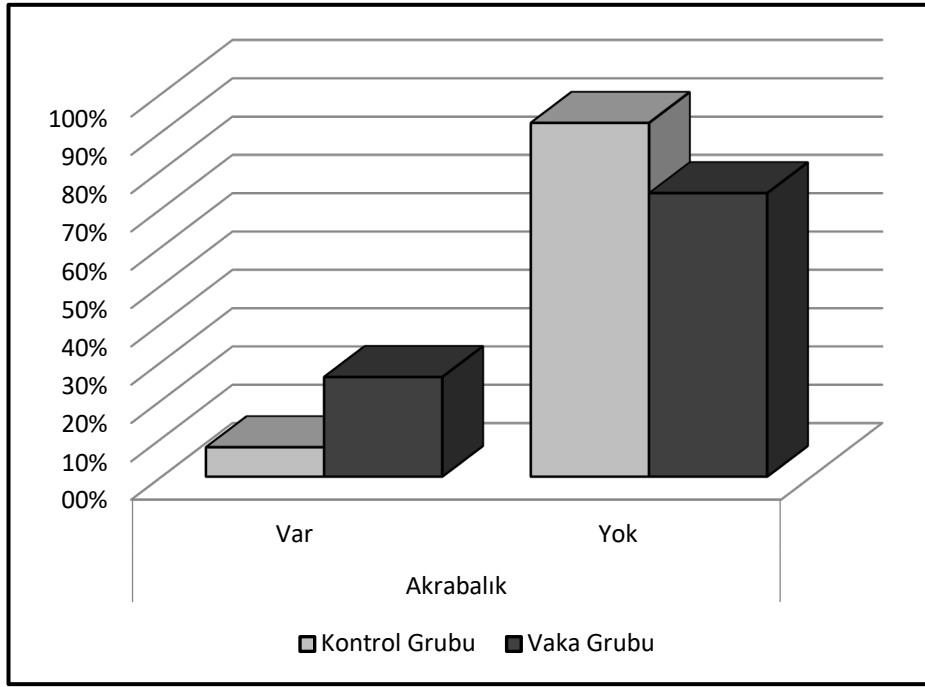
Tablo 7. Kontrol ve Vaka Gruplarının Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
		Ort.±s.s/n-%	Medyan	Ort.±s.s/n-%	Medyan	
Cinsiyet	Kız	140	46,7%	126	42,0%	0,250 X ²
	Erkek	160	53,3%	174	58,0%	
Akrabalık	Var	23	7,7%	78	26,0%	0,000 X ²
	Yok	277	92,3%	222	74,0%	
Aile Öyküsü	Var	65	21,7%	87	29,0%	0,025 X ²
	Yok	235	78,3%	206	68,7%	
Anne Yaşı		31,5 ± 5,1	31,0	29,0 ± 5,1	29,0	0,000 ^m
Gebelik Şekli	Spontan	279	93,0%	283	94,3%	0,008 X ²
	IVF	20	6,7%	9	3,0%	
	IUI	1	0,3%	8	2,7%	
Gestasyon Haftası	<34 gh	5	1,7%	8	2,7%	0,010 X ²
	34-37 gh	37	12,3%	63	21,0%	
	>37 gh	258	86,0%	229	76,3%	
Doğum Ağırlığı	<1500 gr	1	0,3%	2	0,7%	0,151 X ²
	1500-2500 gr	33	11,0%	45	15,0%	
	>2500 gr	266	88,7%	253	84,3%	
Doğum Şekli	NSD	115	38,3%	177	59,0%	0,000 X ²
	C/S	185	61,7%	123	41,0%	
YDYBÜ İhtiyacı	Var	46	15,3%	45	15,0%	0,909 X ²
	Yok	254	84,7%	255	85,0%	
Konjenital Malformasyon Varlığı	Minör	45	15,0%	42	14,0%	0,659 X ²
	Majör	9	3,0%	13	4,3%	
	Yok	246	82,0%	245	81,7%	
Gebelik Sayısı	1	114	38,0%	67	22,3%	0,000 X ²
	2	108	36,0%	98	32,7%	
	3	50	16,7%	73	24,3%	
	>4	28	9,3%	62	20,7%	
Düşük/Küretaj/Ölü Doğum	Var	62	20,7%	72	24,0%	0,327 X ²
	Yok	238	79,3%	228	76,0%	
Sigara/Alkol Kullanımı	Var	11	3,7%	44	14,7%	0,000 X ²
	Yok	289	96,3%	256	85,3%	
Annede Hastalık	Var	59	19,7%	77	25,7%	0,079 X ²
	Yok	241	80,3%	223	74,3%	
Gebelikte Problem	Var	101	33,7%	54	18,0%	0,000 X ²
	Yok	199	66,3%	246	82,0%	
Gebelikte İlaç Kullanımı	Var	36	12,0%	42	14,0%	0,466 X ²
	Yok	264	88,0%	258	86,0%	

^m Mann-whitney u / X² Ki-kare test

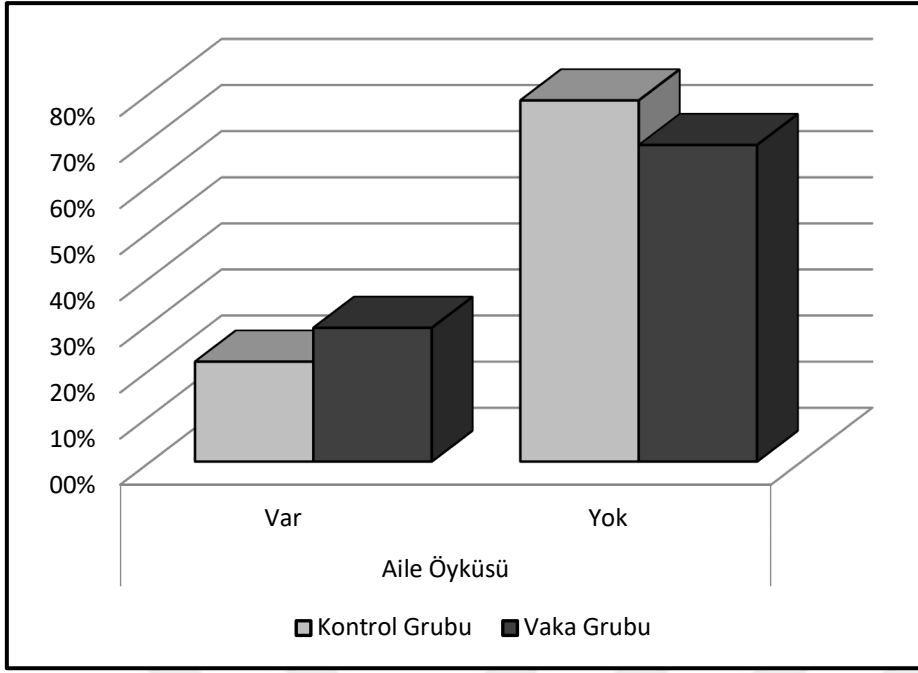
Vaka ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda 140 kız (%46,7) 160 erkek (%53,3) çalışmaya dahil edilirken kontrol grubunda bu sayı 126 kız (%42,0) ve 174 erkek (%58,0) şeklinde görülmüştür.

Vaka grubunda akrabalık öyküsü oranı kontrol grubundan anlamlı ($p = 0.000$) olarak daha yüksekti. Kontrol grubundaki hastaların 23 tanesinde (%7,7) akrabalık öyküsü mevcutken vaka grubunda akrabalık öyküsü 78 hastada (%36) mevcut olarak görülmüştür (Şekil 1).



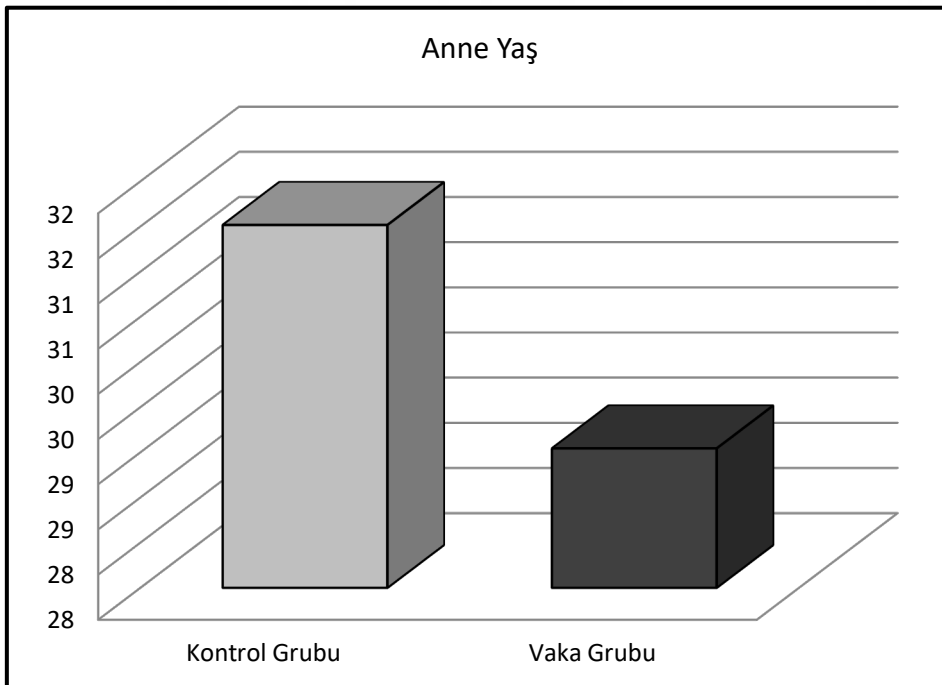
Şekil 1. Vaka ve kontrol grubu arasında akrabalık oranlarının karşılaştırılması

Vaka grubunda ailede kanser öyküsü oranı kontrol grubundan anlamlı ($p = 0.025$) olarak daha yüksekti. Kontrol grubunda ailede kanser varlığı 65 hastada pozitifken (%21,7) vaka grubunda 87 hastada (%29,0) pozitif olarak görülmüştür (Şekil 2).



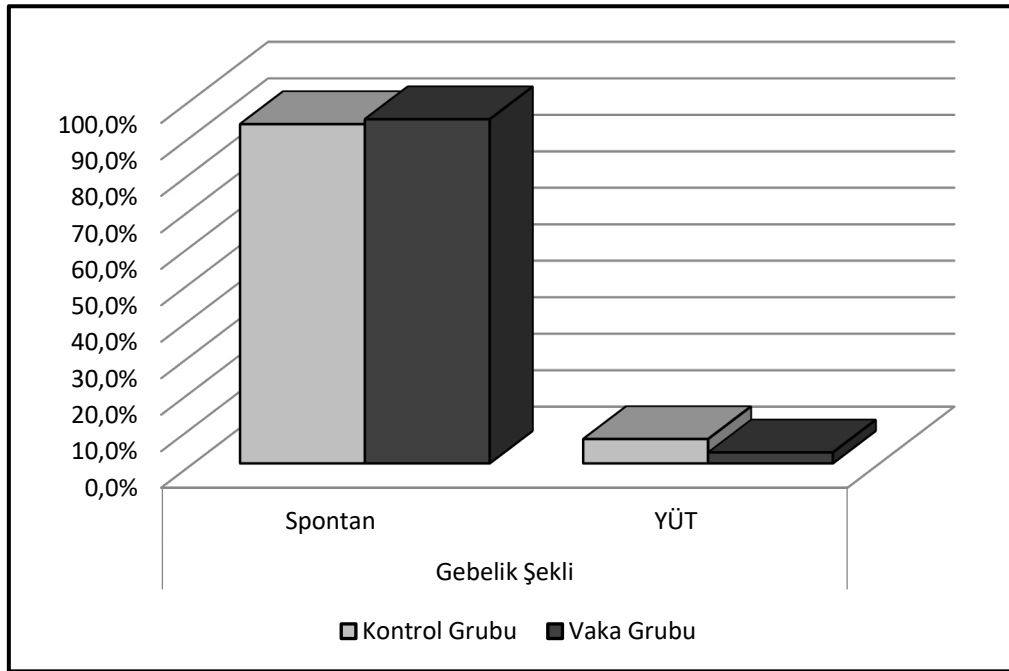
Şekil 2. Vaka ve kontrol grubu arasında ailede kanser varlığı oranlarının karşılaştırılması

Vaka grubunda anne yaşı oranı kontrol grubundan anlamlı ($p = 0.000$) olarak daha düşüktü. Kontrol grupta ortalama anne yaşı $31,5 \pm 5,1$ iken vaka grubunda $29,0 \pm 5,1$ olarak görülmüştür (Şekil 3).



Şekil 3. Vaka ve kontrol grubu arasında anne yaşlarının karşılaştırılması

Spontan gebelikle doğum her iki grupta da dominant iken IVF ile karşılaştırıldığında kontrol ve vaka grubu arasında anlamlı fark bulunmadı (Şekil 4).



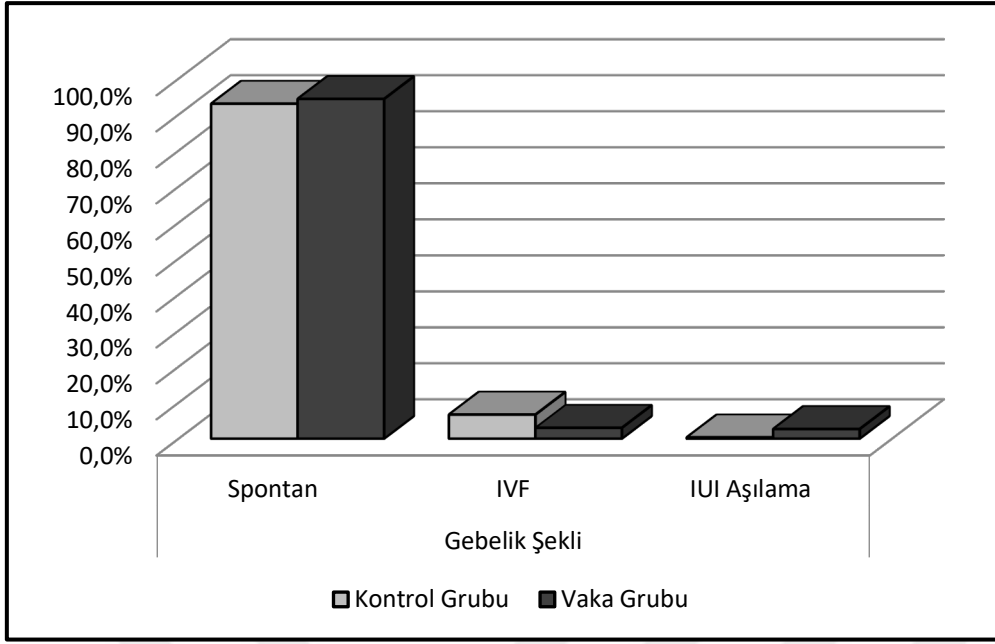
Şekil 4. Vaka ve kontrol grubu arasında gebelik şekillerinin karşılaştırılması

Kontrol grubundaki 300 hastanın 21'i yardımcı üreme teknikleri sonucu doğarken, vaka grubundaki 300 hastanın 17'si YÜT sonucu doğmuştu.

Vaka grubundaki tümör alt gruplarını inceleyecek olursak; 113 solid tümör (38 nöroblastom, 19 wilms tümörü, 17 langerhans hücreli histiyositoz, 15 rabdomyosarkom, 10 SSS tümörü, 10 germ hücreli tümör, 8 hepatoblastom, 6 ewing sarkom, 2 akciğer adenokarsinomu, 2 pulmoner blastom, 1 nöroendokrin tümör, 1 hepatoselüler karsinom, 1 infantil hemanjioendotelyoma, 1 konjenital mezoblastik nefroma) ve 169 lösemi-lenfoma (73 ALL, 50 HL, 26 NHL, 15 AML, 4 KML, 1 JMML) saptanmıştır.

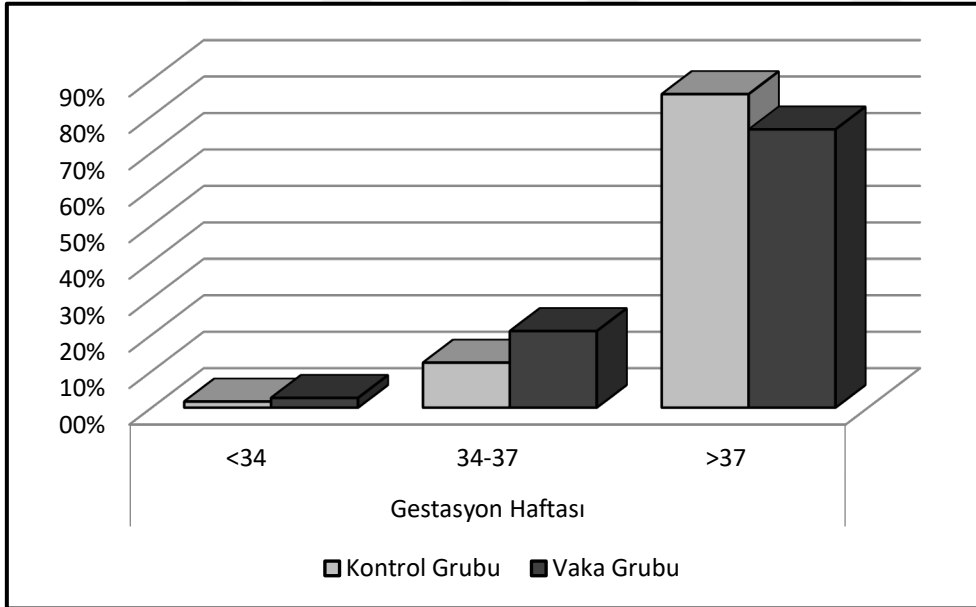
Yardımcı üreme tekniği sonucu doğan kanser tanılı 16 çocuğun tanıları ise; 5 ALL, 2 NBL, 2 LCH, 1 germ hücreli tümör, 1 NHL, 1 HL, 1 RMS, 1 wilms, 1 hepatoblastom, 1 infantil hemanjioendotelyoma, 1 konjenital mezoblastik nefroma şeklinde idi.

Vaka ve kontrol grupları arasında kullanılan YÜT'ün alt grupları incelendiğinde, kontrol grubunda IVF'in, vaka grubunda ise IUI aşılamanın anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p = 0.008$).



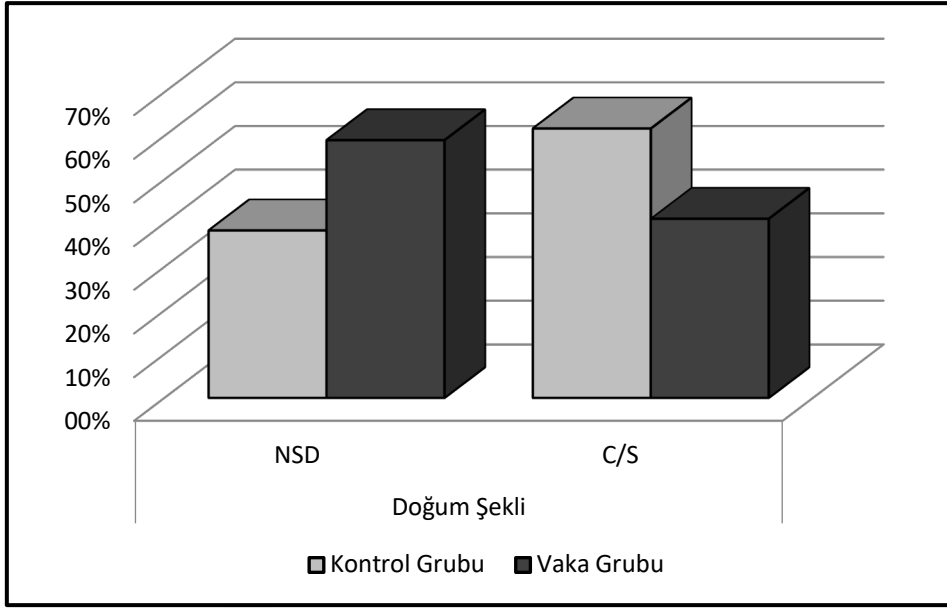
Şekil 5. Vaka ve kontrol grubu arasında yardımcı üreme teknikleri tipinin karşılaştırılması

Vaka grubunda gestasyon haftası kontrol grubundan anlamlı ($p = 0.010$) olarak daha düşüktü. Kontrol grubundaki 42 hasta (%14) <37 gh iken, vaka grubundaki 71 hasta (%23,7) 37 gh altında idi (Şekil 5).



Şekil 6. Vaka ve kontrol grubu arasında gestasyon haftalarının karşılaştırılması

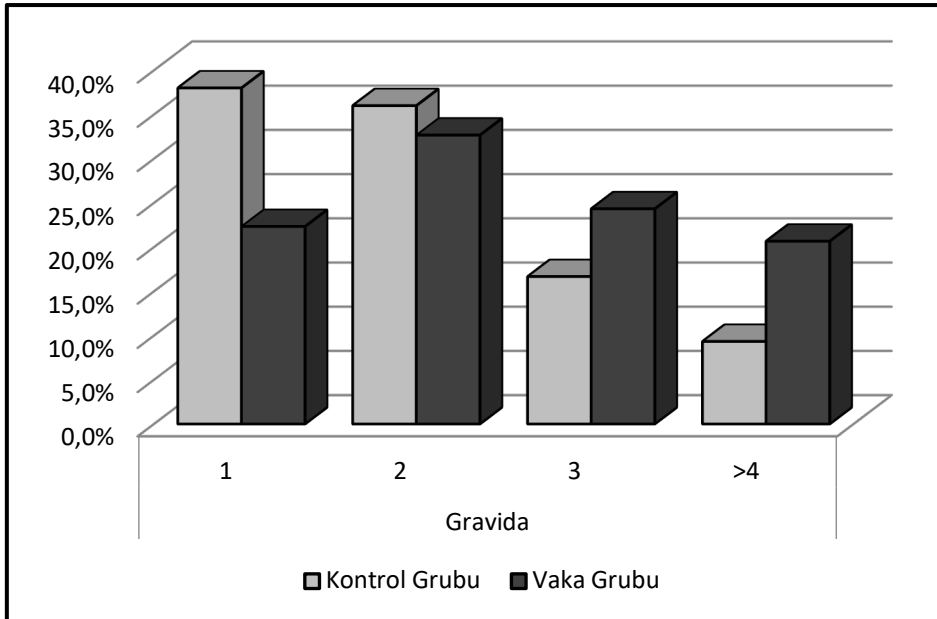
Vaka ve kontrol grubunda doğum ağırlığı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda normal spontan doğum oranı kontrol grubundan anlamlı ($p = 0.000$) olarak daha yüksekti (Şekil 6).



Şekil 7. Vaka ve kontrol grubu arasında doğum şeklinin karşılaştırılması

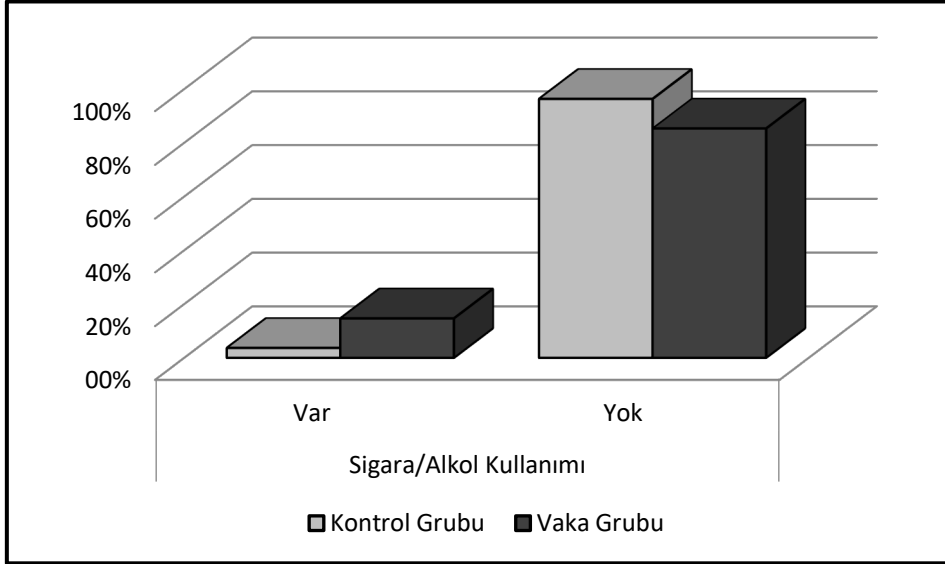
Vaka ve kontrol grubunda yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) ihtiyacı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka ve kontrol grubunda konjenital malformasyon oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Vaka grubunda gravida sayısı kontrol grubundan anlamlı ($p = 0.000$) olarak daha yüksekti (Şekil 7). Vaka ve kontrol grubunda düşük/küretaj/ölü doğum oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.



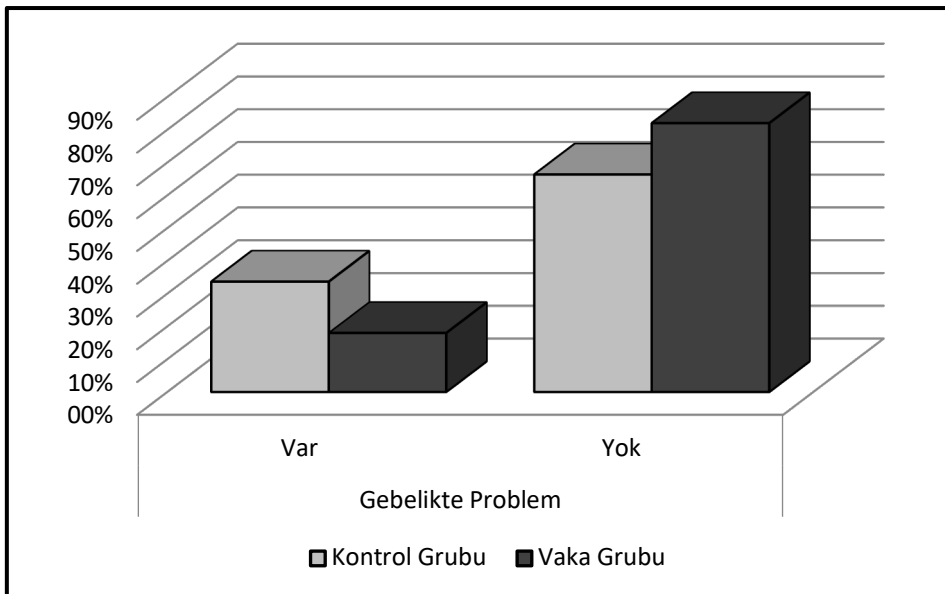
Şekil 8. Vaka ve kontrol grubu arasında annenin gradoda sayısının karşılaştırılması

Vaka grubunda sigara alkol kullanımı kontrol grubundan anlamlı ($p = 0.000$) olarak daha yüksekti (Şekil 8). Vaka ve kontrol grubunda annede bilinen hastalık varlığı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.



Şekil 9. Vaka ve kontrol grubu arasında maternal sigara/alkol kullanımının karşılaştırılması

Kontrol grubunda gebelikte problem varlığı vaka grubundan anlamlı ($p = 0.000$) olarak daha yüksekti (Şekil 9). Vaka ve kontrol grubunda gebelik sırasında ilaç kullanımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.



Şekil 10. Vaka ve kontrol grubu arasında gebelikte problem varlığının karşılaştırılması

Tek değişkenli modelde vaka ve kontrol grubunu ayırmada akrabalık, aile öyküsü, anne yaşı, gestasyon haftası, doğum şekli, ikiz eşı, gradoda, sigara alkol kullanımı, gebelikte problemin anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir.

Çok değişkenli indirgenmiş modelde vaka ve kontrol grubunu ayırmada akrabalık, anne yaşı, gestasyon haftası, doğum şekli, gradoda, sigara-alkol kullanımı, gebelikte problemin **anlamlı-bağımsız** ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir.

Tablo 8. Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Modelde Vaka ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	% 95 Güven Aralığı	p	OR	% 95 Güven Aralığı	p
Akrabalık	4.23	2.57 - 6.96	0.000	3.52	2.03 - 6.13	0.000
Aile Öyküsü	1.53	1.05 - 2.21	0.026			
Anne Yaşı	0.91	0.88 - 0.94	0.000	0.89	0.86 - 0.93	0.000
Gestasyon Haftası	0.59	0.41 - 0.85	0.005	0.42	0.27 - 0.64	0.000
Doğum Şekli	0.43	0.31 - 0.60	0.000	0.49	0.33 - 0.71	0.000
İkiz Eşı	2.29	1.07 - 4.93	0.033			
Gravida	1.56	1.33 - 1.84	0.000	1.61	1.33 - 1.96	0.000
Sigara Alkol Kullanımı	4.52	2.28 - 8.93	0.000	4.13	2.00 - 8.55	0.000
Gebelikte Problem	0.43	0.30 - 0.63	0.000	0.38	0.24 - 0.59	0.000
Lojistik Regresyon						

4.2. Vaka grubundaki yardımcı üreme teknikleri sonucu doğan hastaların vaka grubundaki spontan doğan hastalar ile karşılaştırılması

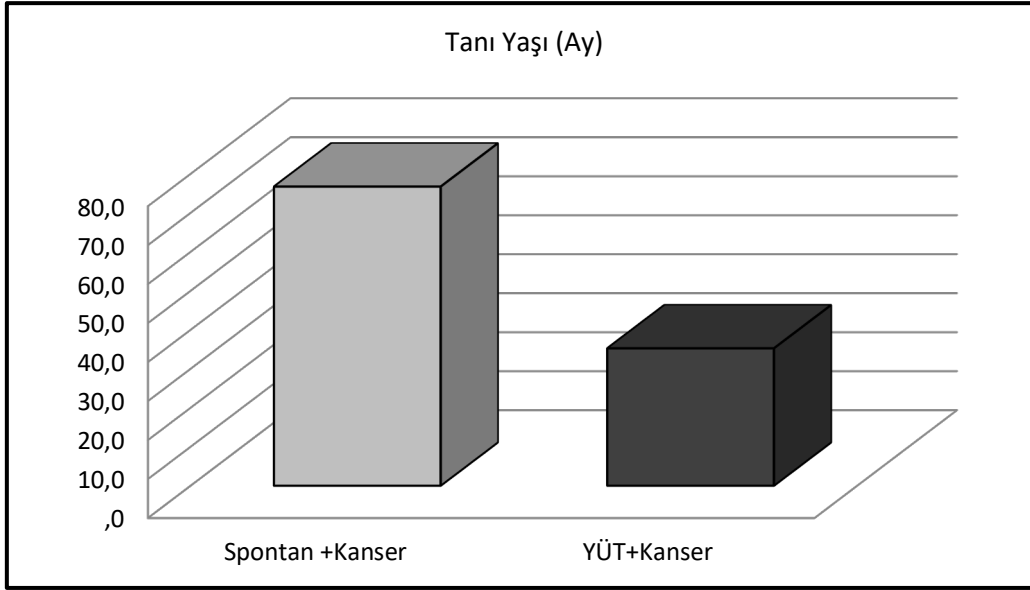
Vaka grubumuzdaki toplam 300 hastadan YÜT sonucu doğan 17 hasta ile spontan doğan 283 hastanın karşılaştırılması tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Vaka Grubundaki Yardımcı Üreme Teknikleri Sonucu Doğan Hastaların Spontan Doğan Hastalar ile Karşılaştırılması

		Spontan doğan kanser tanılı hastalar		YÜT ile doğan kanser tanılı hastalar		p
		Ort.±s.s/n-%	Medyan	Ort.±s.s/n-%	Medyan	
Tanı Yaşı (Ay)		76,7 ± 63,1	56,0	35,2 ± 27,1	27,0	0,012 ^m
Cinsiyet	Kız	121	42,8%	5	29,4%	0,279 ^{x²}
	Erkek	162	57,2%	12	70,6%	
Kanser Subgrup	Solid tümör	121	42,8%	10	58,8%	0,195 ^{x²}
	Lösemi/Lenfoma	162	57,2%	7	41,2%	
Başvuru Şikayeti	Kilo Kaybı	10	3,5%	1	5,9%	0,869 ^{x²}
	Halsizlik -Solukluk	37	13,1%	1	5,9%	0,623 ^{x²}
	Ateş	33	11,7%	3	17,6%	0,723 ^{x²}
	Kitle/Şişlik	107	37,8%	9	52,9%	0,323 ^{x²}
	Karın Ağrısı	23	8,1%	0	0,0%	0,451 ^{x²}
	Diğer	73	25,8%	3	17,6%	
Akrabalık	Var	75	26,5%	3	17,6%	0,419 ^{x²}
	Yok	208	73,5%	14	82,4%	
Aile Öyküsü	Var	80	28,3%	7	41,2%	0,255 ^{x²}
	Yok	203	71,7%	10	58,8%	
Anne Yaşı		28,8 ± 5,0	28,0	33,8 ± 4,4	34,0	0,000 ^m
Gestasyon Haftası	<34 gh	6	2,1%	2	11,8%	0,000 ^{x²}
	34-37 gh	54	19,1%	9	52,9%	
	>37 gh	223	78,8%	6	35,3%	
Doğum Ağırlığı	<1500 gr	1	0,4%	1	5,9%	0,000 ^{x²}
	1500-2500 gr	35	12,4%	10	58,8%	
	>2500 gr	247	87,3%	6	35,3%	
Doğum Şekli	NSD	174	61,5%	3	17,6%	0,000 ^{x²}
	C/S	109	38,5%	14	82,4%	
YDYBÜ İhtiyacı	Var	37	13,1%	8	47,1%	0,000 ^{x²}
	Yok	246	86,9%	9	52,9%	
Konjenital Malformasyon Varlığı	Minör	37	13,1%	5	29,4%	0,124 ^{x²}
	Majör	12	4,2%	1	5,9%	
	Yok	234	82,7%	11	64,7%	
Gravida	1	55	19,4%	12	70,6%	0,000 ^{x²}
	2	94	33,2%	4	23,5%	
	3	73	25,8%	0	0,0%	
	>4	61	21,6%	1	5,9%	
Düşük/Küretaj/Ölü Doğum	Var	68	24,0%	4	23,5%	0,963 ^{x²}
	Yok	215	76,0%	13	76,5%	
Sigara/Alkol Kullanımı	Var	43	15,2%	1	5,9%	0,292 ^{x²}
	Yok	240	84,8%	16	94,1%	
Annede Hastalık	Var	73	25,8%	4	23,5%	0,835 ^{x²}
	Yok	210	74,2%	13	76,5%	
Gebelikte Problem	Var	51	18,0%	3	17,6%	0,969 ^{x²}
	Yok	232	82,0%	14	82,4%	
Gebelikte İlaç Kullanımı	Var	40	14,1%	2	11,8%	0,784 ^{x²}
	Yok	243	85,9%	15	88,2%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

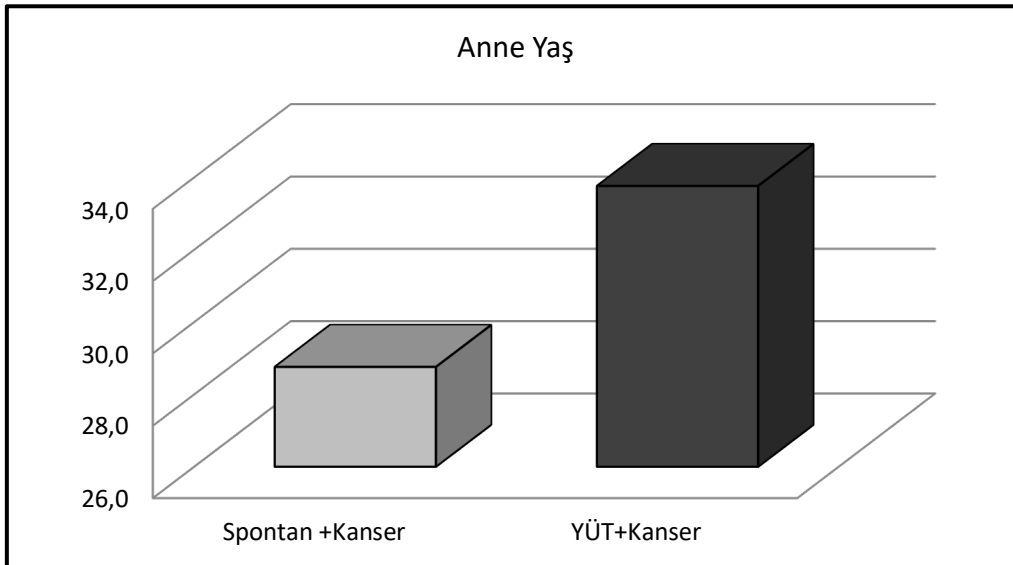
YÜT sonucu doğan hasta grubunda tanı yaşı anlamlı (p = 0.012) olarak daha düşüktü (Şekil 10). Spontan doğanlarda tanı yaşı ortalama 56 ay iken, YÜT ile doğanlarda 27 ay olarak görüldü.



Şekil 11. Vaka grubundaki yardımcı üreme teknikleri sonucu doğanlar ile spontan doğanlar arasında tanı yaşının karşılaştırılması

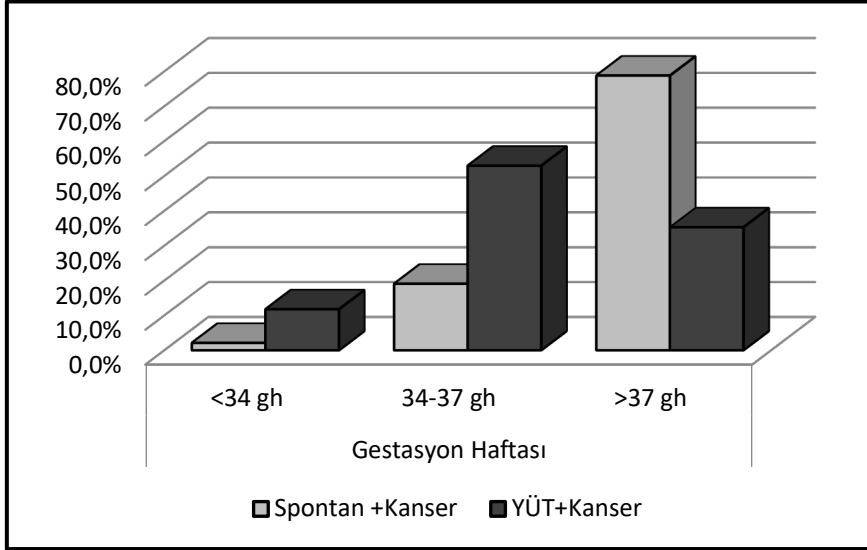
Vaka grubundaki YÜT ile doğanlar ve spontan doğanlar arasında cinsiyet dağılımı, kanser subgrubu (solid/lösemi-lenfoma), başvuru şikayeti, akrabalık oranı, ailede kanser öyküsü varlığı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

YÜT ile doğan kanser tanılı hasta grubunda anne yaşı anlamlı ($p = 0.000$) olarak daha yüksekti (Şekil 11). Spontan doğanlarda doğum anındaki anne yaşı ortalama 28 iken, YÜT ile doğanlarda 34 olarak görüldü.



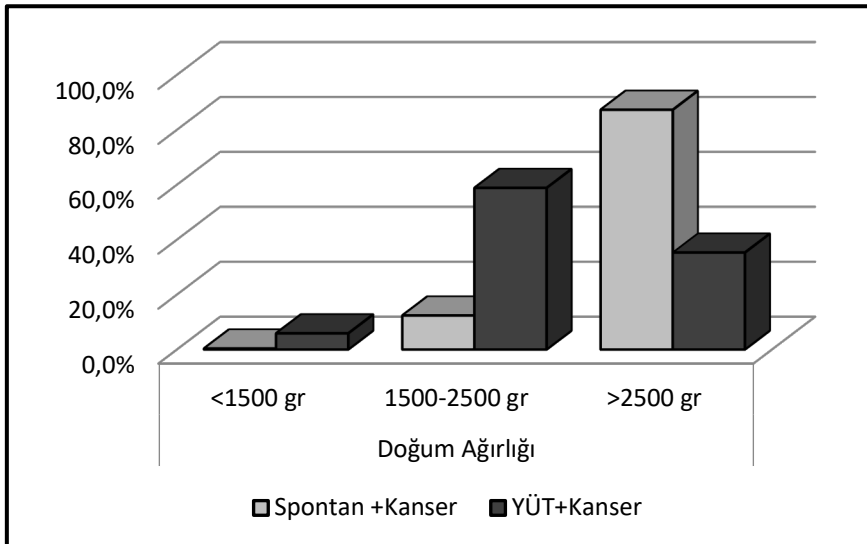
Şekil 12. Vaka grubundaki yardımcı üreme teknikleri sonucu doğanlar ile spontan doğanlar arasında anne yaşının karşılaştırılması

YÜT sonucu doğan kanser tanılı hasta grubunda gestasyon haftası spontan doğan gruba göre anlamlı ($p = 0.000$) olarak daha düşüktü (Şekil 12). YÜT grubunda <37 gh doğan hasta oranı %64,7 iken spontan doğan grupta %21,2 idi.



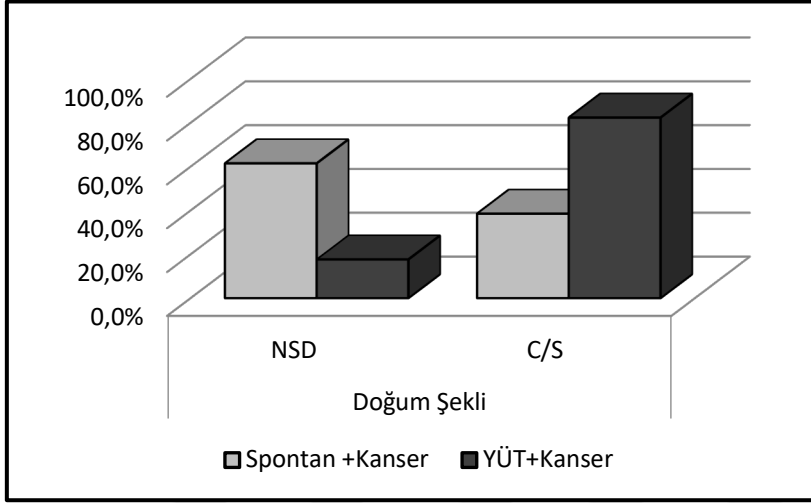
Şekil 13. Vaka grubundaki yardımcı üreme teknikleri sonucu doğanlar ile spontan doğanlar arasında gestasyon haftasının karşılaştırılması

YÜT sonucu doğan kanser tanılı hasta grubunda doğum ağırlığı spontan doğan gruba göre anlamlı ($p = 0.000$) olarak daha düşüktü (Şekil 13). YÜT grubunda <2500 gr doğan hasta oranı %64,7 iken spontan doğan grupta %12,8 idi.



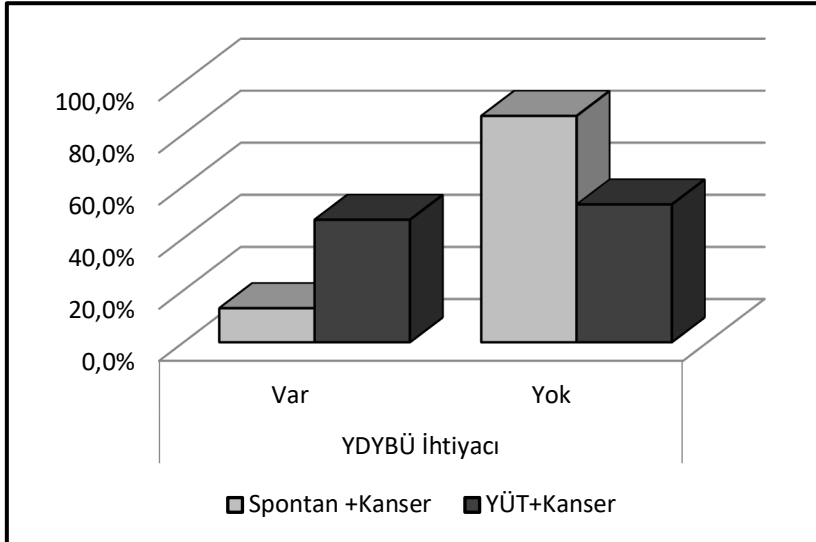
Şekil 14. Vaka grubundaki yardımcı üreme teknikleri sonucu doğanlar ile spontan doğanlar arasında doğum ağırlığının karşılaştırılması

YÜT ile doğan hasta grubunda sezeryan doğum anlamlı ($p = 0.000$) olarak daha yüksekti (Şekil 14). YÜT grubunda sezeryan ile doğan hasta oranı %82,4 iken spontan doğan grupta %38,5 idi.



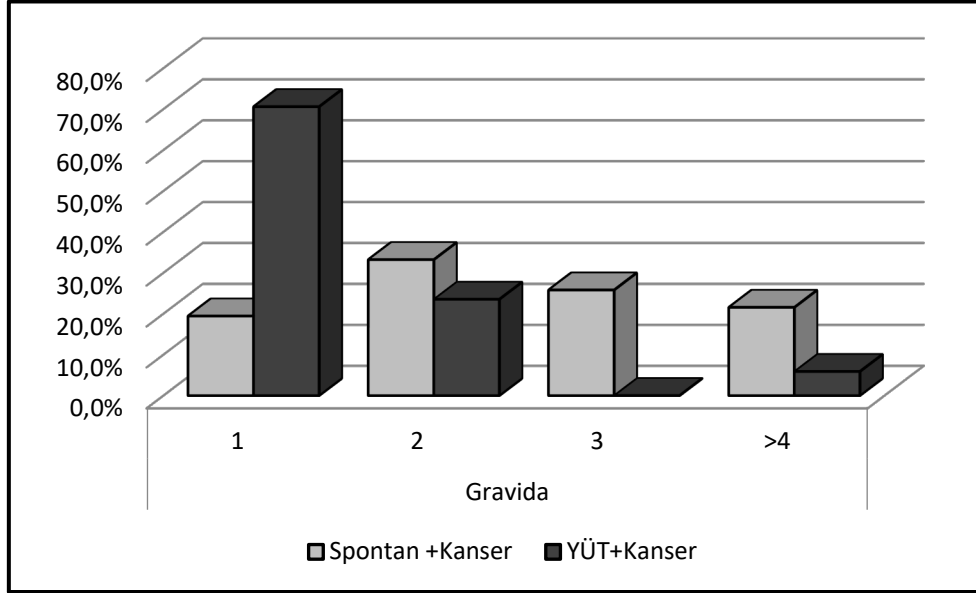
Şekil 15. Vaka grubundaki yardımcı üreme teknikleri sonucu doğanlar ile spontan doğanlar arasında doğum şekillerinin karşılaştırılması

YÜT ile doğan hasta grubunda yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı anlamlı ($p = 0.000$) olarak daha yüksekti (Şekil 15). YÜT grubunda YDYBÜ ihtiyacı olan hasta oranı %47,1 iken spontan doğan grupta %13,1 idi.



Şekil 16. Vaka grubundaki yardımcı üreme teknikleri sonucu doğanlar ile spontan doğanlar arasında yenidoğan yoğun bakım ihtiyacının karşılaştırılması

YÜT ile doğan hasta grubunun annelerinin gravida sayısı anlamlı ($p = 0.000$) olarak daha düşüktü (Şekil 16). YÜT grubunda tek çocuk olan hasta oranı %70,6 iken spontan doğan grupta %19,4 idi.



Şekil 17. Vaka grubundaki yardımcı üreme teknikleri sonucu doğanlar ile spontan doğanların annelerinin gravida sayılarının karşılaştırılması

Karşılaştırmamızda konjenital malformasyon varlığı, düşük-küretaj-ölü doğum oranı, gebelikte maternal sigara-alkol kullanım, annede hastalık ve/veya gebelikte problem, gebelikte ilaç kullanımı arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

4.3. Vaka grubundaki yardımcı üreme teknikleri sonucu doğan kanser tanılı hastalar ile kontrol grubundaki yardımcı üreme teknikleri sonucu doğan sağlam çocukların karşılaştırılması

Vaka ve kontrol grubundaki YÜT sonucu doğan 17 ve 21 hastanın karşılaştırıldığı analizde parametreler arasında vaka sayısı azlığı nedeniyle anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 10)

Tablo 10. Vaka Grubundaki Yardımcı Üreme Teknikleri Sonucu Doğan Kanser Tanılı Hastalar ile Kontrol Grubundaki Yardımcı Üreme Teknikleri Sonucu Doğan Sağlam Çocukların Karşılaştırılması

		Vaka grubundaki YÜT sonucu doğanlar		Kontrol grubundaki YÜT sonucu doğanlar		p
		Ort.±s.s/n-%	Medyan	Ort.±s.s/n-%	Medyan	
Cinsiyet	Kız	5	29,4%	4	19,0%	0,455 ^{x²}
	Erkek	12	70,6%	17	81,0%	
Akrabalık	Var	3	17,6%	1	4,8%	0,307 ^{x²}
	Yok	14	82,4%	20	95,2%	
Aile Öyküsü	Var	7	41,2%	5	23,8%	0,252
	Yok	10	58,8%	16	76,2%	
Anne Yaşı		33,8 ± 4,4	34,0	35,8 ± 4,8	34,0	0,220 ^m
Gestasyon Haftası	<34 gh	2	11,8%	2	9,5%	0,103 ^{x²}
	34-37 gh	9	52,9%	6	28,6%	
	>37 gh	6	35,3%	13	61,9%	
Doğum Ağırlığı	<1500 gr	1	5,9%	0	0,0%	0,103 ^{x²}
	1500-2500 gr	10	58,8%	8	38,1%	
	>2500 gr	6	35,3%	13	61,9%	
Doğum Şekli	NSD	3	17,6%	3	14,3%	0,778 ^{x²}
	C/S	14	82,4%	18	85,7%	
YDYBÜ İhtiyacı	Var	8	47,1%	5	23,8%	0,133 ^{x²}
	Yok	9	52,9%	16	76,2%	
Konjenital Malformasyon Varlığı	Minör	5	29,4%	7	33,3%	0,828 ^{x²}
	Majör	1	5,9%	0	0,0%	
	Yok	11	64,7%	14	66,7%	
Gravida	I	12	70,6%	18	85,7%	0,461 ^{x²}
	II	4	23,5%	3	14,3%	
	III	0	0,0%	0	0,0%	
	IV	1	5,9%	0	0,0%	
Düşük/Küretaj/Ölü Doğum	Var	4	23,5%	4	19,0%	0,736 ^{x²}
	Yok	13	76,5%	17	81,0%	
Sigara/Alkol Kullanımı	Var	1	5,9%	1	4,8%	1,000 ^{x²}
	Yok	16	94,1%	20	95,2%	
Annede Hastalık	Var	4	23,5%	9	42,9%	0,212 ^{x²}
	Yok	13	76,5%	12	57,1%	
Gebelikte Problem	Var	3	17,6%	9	42,9%	0,096 ^{x²}
	Yok	14	82,4%	12	57,1%	
Gebelikte İlaç Kullanımı	Var	2	11,8%	6	28,6%	0,206 ^{x²}
	Yok	15	88,2%	15	71,4%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

5. TARTIŞMA

Erişkin çağı kanserleri hakkında etyolojik faktörler ile ilgili bilgiler net olmakla birlikte çocukluk çağı kanserlerinde bu faktörler pek çok çalışmada araştırılmış ancak net bilgiler elde edilememiştir. YÜT sonucu doğan bebeklerde gelişen tümörler de üzerinde çok fazla düşünülen ve araştırılan etyolojik faktörlerdendir. YÜT kullanılarak doğan bebeklerdeki maligniteleri araştırma amacı taşıyan bu çalışmada 2000-2019 tarihleri arasında İTF Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda malignite tanısı alan hastalar bu faktörler açısından gözden geçirildi. 300 sağlam çocuk kontrol grubu olacak şekilde 300 kanser tanılı hasta ile karşılaştırıldığı çalışmamızda dominant gebelik şekli spontan doğum olmakla beraber iki grup arasında YÜT kullanımını açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Doğurganlık tedavileri ve çocukluk çağı kanserleri ile ilgili yapılan en kapsamlı ve güncel çalışma Wang ve ark.'nın 2019 yılına ait Çin'de yapılan meta analizidir (116). Bu çalışmaya 1998-2018 arasında yayınlanan 16 kohort (4, 86, 105, 110-114, 117-124) ve 13 vaka kontrol (125-137) olmak üzere toplam 29 çalışma dahil edilmiştir. Mevcut kohort ve vaka kontrol çalışmalarının sonuçları konvansiyonel meta analiz yöntemi ile birleştirilerek, yardımcı üreme tedavisinin; genel kanser, hematolojik maligniteler ve solid tümör riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Literatür taramalarına baktığımızda Wang ve ark.'nın bildirdiği bu meta analiz sonuçları dışında, yardımcı üreme teknikleri ile çocukluk çağı kanserleri arasındaki ilişkiyi inceleyen iki meta analizin daha olduğu görülmüştür. Raimondi ve ark.'nın 2005'te yayınladığı 11 kohort çalışmasının meta analizinde, YÜT sonucu doğan çocuklarda daha yüksek ancak anlamlı olmayan bir risk saptamıştır ($RR = 1,33$) (108). Buna karşılık, 2013 yılında Hargreave ve ark.'ları tarafından yapılan meta analizde (109), YÜT ile doğan çocuklarda saptanan 332 kanser vakasına dayanarak; genel kanser, hematolojik maligniteler, sinir sistemi tümörleri ve solid tümörler için daha yüksek bir risk tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmanın alt grup incelemesinde lösemi ($RR = 1,65$), nöroblastom ($RR = 4,04$) ve retinoblastom ($RR = 1,62$) için risk artışı da bildirilmiştir. Yine bu meta analiz ile uyumlu olarak, Wang ve ark.'nın meta analizde de genel kanser riskleri ($RR = 1,16$), hematolojik kanserler ($RR = 1,39$), solid tümörler ($RR = 1,57$) ve lösemi ($RR = 1,31$) riski artmış olarak bulunmuştur.

IVF ve tümör ilişkisini inceleyen bu meta analizlerde tümör gelişiminin fertilite tedavisi sonucu ya da infertilitenin kendisiyle mi ilişkili olduğu tartışmalıdır. Üç meta analizde de,

YÜT'lerden sonra doğan çocuklardaki artan kanser riskinin, altta yatan ebeveyn infertilitesiyle mi yoksa prosedürün kendisiyle mi ilişkili olduğunu ayırt edememektedir. Bazı kanıtlar, epigenetik değişikliklerin, infertiliteyi tedavi etmek için kullanılan prosedürün sonucundan ziyade infertilitenin önemli bir neden olabileceğini öne sürmektedir (138,139). Bu da fertilité tedavisi kullanan infertil çiftlerin gametlerindeki epigenetik kusurun daha fazla olabileceğini desteklemektedir (140).

Donör kullanılarak uygulanan YÜT'ler, donör spermlerini, oositleri veya embriyolarını kullanır. Bu uygulama ile kullanılan donörlerin doğurganlık problemlerinin az olduğu göz önüne alındığında, donör YÜT'ten sonra doğan çocuklar, donör olmayan YÜT'ten sonra doğan çocuklardan farklı bir popülasyonu temsil etmektedir. Williams ve ark.'nın 2017 yılında yayınladığı retrospektif kohort çalışmasında ilk kez donör kullanılarak yapılan YÜT'lerin sonucunda doğan çocuklardaki kanser gelişimi araştırılmıştır (141). Bu çalışmada karaciğer tümörleri hariç genel olarak çocukluk çağı kanseri riskinde anlamlı bir artış görülmemiştir. Ancak aynı zamanda bu çalışmada hepatoblastom riski anlamlı olarak artmış ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olarak bulunmuştur. Düşük doğum ağırlığı ile ilişkili benzer bir artmış hepatoblastom riski, donör olmayan YÜT'ten sonra doğan çocuklarda yine Williams ve ark.'nın önceki çalışmasında görülmüştür (114).

Mevcut meta analizlerde (108,109,116) YÜT ile doğan çocuklardaki kanser gelişme riski spontan doğan çocuklar ile kıyaslayarak incelenmiştir. Bizim çalışmamızda kanser tanılı hastalardaki YÜT ile doğum oranı sağlam çocuklarla kıyaslayarak incelendi. Aynı zamanda vaka grubu içinde YÜT ile doğan ve spontan doğan hastalar da kendi arasında karşılaştırıldı. Çalışmamızda YÜT ile doğan çocuk sayısı açısından vaka grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p = 0.008$) Maligniteli çocuklar arasında yardımcı üreme tekniği sonucu doğan hasta sayısı 17 idi. Vaka grubundaki 73 ALL tanılı hastadan beşi (%6,8), 38 NBL tanılı hastadan ikisi (%5,2), 10 germ hücreli tümörden biri (%10), 26 NHL'dan biri (%3,8), 50 HL'den biri (%2), 15 RMS'den biri (%6,6), 17 LCH'dan ikisi (%11,7), 19 wilms tümöründen biri (%5,2), 8 hepatoblastomdan biri (%12,5) YÜT ile doğmuştu. Ayrıca çalışmadaki tek infantil hemanjiyotelyoma ve tek konjenital mezoblastik nefroma tanılı hasta da YÜT sonucu doğmuştu.

YÜT ile doğumu takiben oluşabilecek olası artmış hepatoblastom riski, hepatoblastom ve bazı imprinting bozuklukları arasındaki ilişkinin bilindiği göz önüne alınarak, vaka kontrol çalışmalarında 1980'den itibaren bildirilmiştir (84,107). Williams ve ark.'nın Birleşik

Krallık'ta yapılan kohort çalışmasında (114), YÜT sonrası doğan çocuklarda yüksek hepatoblastom riski bulunmuştur. Bizim sonuçlarımızda da %12,5 oran ile hepatoblastom riski YÜT ile doğum sonucu oluşan kanserlerde en yüksek olarak görüldü. Bu bulguların aksine 2012 yılında Puumala ve ark.'nın Amerika Birleşik Devletleri'nde (128) ve 2016 yılında Ericson ve ark.'nın İsveç'te (142) yayınladığı vaka kontrol çalışmalarında YÜT sonucu doğan çocuklarda hepatoblastom riskinde anlamlı bir artış olmadığı bildirilmiştir.

Kanserlerin YÜT ile arasındaki ilişkiyi saptamada anne yaşı önemli bir faktördür. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2013 yılında, 35 yaş üstü kadınların doğum oranı (1000 kadında 49,3 doğum) son 50 yılın en yüksek seviyesindeyken, 30 yaşın altındaki kadınların doğum oranı düşmüştür. İleri anne yaşı ile ilgili bilinen gebelik sonuçlarındaki artmış riskler; düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve kromozomal anomalilerdir. İleri ebeveyn yaşı birçok çocukluk çağı kanseriyle ilişkilendirilmiştir, ancak çalışmalardaki sonuçlar oldukça tutarsızdır. En kapsamlı çalışılan kanser tipi lösemi olmuştur. İleri anne yaşı ve ALL birlikteliğini gösteren önceki yıllarda yapılmış pek çok çalışma mevcuttur (102,143-145).

Sergeantanis ve ark.'nın yayınladığı meta analize çocukluk çağı ALL ve AML'de risk faktörü olarak ileri ebeveyn yaşının rolünü incelemek için 77 çalışma (69 vaka kontrolü ve sekiz kohort) dahil edilmiştir. İleri anne ve baba yaşı, artmış çocukluk çağı ALL riskiyle ilişkili bulunmuştur. AML açısından, maternal yaşta ters bir ilişki saptanmış, daha genç anne yaşı artmış AML riski ile ilişkilendirilmiştir (146).

Anne yaşı ve çocukluk çağı kanserlerini inceleyen diğer çalışmalardan Contreras ve ark.'nın 2017 yılında Danimarka'da yaptığı bir çalışmada da 35 yaş üstü annelerin çocuklarındaki tüm kanser riskleri artmış olarak bulunmuştur. Özellikle ALL, NHL, belirli intrakranial ve intraspinal tümörler, germ hücreli tümörler ve malign epitelyal tümörlerin riski de 40 yaş üstü annelerde artmış olarak bulunmuştur (147).

İleri anne yaşının diğer faktörlerden bağımsız olarak çocukluk çağındaki kanser riskiyle ilişkili olup olmadığını değerlendirme amaçlı 2018 yılında Interat ve arkadaşları tarafından yayınlanan kohort çalışmasında; 20-34 yaş arası anneleri kontrol grubu olarak belirleyip, >35 yaş anneleri de 35-39 ve 40-50 yaş şeklinde iki alt gruba ayırmışlardır. Çalışma süresince 201.738 kanser tanısı alan çocuk dahil edilme kriterlerini karşılamıştır ve bunların %16,3'ünün (n=32.804), annesi 35 yaş ve üzeri olarak bulunmuştur (35-39 yaşları n=26.145, %79,7; 40-50 yaşları n = 6659, %20,3). Çalışmanın sonucunda ileri anne yaşı 0-18 yaş arası kanser tanısı alan

çocuklardaki risk ile ilişkili gösterilmemiştir. (35–39 yaş arası anneler: RR 1.06, %95 CI: 0,76–1.48, p=0,727; 40-50 yaş arası anneler: RR 0,73, %95 CI: 0,36-1,46, p=0,373) (148).

Bizim çalışmamızda da vaka ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anne yaşının kontrol grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p = 0.000$). Vaka grubunda ortalama anne yaşı 29 iken, kontrol grubunda 31 olarak görüldü. Fakat vaka grubu kendi içinde alt analiz ile incelendiğinde YÜT ile doğan kanser tanılı hasta grubunda anne yaşı anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0.000$). Spontan doğan kanser tanılı hastaların annelerinin doğum anındaki yaşı ortalama 28 iken, YÜT ile doğanlarda 34 olarak görüldü.

Çocukluk çağı malignitelerinde doğum ağırlığı ve gestasyon haftası da araştırılan etyolojik faktörlerdendir. Hjalgrim ve ark. ve Caughey ve ark. tarafından yayınlanan iki meta analiz; doğum ağırlığı ile akut lösemi insidansı veya ana alt tipleri olan ALL ve AML arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu çalışmalardan elde edilen kanıtlar, doğum ağırlığının yüksek olduğu (genellikle >4000 gram olarak tanımlanmış) çocuklar arasında zayıf ile orta derecede artmış ALL riskini bulurken, doğum ağırlığının AML üzerindeki etkisini daha az saptamışlardır (149,150). Yüksek doğum ağırlığı ile böbrek (özellikle wilms), embriyonal ve spesifik SSS tümörlerindeki risklerin arttığına dair de bulgular mevcuttur (151,152). Bunun aksine hepatik tümörler ile (özellikle hepatoblastom) düşük doğum ağırlığı ilişkilendirilmiştir (105, 114, 141, 151-154).

Crump ve ark.'nın iki ayrı kohort çalışmasında da HL ve NHL ile annenin gebelik yaşı, doğum sırası, annenin gravida sayısı, ikiz eşi varlığı, antenatal problem varlığı araştırılmış ve arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (155,156). Jourdan-Da Silva ve ark.Gravida sayısı > 4 olan annelerin YÜT sonucu doğan çocuklarında lösemi riskini artmış olarak bildirmiştir. (157). Bizim çalışmamızda ise vaka grubu içinde gradoda >4 olan anne oranı YÜT ile doğanlarda %5,4 iken spontan doğan kanser tanılı hastalarda %21,6 şeklinde görüldü. Bu durum YÜT ile gebe kalan annelerin gravida sayısının daha az olması ile ilişkilendirilebilir.

YÜT ile oluşan gebeliklerden doğan çocuklardaki prematürite riski, kadınlarda infertilite olmasa bile, genel popülasyondaki gebeliklerden daha yüksek bulunmuştur (158). Bizim çalışmamızda ise vaka grubundaki 17 YÜT sonucu doğan çocuk ile kontrol grubundaki 21 YÜT birlikte ele alındığında, 38 çocuğun 19'unun (%50) 37. gh altında doğmuş olduğu görüldü. Vaka ve kontrol grubu karşılaştırılmasında prematürite kanserli grupta daha yüksek bulundu ($p = 0.01$). Vaka grubu içinde yapılan alt analizde ise YÜT sonucu doğan grupta <37 gh doğum anlamlı olarak daha yüksek olarak görüldü ($p = 0.000$).

Bazı araştırmalarda, çocukluk çağında kanserin belirleyicisi olarak, kendi başına doğum ağırlığı ve gestasyon haftasından ziyade, hızlanan fetal büyümenin önemi (gebelik yaşı gibi faktörleri dikkate alarak) vurgulanmıştır (159-161). Fetal büyüme hem çevresel hem de genetik faktörler tarafından belirlenir. Özellikle anne boyu, parite, diyabet, metabolik faktörler, sigara içme, sosyoekonomik durum ve etnik köken gibi maternal özelliklerden etkilenir (162). Ayrıca fetal büyümenin önemli bir belirleyicisi olarak görülen gebelik öncesi aşırı kilo ve gebelikte aşırı kilo alımı da yüksek doğum ağırlıklı bebeklerin önemli bir belirleyicisidir (163). Her ne kadar maternal obezite yüksek doğum ağırlığı ile ilişkili olsa da, araştırmalarda aşırı kilolu kadınların veya hamilelikte aşırı kilo alımı olan gebelerin yüksek doğum ağırlıklı bebeklerinde artmış kanser riski gözlenmemiştir (163-165). Fetal büyümenin belirleyicileri hakkındaki net bilgilerin aksine, çocukluk çağı kanseri ile ilişkisi henüz aydınlatılamamıştır. Bizim çalışmamızda gebelikte problem varlığı (obezite, gestasyonel diabet, preeklampsi gibi) vaka grubunda kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti.

Dahlhaus ve ark.'nın yayınladığı bir meta analizde de doğum ağırlığı ile beyin tümörleri arasında ilişkiye bakılmış ve sonuçları yüksek doğum ağırlığının (>4000 gram) astrositom riskini (olasılık oranı [OR] = 1.60, %95 CI: 1.23-2.09) ve medulloblastom/ilkel nöroektodermal tümör (PNET) riskini arttırdığını göstermiştir. Benzer şekilde düşük doğum ağırlığı (<2500 gram) da artmış medulloblastom/PNET riski ile ilişkilendirildi. Düşük ve/veya yüksek doğum ağırlığı ependimomla ilişkilendirilememiştir. Yüksek doğum ağırlığı ile astrositom arasındaki ilişki bu çalışmada önceki çalışmalarla paralel sonuç gösterip doğrulanırken, doğum ağırlığı düşük olan çocuklarda medulloblastom ve PNET riskini araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (166). Bizim çalışmamızda SSS tümör tanılı 10 hastanın doğum ağırlığına bakıldığında sadece ikisinin (glioblastom) 1500-2500 gr aralığında doğduğu görüldü.

Dört kıtada ve altı ülkede 50 yıl boyunca prospektif olarak toplanmış verilerden yapılan Paltiel ve ark.'nın kohort çalışmasıyla; doğum ağırlığının artmasının çocukluk çağı kanseri ve lösemi için bir risk faktörü olduğunu güçlendiren sonuçlar bulunmuştur (165). Bizim çalışmamızda vaka ve kontrol grupları arasında doğum ağırlığı arasında anlamlı fark bulunmasa da vaka grubundaki hastaların gestasyon haftasının kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu ve annenin toplam gebelik sayısının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. Vaka grubu içinde ise YÜT ile doğan hastaların gestasyon haftaları, doğum ağırlıkları ve annelerinin gravida sayıları anlamlı olarak daha düşük bulundu. Bu duruma göre YÜT sonucu doğan kanser tanılı vakaların daha düşük doğum ağırlıklı ve prematüre olarak

doğması YÜT ile doğumun bilinen düşük doğum ağırlığına yol açması ile ilişkilendirilebilir (53, 167).

İleri anne yaşı ve düşük gravida sayısı gibi infertil annelerin spesifik özellikleri, bilinen obstetrik risk faktörleridir. Bu nedenle gebelik elde etmek için kullanılan yardımcı üreme tekniği ne olursa olsun, bu gruptaki gebelik süreci ve sonuçlarının daha riskli olduğu söylenebilir (168, 169). De Sutter ve ark.'ları 2005 yılında infertil bir popülasyonda tedavi yöntemleri olarak IVF ve IUI olmak üzere iki YÜT'ü karşılaştıran bir vaka kontrol çalışması yayınlamışlardır. Bu çalışmanın amacı IVF'in, IUI'dan daha yüksek perinatal riski olup olmadığını analiz etmektir. Preterm doğum ve düşük doğum ağırlıklı doğum IUI olan grupta beklenenin aksine daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu çalışma YÜT'lerden sadece IVF'in değil IUI yönteminin de perinatal ve antenatal riskleri olduğunu göstermektedir (170). Bizim çalışmamızda da vaka ve kontrol grubunda YÜT kullanan hastalar karşılaştırıldığında kontrol grubunda IVF'in, vaka grubunda ise IUI aşılamanın anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p = 0.008$).

Sigara içiciliği global bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilir. Hamilelik sırasında sigara içmek ise doğacak olan çocuklar üzerindeki uzun vadeli bir takım negatif etkilerle ilişkilendirilmiştir. Kanser gelişimi bunlardan birisidir. Çalışmamızda vaka grubundaki annelerin gebelikteki sigara kullanım oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p = 0.000$) bulunmuş olup bu bulgumuzu yapılan bazı çalışmalar da desteklemektedir. Önceki epidemiyolojik çalışmaların hamilelik sırasında maternal sigara ile çocukluk çağı nöroblastom riski arasında olası bir ilişki olduğunu göstermesi üzerine maternal sigara içiminin çocukluk çağı nöroblastom riski üzerine etkilerini değerlendirmek için bu konudaki mevcut tüm gözlemsel çalışmaların bir meta analizi yapılmıştır. Mevcut epidemiyolojik veriler ile hamilelik sırasında maternal sigara kullanımı ile pediatrik nöroblastom gelişimi arasında olası bir ilişki bulunmamıştır (171). Çalışmamızdaki 38 nöroblastom tanılı hastanın dördünde (%10,5) maternal sigara kullanımının olduğu 34'ünde (%90,5) ise maternal sigara kullanımının olmadığı gözlemlendi. Bu açıdan yapılan meta analiz ile uyumluydu.

Tettamanti ve ark., maternal sigara içiminin çocukluk çağı beyin tümörleri ile ilişkisini inceledikleri kohort çalışmasında gebelikte sigara içiminin beyin ve merkezi sinir sistemi tümörleri için artmış bir risk olarak bulmuştur ($OR=1,09$; %95 CI: 1,02-1,17). Maternal sigara kullanımının çocukluk çağı beyin tümörleri üzerine riskini inceleyen ve 2,5 milyondan fazla çocuk dahil edilen en güncel çalışmada hamilelik esnasında sigara içmenin çocukluk çağı beyin

tümörü üzerine genel bir etkisi olmadığı bulunmuştur. Ancak 5-9 yaş arası özellikle erkek çocuklarda astrositom riski maternal sigara ile ilişkili olarak artmış olarak bulunmuştur (172). Bizim SSS tümörlü 10 hastamızın birinin (%10) annesinde gebelikte sigara kullanım öyküsü mevcuttu.

Lenfoma ve lösemi, maternal sigara ile ilişkili bulunmamıştır (173). Bizim çalışmamızdaki lösemi-lenfoma tanılı 169 hastamızın 26'sında (%15,4) maternal sigara içimi öyküsü olduğu görüldü ve kalan 131 solid tümör grubu ile kıyaslandığında aralarında anlamlı fark saptanmadı. Diğer beş kanser türü (kemik, yumuşak doku, böbrek, karaciğer ve üreme hücresi kanseri) de incelenmiştir. Ancak yapılan çalışmaların sayısı bu kanser alt grupları için maternal sigara içiminin bir risk faktörü olabileceği ihtimalini dışlamak için yetersiz görülmüştür (173).

Kessous ve ark.'nın 2019 yılında yayınladığı en güncel kohort çalışmasında ise gebelikte sigara kullanımı ile uzun vadeli benign tümör gelişme riski arasında ilişki bulunmakla birlikte malign tümörlerin görülme sıklığında artış görülmemiştir (174).

Akraba evlilikleri ile çocukluk çağı tümörleri arası ilişki de çocukluk çağı kanserleri etyolojisinde araştırılan konulardandır. Akraba evlilikleri dünyanın birçok yerinde gerçekleşmektedir. Akrabalık oranı; kıtalar, bölgeler ve ülkeler arasında büyük farklılıklar gösterir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da, oranın %1'den az olduğu tahmin edilirken, Arap ülkelerinde bu oran %20 ile %50 arasında değişmektedir (175). Matematiksel olarak akrabalık ortak hastalıkların allel frekanslarını değiştirmez, ancak aynı resesif mutant allel gen için iki ayrı heterozigot arasındaki çiftleşme olasılığını artırır. Bu bağlamda, özellikle birinci derece akraba evliliği sonucu doğan çocuklardaki otozomal resesif hastalık genleri sonucu oluşan konjenital malformasyon riskinin, akraba dışı evliliklere kıyasla anlamlı bir şekilde artması beklenmektedir (176). Yaygın olarak Arap toplumlarında mevcut olan ve çoğunlukla akrabalık ile ilişkilendirilen genişletilmiş aile yapısı, diğer birçok toplumda bulunmayan genetik bozukluklar için benzersiz dağılım şekilleri gösterme eğilimindedir. Bu da otozomal resesif kalıtmalı mutant genlerin ekspresyon olasılığını artırır. Spesifik genetik sendromlar, çocuklarda sadece çok küçük bir hematopoetik malignite oranının etyolojisinde rol oynar. Bu sendromlar, ailesel neoplastik sendromları, kalıtsal immün yetmezliği ve kemik iliği yetmezliği sendromlarını içerir (11, 177). Akraba evliliği ve kanser ilişkisi ile ilgili çalışma sayısı oldukça az olmasına rağmen Jastaniah ve ark.'nın 2018 yılında Suudi Arabistan'daki çalışmasında tek başına akraba evliliğinin çocukluk çağı kanser riskini direkt olarak arttırmadığı bulunmuştur

(178). Çalışmamızda vaka grubundaki mevcut akraba evliliği oranı (%26) kontrol grubuna göre (%7,7) anlamlı olarak fazla bulunmuş olup solid tümör ile lösemi-lenfoma grubu arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.803$). Tunus, Suriye, Lübnan, Sudan, Mısır gibi akraba evliliğinin sık görüldüğü Arap kökenli toplumlarda akraba evliliği ile ilişkilendirilen genetik hastalıklar ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur. Toplumda mutasyon taşıyıcıları çoğunlukla geniş aile içinde konsantre kalır ve akraba evlilikleri sonucunda hem anne hem de baba mutasyon taşıyıcısı olduğunda, otozomal resesif bozuklukların ekspresyon olasılığını artırır. Akraba evliliği sonucu doğum direkt kanser gelişimi ile ilişkilendirilmese de kanser yatkınlığına sebep olan otozomal resesif geçişli bazı sendromlar, metabolik ve konjenital bozukluklara yol açtığı kesinleşmiştir (179, 180).

Kanser gelişimi etyolojisinde ailesel yatkınlık tümöre spesifik olarak incelenmiş olsa da sonuçlar birbiri ile çelişkilidir. Yapılan ilk çalışmalardan olan 1982 yılına ait Haim ve ark.'nın çalışmasında HL hastalarının birinci derece akrabaları için HL gelişme riskinin dokuz kat arttığı öngörülmüştür. Öte yandan, NHL hastalarının akrabaları arasında NHL için anlamlı bir yüksek risk bulunmamıştır (181). Goldgar ve ark. tarafından yapılan çalışmada HL tanılı hastalarının akrabalarında HL gelişmesi riski ve NHL hastalarının akrabaları için NHL gelişmesi riski genel popülasyona göre göreceli olarak artmış olarak saptanmıştır (182). Solid tümör grubuyla ilgili spesifik bir çalışma yayınlanmamış olmasına rağmen Hodgkin lenfoma (HL), Hodgkin olmayan lenfoma (NHL) veya löseminin ailesel agregasyonunu araştıran büyük popülasyon temelli retrospektif çalışmalar mevcuttur (183-186). Bu çalışmaların tümünde NHL ve HL ile pozitif aile kanser öyküsü arasında korelasyon varlığı görülmüştür. Fakat çocukluk çağı akut lösemilerinde kalıtsal duyarlılığın potansiyel rolü henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Fransa'da 2017 yılında yayınlanan Rudant ve ark.'nın vaka kontrol çalışmasında NHL ve HL için aile kanseri öyküsü ile yine pozitif ilişki bulunurken akut lösemiler için anlamlı fark gözlenmemiştir (187). Bir İsrail çalışmasında ise Shpilberg ve ark., hematolojik neoplazmi olan hastaların akrabalarındaki hematolojik neoplazmalar için artmış risk saptamışlardır (188). Çalışmamızda vaka grubunda ailede kanser öyküsü oranı kontrol grubundan anlamlı ($p = 0.025$) olarak daha yüksekti. Fakat çalışmamızın bu noktadaki kısıtlılığı spesifik tümör grup sayısının azlığı nedeniyle akrabalarındaki mevcut kanserlerle birebir ilişkilendirilememesidir.

Naumburg ve ark.'nın perinatal enfeksiyonların çocukluk çağı lösemilerindeki riskini inceleyen çalışmada; maternal enfeksiyon öyküsü, çocukluk çağı lösemileri ile ilişkili saptanmamıştır. Maternal ürogenital sistem enfeksiyonunun ise çocukluk çağı lösemi riskinde önemli bir artışa neden olduğu görülmüştür. Yenidoğan dönemi enfeksiyonları ile lösemi riski

arasında anlamlı bulunmamıştır (189). Çalışmamızda vaka ve kontrol grubu arasında gebelikte problem varlığı kontrol grubunda vaka grubundan anlamlı ($p = 0.000$) olarak daha yüksekti.

Aynı şekilde yine Naumburg ve ark.'ları, yenidoğan dönemi yoğun bakım ihtiyacı ve oksijen maruziyeti ile kanser ilişkisini inceleyen bir çalışma yayınlamışlardır (190). Bu çalışmanın amacı çocukluk çağı lösemisinde ek oksijene maruz kalmanın ve diğer doğumla ilgili komplikasyonların ilişkisini araştırmaktı. Doğumdan hemen sonra yüz maskesi veya nazal kanül ile %100 oksijen ile resüsitasyon, çocuklukta lenfatik lösemi riskinin artmasıyla anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Manuel pozitif basınçlı ventilasyon 3 dakika veya daha fazla sürerse, oksijenle ilişkili riskin daha da arttığı görülmüştür. Düşük Apgar skorları, lenfatik lösemi riski açısından anlamlı olmayan bir artış ile ilişkilendirilmiştir. Yenidoğan döneminde oda havasında oksijen desteğinin ise lenfatik lösemi ile ilişkisi saptanmamıştır (190). Çalışmamızda vaka ve kontrol grubunda yeni doğan yoğun bakım ihtiyacı anlamlı farklılık göstermemişken ($p = 0.909$) vaka grubu içindeki alt analizde YÜT sonucu doğan grupta YDYBÜ ihtiyacı spontan doğanlara göre istatistiksel olarak anlamlı artmış olarak bulundu ($p = 0.000$).

6. SONUÇLAR

Yardımcı üreme teknikleri kullanılarak olan doğumlarda çocukluk çağı kanser riskini araştırmayı amaçlayan retrospektif çalışmamızdaki sonuçlarımızda kanserli çocuklarda fertilité tedavisi sonucu doğum olası bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. Günümüz literatüründe bu konuda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Risk artışını saptayan çalışmalarda bu artmış riskin infertilitenin kendisinden mi yoksa doğurganlık tedavisinden mi kaynaklandığı belirlenememiştir. Subfertil anneden spontan gebelik sonucu doğan çocuklar ile infertil anneden YÜT sonucu doğan çocukların prospektif olarak karşılaştırılması ile bu sorunun cevabı bulunabilecektir.

Kanserli çocuklarda YÜT sonucu doğanların spontan doğanlarla karşılaştırıldığı çok değişkenli analizde ileri anne yaşı, düşük gestasyon haftası ve doğum ağırlığı bulgularının YÜT grubu lehine anlamlı olması, yardımcı üreme ile doğan çocukların kanser sebeplerinin kullanılan üreme tekniklerinden ziyade ileri anne yaşı, antenatal komplikasyon varlığı gibi infertiliteye sebep ek risk faktörleri ile ilişkilendirilmesi gerektiğini desteklemektedir.

İnfertil ailelerde kullanılan sağlıklı donör ile olan çocuklardaki gelişen tümör oranları da gelecekte YÜT ve çocukluk çağı tümörleri arasındaki sorulara katkıda bulunacaktır. Kadın, erkek veya her iki ebeveynin de infertilitesinin sorgulanması ve YÜT'te kullanılan ilaçların ve tekniklerin daha detaylı irdelenmesi gerekmektedir.

YÜT ve çocukluk çağı kanserleri arasındaki ilişkiyi inceleyen daha ileri prospektif çalışmaların sonuçlarından sonra, ebeveynlerin bu konuda multidisipliner ekip tarafından bilgilendirilmesi geleceğe yönelik hedefler arasında olmalıdır. Bu bulgular eşliğinde ebeveynler infertilite tedavisi öncesinde bilgilendirilmeli ve postnatal dönemde takiplerine özen göstermelidirler.

Çocukluk çağı maligniteleri üzerinde YÜT'ün rolünü araştıran çok merkezli, kullanılan yardımcı üreme tetkiklerini ve kullanılan ilaçları da içeren, etnik farklılıkları göz önüne alan çok değişkenli parametreleri irdleyen, tümör moleküler incelemelerini de içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Boyle P, Levin B. World Cancer Report 2008, World Health Organization International Agency for Research on Cancer. 2008; 482-94.
2. Kebudi, R. Pediatric oncology in Turkey. Journal of pediatric hematology/oncology. 2012; 34, 12-14.
3. Brinton LA, Kruger Kjaer S, Thomsen BL, Sharif HF, Graubard BI, Olsen JH, Bock JE. Childhood tumor risk after treatment with ovulation-stimulating drugs. Fertil Steril. 2004; 81: 1083–1891.
4. Bruinsma F, Venn A, Lancaster P, Speirs A, Healy D. Incidence of cancer in children born after in vitro fertilization. Hum Reprod. 2000; 15: 604–7.
5. Richard N, Mitchell R. The Neoplasm. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease (7 th ed). 2003; 165-8.
6. SEER delay adjusment incidence and USA mortality all childhood cancer under 20 years of age both sexes all races 1975-2000.
7. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerin epidemiyolojisi. Klinik Gelişim. 2007; 20: 5-12.
8. Kutluk T, Yeşilipek A. Pediatrik Kanser Kayıtları (TPOG/TPHD adına).
9. Yaris N, Mandiracioglu A, Buyukpamukcu M. Childhood cancer in developing countries. Pediatric Hematology Oncology. 2004; 21: 237-53.
10. Kadan-Lottick NS. Epidemiology of Childhood and Adolescent Cancer. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Textbook of Pediatrics(18th ed). 2007; 2097-100.
11. Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. Oncogene. 2004; 23: 6429-44.
12. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Cancer (3th ed). American Cancer Society 2005.

13. Rudolph CD, George L. Rudolph's Pediatrics (22 th ed). Lippincott Williams & Wilkins. 2011; 1608.
14. Gurney JG, Bondy ML. Epidemiology of childhood cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG, Principles and practice of pediatric oncology (6 th ed). Lippincott Williams & Wilkins. 2011; 2-16.
15. Worth L. Molecular ve Cellular Biology of Cancer. In: Nelson Textbook of Pediatrics 19th edition. 2011; 22: 1728-1731.
16. Look TA, Aplan PD. Molecular and Genetic Basis of Childhood Cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practise of Pediatric Oncology, Lippincott Williams and Wilkins. 2006; 38-85.
17. Shannon K. Genetic predisposition and childhood cancer. Environ Health Perspect. 1998; 106: 801-6.
18. Cheng J, Haas M. Frequent mutations in the p53 tumor suppressor gene in human leukemia T-cell lines. Mol Cell Biol. 1990; 10: 5502-9.
19. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. Lancet. 2000; 355: 165-9.
20. Hermon C, Alberman E, Beral V, Swerdlow AJ. Mortality and cancer incidence in persons with Down's syndrome, their parents and siblings. Ann Hum Genet. 2001; 65: 167-76.
21. Rosenthal P. Hepatocarcinoma in viral and metabolic liver disease. J Pediatric Gastroenterology Nutr. 2008; 46: 370-5.
22. Rosenbluth EM, Shelton DN, Sparks AET, Devor E, Christenson L, Van Voorhis BJ. MicroRNA expression in the human blastocyst. Fertility and Sterility 2013; 99: 855-61.
23. Wang LL, Gannavarapu A, Kozinetz CA, Levy ML, Lewis RA, Chintagumpala MM. Association between osteosarcoma and deleterious mutations in the RECQL4 gene in Rothmund-Thomson syndrome. J Natl Cancer Inst. 2003; 95: 669-74.

24. Aplan PD, Khan J. Molecular and genetic basis of childhood cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG, Principles and practice of pediatric oncology (6th ed). Lippincott Williams & Wilkins. 2011; 38-77.
25. Knudson AG. Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci. 1971; 68: 820-23.
26. Mitelman F, Johansson B, Mertens F. Fusion genes and rearranged genes as a linear function of chromosome aberrations in cancer. Nature Genetics. 2004; 36: 331-34.
27. Knudson AG. Pediatric molecular oncology. Cancer. 1993; 10: 3320-24.
28. Hanahan D. Benefits of bad telomers. Nature. 2000; 406: 573-74.
29. Sevinir B. Çocukluk Çağı Kanserlerinde Tanı Yöntemleri. J Curr Pediatr. 2005; 3: 10-12.
30. Bleyer A. Principles of diagnosis. In: Behrman K, Stanson J, Nelson Textbook of Pediatrics (20th ed). 2015; 2422-26.
31. Guillerman RP. Imaging studies in the diagnosis and management of pediatric malignancies. In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology (6th ed). Lippincott Williams & Wilkins. 2011; 216-277.
32. Davicioni E, Anderson MJ, Finckenstein FG. Molecular classification of rhabdomyosarcoma genotypic and phenotypic determinants of diagnosis: a report from the Children's Oncology Group. Am J Pathol. 2009; 174: 550-64.
33. Ferrando AA, Neuberg DS, Staunton J. Gene expression signatures define novel oncogenic pathways in T cell acute lymphoblastic leukemia. Cancer Cell. 2002; 1: 75–87.
34. Thompson MC, Fuller C, Hogg TL. Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. J Clin Oncol. 2006; 24:1924–31.

35. Kalebic T, Tsokos M, Helman LJ. In vivo treatment with antibody against IGF-1 receptor suppresses growth of human rhabdomyosarcoma and down regulates p34cdc2. *Cancer Res.* 1994; 54: 5531–34.
36. Speroff L, Fritz MA. Assisted Reproductive Techniques. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 2007; 1215-75.
37. Santos F, Hyslop L, Stojkovic P. Evaluation of epigenetic marks in human embryos derived from IVF and ICSI. *Hum Reprod.* 2010; 25: 2387-95.
38. Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature.* 1990; 344: 768-70.
39. Sasaki H, Matsui Y. Epigenetic events in mammalian germ cell development: reprogramming and beyond. *Nat Rev Genet.* 2008; 9: 129–140.
40. Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet.* 2005; 365: 1807-16.
41. Katalinic A, Rosch C, Ludwig M. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril.* 2004; 81: 1604-16.
42. Tomic V, Tomic J. Neonatal outcome of IVF singletons versus naturally conceived in women aged 35 years and over. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 284: 1411-6.
43. Lambert RD. Safety issues in assisted reproductive technology: Etiology of health problems in singleton ART babies. *Hum Reprod.* 2003; 18: 1987-91.
44. Manipalviratn S, DeCherney A, Segars J. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Fertility and sterility.* 2009; 91: 305-315.
45. Tada T, Tada M, Hilton K, Barton SC, Sado T, Takagi N. Epigenotype switching of imprintable loci in embryonic germ cells. *Dev Genes Evol.* 1998; 207: 551–61.

46. Schaefer CB, Ooi SKT, Bestor TH, Bouchis D. Epigenetic decisions in mammalian germ cells. *Science*. 2007; 316: 398–9.
47. Obata Y, Kaneko-Ishino T, Koide T, Takai Y, Ueda I, Domeki T. Disruption of primary imprinting during oocyte growth leads to the modified expression of imprinted genes during embryogenesis. *Development*. 1998; 125: 1553–60.
48. Shamanski FL, Kimura Y, Lavoie MC, Pedersen RA, Yanagimachi R. Status of genomic imprinting in mouse spermatids. *Hum Reprod*. 1999; 14: 1050–6.
49. Allegrucci C, Thurston A, Lucas E, Young L. Epigenetics and the germline. *Reproduction*. 2005; 129: 137–49.
50. Hartmann S, Bergmann M, Bohle RM, Weidner W, Steger K. Genetic imprinting during impaired spermatogenesis. *Mol Hum Reprod*. 2006; 12: 407–11.
51. Sutcliffe A. *Congenital Anomalies - Case Studies and Mechanisms*. 2012; 122-32.
52. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 346: 725-30.
53. Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2004; 328: 261.
54. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta analysis. *Obstetrics and Gynecology*. 2004; 103: 551-63.
55. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and Very Low Birth Weight in Infants Conceived with Use of Assisted Reproductive Technology. *New England Journal of Medicine*. 2002; 346: 731-7.
56. Al Fifi S, Al Binali A, Al Shahrani M, Shafiq H, Bahar M, Almushait M. Congenital anomalies and other perinatal outcomes in ICSI vs. naturally

- conceived pregnancies: a comparative study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2009; 26: 37.
57. Stark Z, Storen R, Bennetts B, Savarirayan R, Jamieson RV. Isolated hypogonadotropic hypogonadism with SOX2 mutation and anophthalmia/microphthalmia in offspring. *European Journal of Human Genetics*. 2011; 19: 753-6.
 58. Foresta C, Ferlin A. Offspring conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet*. 2001; 358: 1270.
 59. Al Attar MS. Evaluation of X-chromosome aneuploidy of azoospermic and severe oligospermic patients in Erbil city/ Iraqi Kurdistan Region, *Research Gate*. 2017; 94-55.
 60. Quiroga R, Rosello M, Martinez F, Ferrer-Bolufer I, Monfort S, Oltra S. Rare chromosomal complement of trisomy 21 in a boy conceived by IVF and cryopreservation. *Reprod Biomed Online*. 2009; 19: 415-7.
 61. Bettio D, Venci A, Levi Setti PE. Chromosomal abnormalities in miscarriages after different assisted reproduction procedures. *Placenta*. 2008; 29: 126-8.
 62. Meaney MJ. Epigenetics and the biological definition of gene X environment interactions. *Child Development*. 2010; 81: 41-79.
 63. Essex MJ, Boyce WT, Hertzman C, Lam LL, Armstrong JM, Neumann SM. Epigenetic vestiges of early developmental adversity: Childhood stress exposure and DNA methylation in adolescence. *Child Development*. 2013; 84: 58-75.
 64. Olson CK, Keppler-Noreuil KM, Romitti PA, Budelier WT, Ryan G, Sparks AE. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. *Fertility and Sterility*. 2005; 84: 1308-15.
 65. Wen J, Jiang J, Ding C, Dai J, Liu Y, Xia Y. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta analysis. *Fertility and Sterility*. 2012; 97: 1331-7.

66. Levi Setti PE, Moioli M, Smeraldi A, Cesaratto E, Menduni F, Livio S. Obstetric outcome and incidence of congenital anomalies in 2351 IVF/ICSI babies. *J Assist Reprod Genet.* 2016; 33: 711-7.
67. Lancaster PA. Congenital malformations after in vitro fertilisation. *Lancet.* 1987; 2: 1392-3.
68. Ericson A, Källén B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Human Reproduction.* 2001; 16: 504-9.
69. Simpson JL. Birth defects and assisted reproductive technologies. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014; 19: 177-82.
70. Hvidtjorn D, Grove J, Schendel D, Svaerke C, Schieve LA. Multiplicity and early gestational age contribute to an increased risk of cerebral palsy from assisted conception: a population-based cohort study. *Human Reproduction.* 2010; 25: 2115-23.
71. Zhu JL, Hvidtjorn D, Basso O, Obel C, Thorsen P, Uldall P, et al. Parental infertility and cerebral palsy in children. *Human Reproduction.* 2010; 25: 3142-5.
72. Bay B, Mortensen EL, Kesmodel US. Assisted reproduction and child neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Fertility and Sterility.* 2013; 100: 844-53.
73. El Hajj N, Haaf T. Epigenetic disturbances in in vitro cultured gametes and embryos: implications for human assisted reproduction. *Fertility and Sterility.* 2013; 99: 632-41.
74. Fauque P. Ovulation induction and epigenetic anomalies. *Fertility and Sterility.* 2013; 99: 616-23.
75. Dawson MA, Kouzarides T, Huntly BJP. Targeting epigenetic readers in cancer. *New England Journal of Medicine.* 2012; 367: 647-57.
76. Sutcliffe AG, D'Souza SW, Cadman J, Richards B, McKinlay IA, Lieberman B. Minor congenital anomalies, major congenital malformations and development

- in children conceived from cryopreserved embryos. *Human Reproduction*. 1995; 10: 3332-7.
77. Hiura H, Okae H, Miyauchi N, et al. Characterization of DNA methylation errors in patients with imprinting disorders conceived by assisted reproduction technologies. *Human Reproduction*. 2012; 27: 2541-8.
 78. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366: 1803-13.
 79. Sutcliffe AG, Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. *Lancet*. 2007; 370: 351-9.
 80. Maher ER, Afnan M, Barratt CL. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: epigenetics, imprinting, ART and icebergs? *Hum Reprod*. 2003; 18: 2508-11.
 81. Chen SL, Shi XY, Zheng HY, Wu FR, Luo C. Aberrant DNA methylation of imprinted H19 gene in human preimplantation embryos. *Fertil Steril*. 2010; 94: 2356-8.
 82. Katari S, Turan N, Bibikova M, et al. DNA methylation and gene expression differences in children conceived in vitro or in vivo. *Hum Mol Genet*. 2009; 18: 3769-78.
 83. Katagiri Y, Aoki C, Tamaki-Ishihara Y, et al. Effects of assisted reproduction technology on placental imprinted gene expression. *Obstet Gynecol Int*. 2010; 2010.
 84. Toren A, Sharon N, Mandel M, Neumann Y, Kenet G, Kaplinsky C, et al. Two embryonal cancers after in vitro fertilization. *Cancer*. 1995; 76: 2372-4.
 85. Kobayashi N, Matsui I, Tanimura M, Nagahara N, Akatsuka J, Hirayama T, et al. Childhood neuroectodermal tumours and malignant lymphoma after maternal ovulation induction. *Lancet*. 1991; 338: 955.
 86. Kallen B, Finnstrom O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Trends in delivery and neonatal outcome after in vitro fertilization in Sweden: Data for 25 years. *Hum Reprod*. 2010; 25: 1026–34.

87. Lim D, Maher ER. Genomic imprinting syndromes and cancer. *Adv Genet.* 2010; 70: 145-75.
88. Lazaraviciute G, Krauser M. A systematic review and meta analysis of DNA methylation levels and imprinting disorders in children conceived by IVF/ICSI compared with children conceived spontaneously. *Human Reproduction Update.* 2014; 20: 840-52.
89. Tobi EW, Goeman JJ, Monajemi R, et al. DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism. *Nat Commun.* 2014; 26: 5592.
90. Neelanjana M, Sabaratnam A. Malignant conditions in children born after assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol Surv.* 2008; 63: 669-76.
91. Birnbaum LS, Fenton SE. Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. *Environ Health Perspect.* 2003; 111: 389-94.
92. Greger V, Passarge E, Hopping W, Messmer E, Horsthemke B. Epigenetic changes may contribute to the formation and spontaneous regression of retinoblastoma. *Hum Genet.* 1989; 83: 155-8.
93. Greger V, Debus N, Lohmann D, Hopping W, Passarge E, Horsthemke B. Frequency and parental origin of hypermethylated RB1 alleles in retinoblastoma. *Hum Genet.* 1994; 94: 491-6.
94. Ohtani-Fujita N, Dryja TP, Rapaport JM, Fujita T, Matsumura S, Ozasa K, et al. Hypermethylation in the retinoblastoma gene is associated with unilateral, sporadic retinoblastoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 1997; 98: 43-9.
95. Lightfoot T, Bunch K, Ansell P, Murphy M. Ovulation induction, assisted conception and childhood cancer. *Eur J Cancer.* 2005; 41: 715-24.
96. Owen CM, Segars JH. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Semin Reprod Med.* 2009; 27: 417-28.
97. Thompson JR, Williams CJ. Genomic imprinting and assisted reproductive technology: connections and potential risks. *Semin Reprod Med.* 2005; 23: 285-95.

98. Henningsen AA, Gissler M, Skjaerven R, Bergh C, Tiitinen A, Romundstad LB, et al. Trends in perinatal health after assisted reproduction: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod.* 2015; 30: 710–6.
99. Inbar-Feigenberg M, Choufani S, Cytrynbaum C, Chen YA, Steele L, Shuman C, et al. Mosaicism for genome-wide paternal uniparental disomy with features of multiple imprinting disorders: diagnostic and management issues. *Am J Med Genet A.* 2013; 161: 13–20.
100. Paulsen M, Ferguson-Smith AC. DNA methylation in genomic imprinting, development, and disease. *J Pathol.* 2001; 195: 97–110.
101. Choufani S, Shuman C, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010; 154: 343–54.
102. Johnson KJ, Carozza SE, Chow EJ, Fox EE, Horel S, McLaughlin CC, et al. Parental age and risk of childhood cancer: a pooled analysis. *Epidemiology.* 2009; 20: 475–83.
103. Marchetti F, Wyrobek AJ. Mechanisms and consequences of paternally-transmitted chromosomal abnormalities. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2005; 75: 112–29.
104. Hargreave M, Jensen A, Deltour I, Brinton LA, Andersen KK, Kjaer SK. Increased risk for cancer among offspring of women with fertility problems. *Int J Cancer.* 2013; 133: 1180–6.
105. Hargreave M, Jensen A, Nielsen TS, Colov EP, Andersen KK, Pinborg A, et al. Maternal use of fertility drugs and risk of cancer in children—a nationwide population-based cohort study in Denmark. *International Journal of Cancer.* 2015; 136: 1931–9.
106. White L, Giri N, Vowels MR, et al. Neuroectodermal tumours in children born after assisted conception. *Lancet.* 1990; 336: 1577.
107. Melamed I, Bujanover Y, Hammer J, et al. Hepatoblastoma in an infant born to a mother after hormonal treatment for sterility. *N Engl J Med.* 1982; 307: 820.

108. Raimondi S, Pedotti P, Taioli E. Meta analysis of cancer incidence in children born after assisted reproductive technologies. *British Journal of Cancer*. 2005; 93: 1053–6.
109. Hargreave M, Jensen A, Toender A, et al. Fertility treatment and childhood cancer risk: a systematic meta analysis. *Fertil Steril*. 2013; 100: 150–61.
110. Williams CL, Bunch KJ, Murphy MFG, et al. Cancer risk in children born after donor ART. *Hum Reprod*. 2018; 33: 140–6.
111. Lerner-Geva L, Boyko V, Ehrlich S, et al. Possible risk for cancer among children born following assisted reproductive technology in Israel. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64: 262-92.
112. Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TA, et al. Risk of cancer in children conceived by assisted reproductive technology. *Pediatrics*. 2016; 137: 2015-61.
113. Sundh KJ, Henningsen AK, Kallen K, et al. Cancer in children and young adults born after assisted reproductive technology: a Nordic cohort study from the Committee of Nordic ART and Safety (CoNARTaS). *Hum Reprod*. 2014; 29: 2050–7.
114. Williams CL, Bunch KJ, Stiller CA, et al. Cancer risk among children born after assisted conception. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1819–27.
115. İnce, D, Çeçen, E. İn vitro Fertilizasyon ve Çocukluk Çağı Kanserleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2011; 31: 206-214.
116. Wang T, Chen L, Yang T, Wang L, Zhao L, Zhang S, Qin J. Cancer risk among children conceived by fertility treatment. *International Journal of Cancer*. 2019; 144: 3001-13.
117. Pinborg A, Loft A, Aaris Henningsen AK, et al. Infant outcome of 957 singletons born after frozen embryo replacement: the Danish National Cohort Study 1995-2006. *Fertil Steril*. 2010; 94: 1320–7.
118. Wainstock T, Walfisch A, Hoham-Vardi I, et al. Fertility treatments and pediatric neoplasms of the offspring: results of a population-based cohort with a median follow-up of 10 years. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216: 314.

119. Kallen B, Finnström O, Nygren KG, et al. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk. *Fertil Steril*. 2005; 84: 605–10.
120. Lidegaard O, Pinborg A, Andersen AN. Imprinting diseases and IVF: Danish national IVF cohort study. *Hum Reprod*. 2005; 20: 950–4.
121. Bradbury BD. In vitro fertilization and childhood retinoblastoma. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58: 209–11.
122. Klip H, Burger CW, de Kraker J, et al. Risk of cancer in the offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod*. 2001; 16: 2451–8.
123. Lerner-Geva L, Toren A, Chetrit A, et al. The risk for cancer among children of women who underwent in vitro fertilization. *Cancer*. 2000; 88: 2845–7.
124. Doyle P, Bunch KJ, Beral V, et al. Cancer incidence in children conceived with assisted reproduction technology. *Lancet*. 1998; 352: 452–3.
125. Rudant J, Amigou A, Orsi L, et al. Fertility treatments, congenital malformations, fetal loss, and childhood acute leukemia: the ESCALE study (SFCE). *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60: 301–8.
126. Foix-L'Hélias L, Aerts I, Marchand L, et al. Are children born after infertility treatment at increased risk of retinoblastoma? *Human Reproduction*. 2012; 27: 2186–92.
127. Petridou ET, Sergentanis TN, Panagopoulou P, et al. In vitro fertilization and risk of childhood leukemia in Greece and Sweden. *Pediatric Blood Cancer*. 2012; 58: 930–6.
128. Puumala SE, Ross JA, Feusner JH, et al. Parental infertility, infertility treatment and hepatoblastoma: a report from the Children's oncology group. *Human Reproduction*. 2012; 27: 1649–56.
129. Puumala SE, Ross JA, Wall MM, et al. Pediatric germ cell tumors and parental infertility and infertility treatment: a Children's oncology group report. *Cancer Epidemiology*. 2011; 35: 25–31.

130. Puumala SE, Spector LG, Wall MM, et al. Infant leukemia and parental infertility or its treatment: a Children's oncology group report. *Human Reproduction*. 2010; 25: 1561–8.
131. Mallol-Mesnard N, Menegaux F, Lacour B, et al. Birth characteristics and childhood malignant central nervous system tumors: the ESCALE study (French Society for Childhood Cancer). *Cancer Detect Prev*. 2008; 32: 79–86.
132. Puumala SE, Ross JA, Olshan AF, et al. Reproductive history, infertility treatment, and the risk of acute leukemia in children with down syndrome: a report from the Children's oncology group. *Cancer*. 2007; 110: 2067–74.
133. McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, et al. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. *Am J Epidemiol*. 2006; 163: 818–28.
134. Olshan AF, Smith J, Cook MN, et al. Hormone and fertility drug use and the risk of neuroblastoma: a report from the Children's cancer group and the pediatric oncology group. *Am J Epidemiol*. 1999; 150: 930–8.
135. Schuz J, Kaatsch P, Kaletsch U, et al. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol*. 1999; 28: 631–9.
136. Roman E, Ansell P, Bull D. Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children and young adults: are prenatal and neonatal factors important determinants of disease? *British Journal of Cancer*. 1997; 76: 406–15.
137. Michalek AM, Buck GM, Nasca PC, et al. Gravid health status, medication use, and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol*. 1996; 143: 996–1001.
138. Doornbos ME, Maas SM, McDonnell J, et al. Infertility, assisted reproduction technologies and imprinting disturbances: a Dutch study. *Human Reproduction*. 2007; 22: 2476–80.
139. Ludwig M, Katalinic A, Gross S, et al. Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples. *J Med Genet*. 2005; 42: 289–91.
140. Niemitz EL, Feinberg AP. Epigenetics and assisted reproductive technology: a call for investigation. *Am J Hum Genet*. 2004; 74: 599–609.

141. Williams CL, Bunch KJ, Murphy MFG, Stiller CA, Botting BJ, Wallace WH, Sutcliffe AG. Cancer risk in children born after donor ART. *Human Reproduction*. 2017; 33: 140-6.
142. Ericson A, Nygren KG, Olausson PO, Kallen B. Hospital care utilization of infants born after IVF. *Hum Reprod*. 2002; 17: 929–32. .
143. Wang R, Metayer C, Morimoto L, et al. Parental age and risk of pediatric cancer in the offspring: a population-based record-linkage study in California. *Am J Epidemiol*. 2017; 186: 843-56.
144. Yip BH, Pawitan Y, Czene K. Parental age and risk of childhood cancers: a population-based cohort study from Sweden. *Int J Epidemiol*. 2006; 35:1495–1503.
145. Dockerty JD. Case-control study of parental age, parity and socioeconomic level in relation to childhood cancers. *Int J Epidemiol*. 2001; 30: 1428–37.
146. Sergentanis TN, Thomopoulos TP, Gialamas SP, et al. Risk for childhood leukemia associated with maternal and paternal age. *Eur J Epidemiol*. 2015; 30: 1229–61.
147. Contreras ZA, Hansen J, Ritz B, Olsen J, Yu F, Heck JF. Parental age and childhood cancer risk: a Danish population-based registry study. *Cancer epidemiology*. 2017; 49: 202-15.
148. Imterat M, Wainstock T, Sheiner E, Kapelushnik J, Fischer L, Walfisch A. Advanced maternal age during pregnancy and the risk for malignant morbidity in the childhood. *European journal of pediatrics*. 2018; 177: 879-86.
149. Hjalgrim LL, Rostgaard K, Hjalgrim H, Westergaard T, Thomassen H, Forestier E, et al. Birth weight and risk for childhood leukemia in Denmark, Sweden, Norway, and Iceland. *Journal of National Cancer Institute*. 2004; 96: 1549–56.
150. Caughey RW, Michels KB. Birth weight and childhood leukemia: a meta-analysis and review of the current evidence. *International Journal of Cancer*. 2009; 124: 2658–70.

151. Bjorge T, Sorensen HT, Grotmol T, Engeland A, Stephansson O, Gissler M, et al. Fetal growth and childhood cancer: a population-based study. *Pediatrics*. 2013; 132: 1265–75.
152. Schmidt LS, Schuz J, Lahteenmaki P et al. Fetal growth, preterm birth, neonatal stress and risk for CNS tumors in children: a Nordic population and register based case control study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2010; 19: 1042–52.
153. O'Neill KA, Murphy MFG, Bunch KJ, Puumala SE, Carozza SE, Chow EJ, et al. Infant birthweight and risk of childhood cancer: international population-based case control studies of 40000 cases. *International Journal of Epidemiology*. 2015; 44: 153–168.
154. Ansell P, Mitchell CD, Roman E, Simpson J, Birch JM, Eden TO. Relationships between perinatal and maternal characteristics and hepatoblastoma: a report from the UKCCS. *European journal of cancer*. 2005; 41: 741-8.
155. Crump C, Sundquist K, Sieh W, Winkleby MA, Sundquist J. Perinatal and family risk factors for non-Hodgkin lymphoma in early life: a Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104: 923–930.
156. Crump C, Sundquist K, Sieh W, Winkleby MA, Sundquist J. Perinatal and family risk factors for Hodgkin lymphoma in childhood through young adulthood. *Am J Epidemiol*. 2012; 176: 1147–58.
157. Jourdan-Da Silva N, Perel Y, Méchinaud F, et al. Infectious diseases in the first year of life, perinatal characteristics and childhood acute leukaemia. *Br J Cancer*. 2004; 90: 139 –145.
158. Dunietz GL, Holzman C, McKane P, Li C, Boulet SL, Todem D, Diamond MP. Assisted reproductive technology and the risk of preterm birth among primiparas. *Fertility and sterility*. 2015; 103: 974-79.
159. Samuelsen SO, Bakketeig LS, Tretli S, Johannesen TB, Magnus P. Birth weight and childhood cancer. *Epidemiology*. 2009; 20: 484–87.

160. Rangel M, Cypriano M, de Martino Lee ML, Luisi FA, Petrilli AS, Strufaldi MW, et al. Leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, and Wilms tumor in childhood: the role of birth weight. *European Journal of Pediatrics*. 2010; 169: 875–81.
161. Milne E, Laurvick CL, Blair E, Bower C, de Klerk N. Fetal growth and acute childhood leukemia: looking beyond birth weight. *American Journal of Epidemiology*. 2007; 166: 151–59.
162. Johnston LB, Clark AJ, Savage MO. Genetic factors contributing to birth weight. *ADC Fetal Neonatal Edition*. 2002; 86: 2–3.
163. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA. Effect of body mass index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health*. 2007; 7: 168.
164. Nohr EA, Vaeth M, Baker JL, Sorensen T, Olsen J, Rasmussen KM. Combined associations of prepregnancy body mass index and gestational weight gain with the outcome of pregnancy. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008; 87: 1750–59.
165. Paltiel O, Tikellis G et al. International Childhood Cancer Cohort Consortium. Birthweight and childhood cancer: preliminary findings from the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C). *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015; 29: 335–45.
166. Dahlhaus A, Prengel P, Spector L, Pieper D. Birth weight and subsequent risk of childhood primary brain tumors: An updated meta-analysis. *Pediatric blood & cancer*. 2017; 64: 262-99.
167. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Ohlsson A, Beyene J, Murphy KE, Knowledge Synthesis G. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010; 148: 105–113.
168. Olivennes F, Fanchin R, Ledee N, Righini C, Kadoch IJ, Frydman R. Perinatal outcome and developmental studies on children born after IVF. *Hum Reprod Update*. 2002; 8: 117–128.

169. Wang JX, Norman RJ, Kristiansson P. The effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth. *Hum Reprod.* 2002; 17: 945–9.
170. De Sutter P, Veldeman L, Kok P, Szymczak N, Van der Elst J, Dhont M. Comparison of outcome of pregnancy after intra-uterine insemination (IUI) and IVF. *Human Reproduction.* 2005; 20: 1642-6.
171. Chu P, Wang H, et al. Maternal smoking during pregnancy and risk of childhood neuroblastoma: Systematic review and meta-analysis. *Journal of cancer research and therapeutics* 2016; 12: 999.
172. Tettamanti G, Ljung R et al. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: Results from a Swedish cohort study. *Cancer epidemiology* 2016; 40, 67-72.
173. Rumrich IK, Viluksela M, Vähäkangas K, Gissler M, Surcel HM, Hänninen O. Maternal smoking and the risk of cancer in early life—a meta-analysis. *PloS one* 2016; 11: 1640-50.
174. Kessous R, Wainstock T, Sheiner E. Smoking during pregnancy as a possible risk factor for pediatric neoplasms in the offspring: A population-based cohort study. *Addictive behaviors* 2019; 90, 349-353.
175. G.O. Tadmouri, P. Nair, T. Obeid, et al., Consanguinity and reproductive health among Arabs, *Reprod. Health* 6 2009; 17.
176. El Mouzan MI, Al Salloum AA, Al Herbish AS, Qurachi MM, Al Omar AA: Consanguinity and major genetic disorders in Saudi children: a community-based cross-sectional study. *Ann Saudi Med* 2008, 28:169-173.
177. Little, J. *Epidemiology of childhood cancer*, vol. 149. IARC Scientific Publications, Lyon, France, 1999; 67– 89.
178. Jastaniah W, Aljefri A, Ayas M, Alharbi M, Alkhayat N, Al-Anzi F, Alsultan A. Prevalence of hereditary cancer susceptibility syndromes in children with cancer in a highly consanguineous population. *Cancer Epidemiology* 2018; 55, 88–95.
179. Bener A, Hussain R: Consanguineous unions and child health in the State of Qatar. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006; 20:372-378.

180. Hamamy HA, Masri AT, Al-Hadidy AM, Ajlouni KM: Consanguinity and genetic disorders. Profile from Jordan. *Saudi Med J* 2007, 28:1015-7.
181. Haim N, Cohen Y, Robinson E. Malignant lymphoma in first-degree blood relatives. *Cancer* 1982; 49: 2197– 2200.
182. Goldgar, DE, Easton, DF, Cannon-Albright, LA, Skolnick, MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1600-8.
183. Altieri A, Bermejo JL, Hemminki K. Familial risk for non-Hodgkin lymphoma and other lymphoproliferative malignancies by histopathologic subtype: the Swedish family-cancer database. *Blood* 2005; 106: 668–72.
184. Altieri A, Hemminki K. The familial risk of Hodgkin's lymphoma ranks among the highest in the Swedish family-cancer database. *Leukemia* 2006; 20: 2062–3.
185. Altieri O, Schmit T, Adler B, Rachmilevitz EA. The incidence of lymphoma in first-degree relatives of patients with Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma: results and limitations of a registry-linked study. *Cancer* 2000; 88: 2357–66.
186. Kerber RA, O'Brien E. A cohort study of cancer risk in relation to family histories of cancer in the Utah population database. *Cancer* 2005; 103: 1906–15.
187. Rudant J, Menegaux F, Leverger G, Baruchel A. Family history of cancer in children with acute leukemia, Hodgkin's lymphoma or non-Hodgkin's lymphoma: the ESCALE study (SFCE). *International journal of cancer* 2007; 121: 119-126.
188. Shpilberg, O, Modan, M, Modan, B, Chetrit, A, Fuchs, Z, Ramot, B. Familial aggregation of haematological neoplasms: a controlled study. *Br J Haematol* 1994; 87: 75– 80.
189. Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, Jonzon A, Ekblom A, Perinatal exposure to infection and risk of childhood leukemia. *Medical and pediatric oncology* 2002; 38: 391-397.

190. Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, Jonzon A, Ekblom A. Supplementary oxygen and risk of childhood lymphatic leukaemia. *Acta Paediatrica*. 2002; 91: 1328-33.



8. ÖZGEÇMİŞ

ADI SOYADI: Neslihan ÖZHAN

DÜZENLEME TARİHİ	03.08.2019		
T.C. KİMLİK NO	30268898958		
DOĞUM YERİ VE YILI	Silivri-İstanbul / 1990		
GÖREV YERİ	İstanbul Tıp Fakültesi		
GÖREV UNVANI	Tıpta Uzmanlık Öğrencisi		
YAZIŞMA ADRESİ	İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çapa 34390 Fatih-İstanbul		
TELEFON	0212 414 20 00 / 32444	GSM	0536 5101473
E-POSTA	drneslihanozhan@gmail.com	FAX	0212 533 13 83

MEZUNİYET TARİHİ	ÜNİVERSİTE-FAKÜLTE-BÖLÜM/ANABİLİM DALI
2013	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

9. EKLER

EK-1: Çocukluk Çağı Malignitelerinde Etiyolojik Faktör Araştırması Kontrol Grubu Anketi

Doğum tarihi:

Cinsiyeti: K E

Akrabalık: var yok

Aile öyküsü (çocukluk çağı/erişkin kanser): var yok

Ailede kanser tipi:

Doğumdaki anne yaşı:

Gebelik: Spontan IVF Diğer yardımcı üreme teknikleri

Gebelik süresi: <34 gh 34-37 gh >37gh

Doğum ağırlığı: <1500gr 1500-2500 gr >2500 gr

Doğum şekli: NSD C/S

YDYBÜ ihtiyacı: var yok

Konjenital malformasyon varlığı : minör majör yok

Parite: 1 2 3 >4

Varsa düşük / küretaj : var yok

Gebelikte sigara/alkol maruziyeti: var yok

Annenin bilinen bir hastalığı: var yok

Gebelikte karşılaşılan sorun(hipertansiyon/diabet/kolestaz/enfeksiyon vb.): var yok

Gebelikte kullanılan ilaç: var yok

EK-2: Çocukluk Çağı Malignitelerinde Etiyolojik Faktör Araştırması Çalışma Grubu Anketi

Doğum tarihi:

Tanı yaşı (ay):

Cinsiyeti: K E

Tanısı:

Alt grup: solid tm lösemi-lenfoma

Başvuru şikayeti: kilo kaybı halsizlik -solukluk ateş kitle/şişlik karın ağrısı diğer

Akrabalık: var yok

Aile öyküsü (çocukluk çağı/erişkin kanser): var yok

Doğumdaki anne yaşı:

Gebelik: Spontan IVF Diğer yardımcı üreme teknikleri

Gebelik süresi: <34 gh 34-37 gh >37gh

Doğum ağırlığı: <1500gr 1500-2500 gr >2500 gr

Doğum şekli : NSD C/S

YDYBÜ ihtiyacı: var yok

Konjenital malformasyon varlığı : minör majör yok

Gravida: 1 2 3 >4

Varsa düşük / küretaj : var yok

Gebelikte sigara/alkol maruziyeti: var yok

Annenin bilinen bir hastalığı: var yok

Gebelikte karşılaşılan sorun(hipertansiyon/diabet/kolestaz/enfeksiyon vb.): var yok

Gebelikte kullanılan ilaç: var yok

EK-3: Etik Kurul Kararı



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 769

Konu: Doç. Dr. Deniz TUĞCU hk.

Tarih : 29.05.2018

Sayın Doç. Dr. Deniz TUĞCU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

İlgi : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 17/05/2018 gün ve 181360 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Neslihan ÖZHAN' ın yürüteceği 2018/718 dosya numaralı "Çocukluk çağı malignitelerinde etyolojik faktör olarak yardımcı fertilizasyon tekniklerinin araştırılması" başlıklı çalışma kurulumuzun 25/05/2018 tarih ve 10 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu