



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

**ALTI-ONSEKİZ YAŞ ARASI SOLİD TÜMÖR VE LENFOMA TANILI
TEDAVİ BİTİMİNDEN EN AZ 1 YIL GEÇMİŞ REMİSYONDA VEYAHUT
KÜR SAĞLANMIŞ HASTALARDA PUBERTAL GELİŞİMİN İNCELENMESİ**

Dr. Fevzi Aydoğdu

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2022



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

**ALTI-ONSEKİZ YAŞ ARASI SOLİD TÜMÖR VE LENFOMA TANILI
TEDAVİ BİTİMİNDEN EN AZ 1 YIL GEÇMİŞ REMİSYONDA VEYAHUT
KÜR SAĞLANMIŞ HASTALARDA PUBERTAL GELİŞİMİN İNCELENMESİ**

Dr. Fevzi Aydoğdu

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Erdal Eren

BURSA-2022

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet	iii
Giriş	1
Genel Bilgiler	3
Gereç ve Yöntem	45
Bulgular	54
Tartışma ve Sonuç	79
Kaynaklar	95
Ekler	111
Teşekkür	119
Özgeçmiş	120

ÖZET

Altı-On sekiz Yaş Arası Solid Tümör ve Lenfoma Tanılı Tedavi Bitiminden En Az 1 Yıl Geçmiş Remisyonda veyahut Kür Sağlanmış Hastalarda Pubertal Gelişimin İncelenmesi

Çocukluk çağı kanserlerinde sağkalımın artması ile tedaviye bağlı geç etkiler daha sık görülmektedir. Endokrin geç etkilerden birisi de pubertal bozukluklardır. Ayrıca çocukluk çağı kanserlerinden kurtulanlarda pubertal bozuklukla beraber obezite, büyüme ve gelişme geriliği, malnütrisyon, tiroid ve hipofizer sorunlar gibi endokrinolojik sorunlar karşımıza çıkabilmektedir.

Bu çalışmada lenfoma ve solid tümör tanısı alıp iyileşmiş hastalarda pubertal gelişimin incelenmesi ve pubertal gelişimi etkileyebilecek birtakım endokrin geç etkinin araştırılması amaçlanmıştır. 101 çocukluk çağı kanserinden kurtulan hasta ve 101 sağlıklı çocuk çalışmaya alınarak karşılaştırmalı olarak puberte değerlendirilmiştir. Ayrıca hasta grubunda hipofizer yetmezlik, hipotiroidi gibi pubertal bozukluklara eşlik edebilecek endokrin geç etkiler araştırılmıştır.

Çalışmamızda 7 hastada (%6,9) pubertal bozukluk, 14 hastada (%13,8) boy kısalığı, 13 hastada malnütrisyon (%12,9), 16 hastada obezite (%15,9), 23 hastada hipotiroidi (%22,7), 18 hastada hipofizer yetmezlik (%17,8) ve 3 hastada (%2,9) gonadal yetmezlik geliştiği ve bazılarının birliktelik gösterdiği görülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamız çocukluk çağı kanserlerinden kurtulanlarda tedaviye bağlı pubertal bozukluklar ve buna eşlik edebilecek hipotiroidi, gonadal yetmezlik gibi birçok endokrin geç etkinin azımsanmayacak sıklıkta görülebileceğini göstermiştir. Çocuk hekimlerinin pediatrik kanserden kurtulan çocukların pubertal ve endokrin geç etkiler geliştirebileceği, izlem ve muayenesinin bu farkındalık ile yapılmasının gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı kanserleri, endokrin geç etkiler, pubertal bozukluklar.

SUMMARY

Investigation Of Pubertal Development In Patients Aged 6-18 Years With A Diagnosis Of Solid Tumor And Lymphoma Who Are At Least 1 Year After The End Of Treatment In Remission Or Cure State

Treatment-related late effects are more common with increased survival in childhood cancers. One of the endocrine late effects is pubertal disorders. In addition, endocrinological problems such as obesity, growth and development retardation, malnutrition, thyroid and pituitary problems may occur together with pubertal disorder in survivors of childhood cancers.

In this study, it was aimed to examine pubertal development and to investigate some endocrine late effects that may affect pubertal development in patients diagnosed with lymphoma and solid tumor and recovered. 101 childhood cancer survivors and 101 healthy children were included in the study and puberty was evaluated comparatively. In addition, endocrine late effects that may accompany pubertal disorders such as pituitary insufficiency and hypothyroidism were investigated in the patient group.

In our study, pubertal disorder in 7 patients (6.9%), short stature in 14 patients (13.8%), malnutrition in 13 patients (12.9%), obesity in 16 patients (15.9%), hypothyroidism in 23 patients (22%, 7), pituitary insufficiency in 18 patients (17.8%) and gonadal insufficiency in 3 patients (2.9%) and some of them were found to be associated.

In conclusion, our study has shown that treatment-related pubertal disorders and many endocrine late effects such as hypothyroidism and gonadal insufficiency can be seen with considerable frequency in survivors of childhood cancers. We think that pediatricians may develop pubertal and endocrine late effects on children who survived pediatric cancer, and that follow-up and examination should be done with this awareness.

Keywords: Childhood cancers, endocrine late effects, pubertal disorders.

GİRİŞ

Tüm dünyada çocukluk çağı kanserleri çocuklardaki en önemli ölüm nedenlerindedir ve çocukluk çağı kanser insidansı zamanla artma eğilimindedir. Ancak geçtiğimiz 25 yıl boyunca, çocukluk çağı kanserlerinde 5 yıllık sağkalım oranı belirgin artmış ve daha etkili tedavilerin kullanılmasıyla bu oran %80'i geçmiştir (1, 2). Yeni tedavi modaliteleri ve riske uygun tedavi yaklaşımı birlikte 5 yıllık sağkalım artarken, tedavi sonrası dönemde kanser ve tedavisinin neden olduğu etkiler daha sık görülmeye başlanmıştır. Çocukluk çağı kanserlerinin cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve yeni tedavi yöntemleri ile tedavisi birçok sekelle sonuçlanabilir.

Çocukluk çağı kanserlerinden iyileşen hasta sayısı artıkça tedavi sonrası istenmeyen etkilerin görüldüğü ve tedavi gerektiren bir grup oluşmaktadır. 1970-1990 yılları arasında tedavi olan kanserli çocukların 10 yıldan fazla izlem süresi içinde üçte ikisinde en az bir organ veya sisteme bağlı hasar ve kronik hastalık görüleceği belirlenmiştir (3).

Geç etki kavramı, kanser tanısından itibaren süren sorunları ve tedavi bitiminden sonra gelişen fiziksel ve psikolojik istenmeyen etkileri kapsar. Geç etkiler tanıdan en az beş yıl sonra var olan sorunlardır (4). Bunlar arasında bilişsel bozukluklar, endokrin bozukluklar, kardiyak problemler, işitme kaybı, solunum problemleri, infertilite, ikincil kanserler yer almaktadır.

Endokrin sorunlar, kanser tedavisinin en yaygın geç etkileri arasındadır. Endokrin komplikasyonlardan pubertal gelişim özellikle çocukluk çağı kanserlerinden kurtulan hastalarda psikososyal ve birçok açıdan özellikle önemlidir. Özellikle büyümenin hızlandığı, kişilik gelişiminin başladığı, vücut yapısının değiştiği, dünyayı ve bireyin kendi yaşamını anlamlandırdığı yetişkinliğe geçiş olarak bu düşünülen bu dönemde oluşabilecek sorunlar bireyi ciddi bir şekilde etkileyebilmektedir. Bu dönemin sağlıklı bir şekilde gerçekleşmesi önem arz etmektedir. Bu dönem boyunca gereken tıbbi tedavi almasının yanı sıra çocuk bütünüyle değerlendirilmeli,

fizyolojik ve normal gelişimi için gerekli destekleri de almasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Çocukluk çağı kanserlerinin teşhis ve tedavisi, pubertenin zamanlamasını ve ilerlemesini etkileme potansiyeline sahiptir. Hipotalamohipofizer aksı etkileyebilecek sinir sistemi tümörleri, bu bölgede yapılan cerrahi operasyon ve kraniyal radyoterapiye maruz kalmanın tümü hem puberte prekoks hem de puberte tarda gibi pubertal bozukluklara yol açabilir (5, 6).

Kanser rehabilitasyonu, tedavi sonrası kanser bakımının sağlanması ve sağlıklı gelişim için en iyi uygulamaları belirlemek için sürekli çaba sarf edilmesi gerekmektedir. Pediatrik kanserlerin sağkalım oranlarının yüksek olması ve sağlıklı gelişim göz önüne alındığında, kanserin ve tedavilerinin pubertenin doğal seyrinin korunması ile ilgili daha ileri çalışmalar, hastalığın tüm yönleri dahil olmak üzere bu hastaların danışmanlığını ve yönetimini geliştirmek için gereklidir. Gelecekteki araştırmalar ayrıca, kanserden kurtulanların sağlıklı bir yaşam tarzını benimseme ve sürdürme konusunda en iyi uygulamaları belirlemeye odaklanmalıdır

Bu çalışmada:

- Çocukluk çağında cerrahi, kemoterapi ve/veya radyoterapi almış olan hastalarda pubertal durumla birlikte sekonder seks karakterlerinin (meme dokusu, erişkin tipi kıllanma, testis volümü, penis boyu) değerlendirilmesi ve bunları etkileyebilecek gonadal, hipofizer ve tiroid sorunların incelenmesi,
- Pubertal ilerleme ile tanı yaşı, cerrahi tedavi, kemoteröpatik ajan ve radyoterapi alıp almaması, tedavi süresi ve tedavi sonrası geçen süre ilişkisinin araştırılması,
- Çocukluk çağında cerrahi, kemoterapi ve/veya radyoterapi almış olan hastaların boy kısalığı, büyüme geriliği, obezite, malnütrisyon, açısından değerlendirilmesi
- Tüm değerlendirmelerin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

I. Çocukluk Çağı Kanserleri ve Epidemiyolojisi

Çocukluk çağı kanserleri tüm kanserlerin %2-4'ünü oluşturur. Dünya çapında her yıl yaklaşık 300.000 çocuk kanser tanısı almaktadır. Türkiye'de ise bu değer yaklaşık 2500-3000 civarındadır (7). Pediatrik kanserlerin görülme oranı kanserin türüne, bölgeye, hastanın cinsine, yaşa ve etnik gruba göre önemli derecede değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Kanser Enstitü'sünün kanser istatistikleri için sürveyans, epidemiyoloji ve sonuçlar adlı çalışması olan SEER'in 2008-2017 verilerinde 0-19 yaş grubunda kanser görülme insidansı yıllık milyonda 181 olarak belirtilmiştir (8). Çocuklarda kanser görülme sıklığı Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre (2001-2010 yılları) 0-14 yaş grubunda, milyonda 140.6, 15-19 yaş grubunda ise yaklaşık olarak milyonda 185 olarak bildirilmiştir (9). Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Pediatrik Hematoloji derneği kayıtlarına göre ise milyonda olarak 0-14 yaş grubunda 96,4 olarak bildirilmiştir.

Çocuklarda kanser erişkinlere kıyasla daha az sıklıkta olup, tüm kanserlerin %0,5'i 15 yaşından küçük çocuklarda görülmektedir (10). Her yıl ülkemizde 80 milyon nüfusa göre yapılan değerlendirmede 170.000 civarında erişkin kanser vakası beklenirken, 0-14 yaş grubunda 3000, 15-19 yaş grubunda ise 1216 kadar kanser beklenmektedir. Bununla birlikte, kür oranının yüksekliği ve beklenen hayat süresinin uzun olması; erken ve etkin tedavi, hayat kalitesinin artırılması, psikososyal destek konularındaki yaklaşımı daha anlamlı hale getirmektedir.

Çocukluk çağı kanserleri çocukluk ve ergenlik döneminde en önemli ölüm nedenleri arasındadır. Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) verilerine göre 2019 yılında 0-14 yaş grubu arasında çocuk ölümleri nedenleri arasında kanserler üçüncü sırada yer almaktadır. TÜİK verilerine göre 2019 yılına ait

0-14 yaş grubu çocuklarda ölüm nedenlerinin sayısı ve oranı Tablo-1'de gösterilmektedir.

Tablo-1: Türkiye İstatistik Kurumunun verilerine göre 2019 yılında 0-14 yaş grubu arasında çocuk ölüm sayısı ve oranları.

Ölüm nedeni	Kişi Sayısı	% oranı
Dışsal yaralanma nedenleri ve zehirlenmeler	952	%6
Sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları	855	%5,4
İyi huylu ve kötü huylu tümörler	583	%3,6
Solunum sistemi hastalıkları	517	%3,2
Dolaşım sistemi hastalıkları	437	%2,7
Endokrin, beslenme ve metabolizmayla ilgili hastalıklar	318	%2
Diğer	10 180	%64,4
Bilinmeyen	1 982	%12,7
Toplam	15 824	%100

Çocukluk çağı kanserleri arasında en sık görülen kanserler lösemiler, santral sinir sistemi (SSS) tümörleri ve lenfomalardır (9). Gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen kanserler lösemiler, santral sinir sistemi (SSS) tümörleri ve lenfomalardır. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği'nin (TPHD) 2009-2018 verilerine göre çocukluk çağı kanserlerinin dağılımı Tablo-2' de gösterilmektedir (11).

Tablo-2: TPOG/TPHD pediatrik kanser kayıtlarına göre kanserlerin sıklığı 2009-2018.

Tümör tipi	Sayı	%
Lösemi	4368	27,8
Lenfoma ve Retiküloendotelyal tümörler	2996	19,1
Santral Sinir Sistemi tümörleri	2089	13,3
Nöroblastom ve Diğer Periferik Sinir Sistemi tümörü	1243	7,9
Retinablastom	358	2,3
Malign Böbrek Tümörleri	788	5
Karaciğer Tümörleri	260	1,7

Malign Kemik Tümörleri	1030	6,6
Yumuşak Doku Sarkomu	1052	6,7
Germ Hücreli Tümör	971	6,7
Karsinomlar, Malign Epitelyal Tümörler ve Diğer Kanserler	462	2,9
Diğer Maligniteler	96	0,5

II. Çocukluk Çağı Kanserlerinde Sağkalım

Çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalan birey sayısının Avrupa'da yaklaşık 400 bin kişi, Amerika Birleşik Devletleri'nde 420 bin kişi civarında olduğu tahmin edilmektedir. Uzun süreli sağkalım elde edilen hastaların yaklaşık %30'u yirmi yaşından küçüktür. Erken tanı ve tedavi değişiklikleri ile son 30 yılda çocukluk çağı kanserlerinden sağkalımlar hızla artmaya devam etmektedir. Günümüzde her 450 adölesan ve genç erişkinden birinin çocukluk çağında kanser yaşamış olduğu tahmin edilmektedir (10).

Gelişmiş ülkelerde pediatrik kanserlerin 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %80 iken, gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha düşüktür. Bu ülkelerdeki sağkalım oranının düşük olması tanı ve tedavide gecikme, sağlık hizmetlerine ulaşımında zorluk, tedaviye bağlı yan etkiler ve birçok başka sebepten kaynaklanabilmektedir. SEER 1975-1977 verilerinde 0-19 yaş grubunda tüm gruplarda 5 yıllık sağkalım oranı %61,6 iken, 2010-2016 yılında 5 yıllık sağkalım oranı %84,5'e kadar yükselmiştir (12). Ülkemizde pediatrik kanserlerin 5 yıllık sağkalım oranı TPOG ve TPHD'nin 2009-2018 verilerinde %70,8 olarak belirtilmektedir (11).

III. Çocukluk Çağı Kanserlerinde Tedavi Sonrası İzlem ve Geç Etkiler

Son 20 yılda gelişen tanı, tedavi ve bakım hizmetlerindeki ilerlemeler ile sağkalım oran ve süresi arttıkça tedavi sonucu gelişen yan etkilerin görülme oranı artmaktadır. Sağkalımı arttıran nedenler arasında riske uygun tedavi yaklaşım, yoğun kemoterapi protokolleri, destek bakımın iyileştirilmesi, kök hücre nakli gibi faktörler yer almaktadır. Geç etki kavramı, kanser tanısından itibaren süren dirençli sorunları ve semptomsuz bir geçiş sürecinden sonra gelişen istenmeyen etkileri kapsar. Geç etkiler tanıdan en az beş yıl sonra var olan sorunlardır (4).

III.A. Çocukluk Çağı Kanserlerinde Tedavi Sonrası İzlem

Güncel onkolojik tedavinin amacı tam iyileşmenin yanında geç etkileri azaltmak olmalıdır. Sağlıklı yaşam tarzının benimsenmesi ve riske uygun hasta yaklaşımı birçok geç etki olasılığını azaltmaktadır (13-15). Geç etkilerin çoğunluğu adolesan ve yetişkinlik döneminde ortaya çıkmaktadır. Buna karşılık çocukluk çağında kanser tanısı alıp tedavi olmuş hastaların bu dönemlerde tedavi merkezleri ile bağlantısı azalmakta ve bireylerin çoğu çocukluk döneminde aldıkları tedaviler ve tedaviye ait riskler hakkında bilgi sahibi değildirler (15).

Tedaviye bağlı geç etkiler erişkinlik dönemi başvurularında ortaya çıktığı zaman hem birey hem de başvurduğu merkez çocukluk çağı kanserleri ve geç etkileri konusunda farkındalığı az olmaktadır. Ayrıca bireyin geçmişte almış olduğu tedaviler hakkında eksiklik olmaktadır. Bu süreçten hastalar zarar görmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Children's Oncology Group (COG) tarafından uygulanan tedavilere göre riske dayalı kılavuzlar geliştirmiştir (3). Birçok ülkede standart izlem önerileri oluşturulmaktadır. Hastanın geç etkiler açısından izlenmesi, yaşam kalitesini iyileştirebilmek adına ülkemizde de bu hastalar için kılavuzlara ihtiyaç vardır. Ayrıca çocuk hekimleri ve erişkin hasta gören tüm hekimler geç etkiler konusunda bilgilendirilmelidir. Hastanın tanısı, aldığı tedaviler, genetik yatkınlık, yaşam tarzı ve eşlik eden durumlar göz alınarak değerlendirilmelidir. Tedavilere bağlı epikriz verilerek her hasta için bireysel değerlendirme yapılmalı ve sağlıklı yaşam için hastaya önerilerde bulunulmalıdır. Bütün bunlarla hastada görülebilecek geç etkiler öngörülmesi ve hastaya sağlıklı yaşam sunulması amaçlanmalıdır.

III.B. Risk Grupları

Geç etkiler hastanın kanser türünden çok aldığı tedavilere bağlı olduğundan dolayı birçok kanser grubunda aynı geç etkiler görülebilmektedir. Tedavinin kendisi kronik hastalık yükünü belirleyen en önemli etmendir (3,4).

Çocukluk çağı kanserlerinde cerrahi, lösemi ve lenfoma dışındaki kanserlerde önceliklidir. Santral sinir sistemi gibi birçok kanser türünde cerrahiye sekonder doku zedelenmesi veya kaybı, organ kayıpları ve fonksiyonel kayıplar gelişebilmektedir (14,15).

Çocukluk çağı kanserlerinde sağkalım şansını arttıran tedavi yaklaşımlarından biri de kemoterapidir. Siklofosamid, sisplatin, karboplatin, dakarbazin, prokarbazin, temozolomid, busulfan gibi alkilleyici grupta yer alan kemoteröpatik ajanlar birçok tedavi protokolünde yer almaktadır. DNA üzerinde etki gösteren bu ajanlar, endokrinolojik sorunlar, infertilite, ikincil kanserler gibi birçok geç etkiye neden olabilmektedir (4, 16). Bunun gibi sayılabilecek birçok kemoterapötik ajan kardiyak, pulmoner, üriner sistem gibi birçok sistemde sorunlara yol açabilir.

Radyoterapi ise özellikle beyin malignitelerinde ve solid tümörlerde lokal kontrolü sağlamada etkin bir tedavi şeklidir. Tedavi alanına, toplam doza, fraksiyon sayısına ve dozajına bağlı olarak bilişsel, endokrinolojik, kardiyak, pulmoner sorunlar gibi birçok soruna yol açabilir. Ayrıca radyoterapi kanserden iyileşen çocuk ve ergenlerde geç ölümlerin en önemli nedenlerindendir (3, 4, 16, 17).

Çocukluk çağı kanserlerinde uygulanan tedavilere bakarak hastaların geç etki açısından risk gruplarına ayrılması akılcı bir yaklaşımdır. Alınan tedavilere bakılarak oluşturulan risk gruplarına göre hastaları değerlendirerek geç etkiler ve sağlıklı yaşam açısından hastalara en doğru yaklaşımı gösterilmelidir. Onkolojik tedaviye göre oluşturulan risk grupları Tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo-3: Geç etkiler için risk grupları.

Risk Grupları	Onkolojik Tedaviler
Düşük Risk	<ul style="list-style-type: none">• Yalnız cerrahi uygulananlar• Kemoterapi protokolünde riskli ilaçlar bulunmayanlar• Radyoterapi almayanlar
Orta Risk	<ul style="list-style-type: none">• Radyoterapi almamış ve riskli kemoterapötik ilaçları düşük veya orta dozda almış olanlar
Yüksek Risk	<ul style="list-style-type: none">• Radyoterapi alanlar

	<ul style="list-style-type: none">• Riskli kemoterapötik ilaçları yüksek dozda almış olanlar• Kök hücre nakli olanlar• Küçük yaşta veya ergen hastalar
--	--

III.C. Çocukluk Çağı Kanserlerinde Geç Etkiler

Çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalan bireylerin %40 kadarı tanıdan 30 yıl sonra ağır, yaşamı tehdit eden, engel oluşturan ya da fatal geç etkiler yaşamaktadır. Erken ölüm oranı sağlıklı erişkinlere göre kanserden sağ kalanlarda 8,4 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Beş yıldan sonra gözlenen ölüm nedenleri arasında kanserin nüks etmesi, sekonder malignite gelişmesi, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalıklar gelişmesi yer almaktadır (16).

Hastanın yaşına, kanser türüne, hastalık süresine, genetik faktörlere, kullanılan tedavi modalitelerine göre geç etkiler ortaya çıkabilmektedir (18). En sık görülen geç etkiler arasında endokrinolojik, kardiyak, pulmoner, kas-iskelet sistemine ait sorunlar yer almaktadır. Diğer geç etkiler ise santral sinir sistemi, duyu organları, sindirim sistemine ait sorunlardır. Tedavi bittikten sonra en erken görülen ve en kaygı verici sorunlar ise nörobilişsel sorunlardır. Küçük yaştaki kız çocuklarında sekel daha fazla görülmektedir. Santral sinir sistemi kanserlerinde, kraniyal radyoterapi almış hastalarda bu bozukluklar en belirgin geç etkilerdendir. Ayrıca intratekal kemoterapi ve özellikle yüksek doz metotreksat, sitarabinaranizoid alan hastalarda da nörokognitif bozukluklar bildirilmektedir (4, 17, 18). Tedavi sonrası gelişmekte olan sinir dokuda kılcal damarlarda geçirgenlik, beyin kan akımı etkilenir. Glial hücrelerde ve ak maddede hasarlanma, myelinizasyon kaybı, nöron farklılaşmasında ve fonksiyonlarında bozulma, sinaptik bağlantılarda sorunlar ortaya çıkar. Bu hastalarda lökoensefalopati, mikroanjyopati ve serebral atrofi görülebilir. Sonuçta hastalar yaşlarına uygun beceriler geliştiremez, öğrenme güçlüğü, algı ve ifade sorunları, psikomotor yavaşlama bellek bozukluğu ve dikkat eksikliği yaşarlar. Kardiyovasküler sistem açısından bakıldığında kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, kapak hastalıkları ve erken koroner arter hastalıkları en önemli kardiyak geç etkilerdir. Antrasiklinler

kemoterapi protokollerinin yaklaşık yarısında bulunur ve miyokart hasarı sonucunda kalp kasının incelmeye ve fibroze yol açar. Radyoterapi verilmesi de komplikasyonları ağırlaştırır. Özellikle karotid arterlerin etkilenmesi inme riskini artırır (4, 15, 19). En sık görülen geç yan etkiler Tablo-4' te gösterilmiştir.

Tablo-4: En sık gözlenen geç yan etkiler.

ORGAN/SİSTEM	GEÇ ETKİ	RİSK FAKTÖRÜ
Sinir Sistemi	Algı, bellek, dikkat bozukluğu, motor kayıp, duyu kaybı	RT, KT, Kız çocuk, küçük yaş
Endokrin sistem	Büyüme geriliği, boy kısalığı, puberte bozuklukları, hipotiroidi, hipertiroidi, obezite, insülin direnci, hormon eksiklikleri	RT, KT, Cerrahi
Gonadlar	Germ hücre hasarı, Azospermi, infertilite, akut ovaryan yetmezlik, erken menopoz,	RT, KT (alkilleyici ajanlar)
Kas-İskelet Sistemi	Osteopeni, osteoporoz, kifoz, skolyoz, ampütasyon, yumuşak doku değişiklikleri	RT, KT, Cerrahi
Duyu Organları	İşitme kaybı, Katarakt, Glokom, Enükleasyon	RT, KT, Cerrahi
Kardiyovasküler Sistem	Kardiyomiyopati, Kalp Yetmezliği, Kapak hasarı, Ritim bozuklukları, Tromboz	RT, KT (antrasiklinler)
Solunum Sistemi	Pulmoner Fibrozis, Dispne, Akciğer kapasitesinde azalma	RT KT (bleomisin)
Sindirim Sistemi	Diş bozuklukları, Kronik hepatit, venooklüziv hastalık,	RT, KT
Üriner Sistem	Glomerüler ve tübüler hasar, Mesane komplikasyonları	RT, KT, Cerrahi
Kemik İliği	Myelodisplastik sendrom, akut miyelositer lösemi	KT (alkilleyici ajanlar)
Solid organlar	İkincil kanserler, Meme ve tiroid karsinomları, sarkomlar,	RT, KT

KT: Kemoterapi, **RT:** Radyoterapi.

Bleomisin, busulfan gibi birçok kemoterapötik ajan akciğer hasarına sebep olur. Akciğerler radyasyon hasarına çok duyarlıdır. Hastanın yaşı, doz, fraksiyon sayısı, ışınlanan akciğer alanı sonuçları etkiler. Çok küçük çocuklarda akciğer zedelenmesi daha ağır olmaktadır.

Batın ve pelvik bölgede yapılan cerrahi tedavisi genitoüriner sistemde hasara yol açabilir (20). Sisplatin ve metotreksat gibi ilaçlar glomerüler filtrasyon hızını azaltır (15). Mesanede fibrozis hem kemoterapi hem de radyoterapiye bağlı oluşabilir.

Duyu organlarında görülebilen geç etkileri değerlendirdiğimizde radyoterapi, cerrahi tedaviye bağlı sekeller karşımıza çıkmaktadır. Enükleasyon ve orbitayı kapsayan radyoterapi orbital tümörlerde görme kaybindan sorumlu iken radyoterapi ve kortikosteroidler katarakt gelişimine yol açar (21). Göz kuruluğu, korneada keratinizasyon, iriste neovaskülarizasyon ve glokom, optik nörit gibi geç etkiler de gelişebilir (14), (18). Ayrıca bazı kemoterapi ilaçlarına bağlı orta ve ağır derecede sensörinöral işitme kaybı görülebilmektedir. Sindirim sisteminde ise yüksek doz radyoterapiden sonra gastrointestinal kanama, fibrozis ve ikincil kolon kanseri riski ortaya çıkabilmektedir (4, 15).

Kemik kanserleri olmak üzere metastazı olan birçok kanserde cerrahi tedavi kas ve iskelet sisteminin anatomik bütünlüğünü ve fonksiyonunu etkiler. Tedavide kullanılan kortikosteroidlere bağlı osteoporoz ve osteonekroz görülebilir (22, 23). Radyoterapi, kemik ve yumuşak dokuyu etkileyerek skolyoz, atrofi, hipoplazi, oturma yüksekliğinde değişikliklere yol açabilir.

Hastadaki ilk tümörden sonra gelişen histopatolojik olarak farklı tipteki kanser, ikincil kanser olarak tanımlanır. Çocukluk çağı kanserlerinde tanıdan 30 yıl sonra gelişen ikincil kanser oranı %20'yi geçmektedir (24). Özellikle 0-4 yaş arasında tedavi edilenlerde, yüksek doz alkilleyici ajanlarla ile tedavi edilen ve radyoterapi almış hastalarda sekonder kanser riski artar. Bu risk yıllar içinde artmaya devam ederek hiçbir zaman plato oluşturmaz. Relaps olmamış hastalarda geç mortalitenin en önemli nedeni sekonder

gelişen kanserlerdir ve radyoterapi ikincil solid tümörlerin başlıca nedenidir (17).

III.D. Çocukluk Çağı Kanserlerinde Endokrin Geç Etkiler

Çocukluk çağı kanserlerinden kurtulanlarda tedaviye bağlı ortaya çıkan ve yaşam kalitesini etkileyen endokrinolojik etkilere endokrin geç etkiler denilmektedir (14). Çocukluk çağı kanserlerinde yeni gelişmelere bağlı olarak sağkalım oranı arttıkça, endokrin geç etkilerin çocukluk kanserinden kurtulan bireylerde görülme sıklığının %50'lere ulaştığı belirtilmektedir (14, 25, 26). Pediatrik kanser tedavisinde; tedavi sırasındaki yaş ve puberte durumu, remisyonda geçen süre, kemoterapi protokolü, kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi yöntemlerinin kombinasyonları, radyoterapi uygulanmışsa toplam dozaj, fraksiyon sayısı gibi nedenlerle ortaya çıkan endokrin geç etkiler değişkenlik görülmektedir (27).

Çocukluk çağı kanserlerin geç etkilerine baktığımızda en sık görülen geç etkiler endokrin sisteme aittir (15, 22). Doku zedelenmesi hipotalamus, hipofiz, tiroid, pankreas ve gonadlarda oluşarak bu etkileri oluşturur. İnsan hayatının en özellikli dönemi olan çocukluk döneminde kanserden kurtulan çocuklarda özellikle büyüme ve gelişmeye, tiroid sorunlarına, gonadal fonksiyonlara ve erişkinliğe geçiş dönemi olarak değerlendirilen puberteye ait etkiler dikkat çekmektedir.

III.D.a. Büyüme ve Gelişme

Normal büyüme çocuklarda sağlığın en önemli göstergelerinden biridir. Doğum sonrası büyüme üç dönemde incelenir. Bu dönemler süt çocukluğu dönemi, çocukluk dönemi ve puberte dönemidir. Bu farklılığın sebebi bu dönemlerde büyüme eğrisinin birbirinden farklı olması ve büyümeyi etkileyen faktörlerin de farklılık göstermesidir. Süt çocukluğu döneminde hızlı, fakat giderek yavaşlama gösteren büyüme süreci, ön planda fetal dönemde etkili olup etkisini sürdürmeye devam eden büyüme faktörleriyle birlikte postnatal beslenme durumunun etkisini yansıtır. Bu evrede büyümeyi en fazla etkileyen faktör beslenmedir. Çocukluk döneminde

ise çevresel faktörler etkili olmakla birlikte büyüme hormonu ve tiroid hormonu büyümeyi etkileyen en önemli etmenlerdir. Puberte başlangıcında büyüme hormonuna ek olarak seks steroidlerinin etkisi gözlemlenir ve puberte sürecinin devamında seks steroidlerinin etkisi ön plana geçer (28).

Puberte döneminde dikkat çeken durumlardan birisi de büyümede hızlanmadır. Ayrıca kemik gelişiminde de hızlanma başlar. Bu durumlara korele olarak büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 ekseninde değişiklikler olur. Pubertede büyümeyi aslen büyüme hormonu ve seks steroidleri sağlar. Ayrıca bu süreçte tiroid hormonunun normal olması da gereklidir. Puberteye kadar kız ve erkekler hedef boylarının %80'ine ulaşmıştır.

Tüm bu büyüme dönemlerinden herhangi birinde kanser tanısı almak, tedavi süreci ve sağkalım sonrası geç etkiler büyük önem kazanmaktadır. Çocukluk çağı kanser tedavilerine ve geç etkilerine bağlı büyüme önemli ölçüde etkilenebilir. Kemoterapi ve radyoterapi nedeni gelişen anoreksi ve kusma tedavi sırasında iken büyümeyi etkiler.

Disgerminom, germinom, menenjiyom ve gliomlar gibi malign tümörler gibi birçok tümör hipotalamohipofizer bölgeyi invaze ederek büyüme hormonu eksikliğine yol açabilir. Edinilmiş büyüme hormonu eksikliğinin en sık nedeni tümörler olup pediatrik dönemde büyüme hormonu eksikliği ile en sık karşımıza çıkan tümör kraniyofarengiomdur. Çocukluk çağı kanserlerinden kurtulanlar açısından baktığımızda diğer edinilmiş büyüme hormonu eksikliği nedenlerinden bir tanesi de radyoterapidir. Radyoterapi verilen çocuklarda hipotalamohipofizer yetersizlik nedeni ile çoklu hipofizer hormon eksikliği ortaya çıkabilir ve buna bağlı büyümede azalma görülür (29). Radyoterapi hipofizer yetmezliğe sebep olabilir ve yetmezliğin ilk ortaya çıkan bulgusu sıklıkla büyüme hormonu eksikliğidir (30, 31). Radyoterapiye bağlı vertebralardaki hasar nedeni ile büyüme etkilenebilir. Büyümekte olan omurga RT hasarına çok hassastır. Ayrıca küçük kız çocuklarında radyoterapi erken puberteye neden olarak boy kısalığına neden olabilir. Amerika Çocuk Onkoloji Grubu kraniyal RT alan çocukların bir büyüme geriliği, beslenme durumu ve cinsel gelişiminin izlenmesini önermektedir.

III.D.b. Obezite

Obezite son yüzyılda çocuklar, adölesanlar ve erişkinler için en önemli sağlık sorunlarından biri olmuştur. Çocukluk çağı obezitesinin prevalansı son yıllarda dikkat çekici şekilde artmıştır (32). Son 30 yılda Amerika Birleşik Devletleri'nde çocukluk çağı obezite sıklığı %5'ten az iken yaklaşık %20'lere çıkmıştır (33). Dünyada pediatrik obezite prevalansı 1990'da %4,2'den 2010 yılında %6,7'ye çıkmıştır. Bu süreçte obezite ile ilişkili komorbiditelerin de giderek arttığı görülmüştür. Türkiye'de ülke çapında obezite prevalans verileri bulunmamakla birlikte 2000-2010 yılları arasında çeşitli bölgesel çalışmalarda 6-16 yaşlarda çocukluk çağı aşırı kiloluk prevalansı %10,3-17,6 ve obezite prevalansı %1,9-7,8 olarak bildirilmiştir (34).

Obezite vücut yağ oranında artış ile karakterize bir durumdur. Obezite genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen kompleks bir durumdur (32, 35). Obezitenin tanımlanmasında sıklıkla vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılır. Vücut kitle indeksi vücut ağırlığının kilogram cinsinden boyun metre cinsinden karesine bölünerek hesaplanan bir formüldür. Pediatrik yaş grubunda ise yaşa göre vücut kitle indeksi persantil eğrileri ve standart sapma verileri obeziteyi değerlendirmek için kullanılmaktadır.

Çocukluk çağı kanserlerinden kurtulanlarda tedavide kullanılan kortikosteroidler ve radyoterapi obezite gelişimine katkıda bulunabilir. Akut lenfoblastik lösemiden iyileşen çocuklarda obezite sıklığı %40 olarak bildirilmiştir ve kortikosteroidler en önemli risk faktörlerinden bir tanesi olarak değerlendirilmiştir (36).

Kraniyal radyoterapi sıklıkla büyüme hormonu eksikliği ve hipotiroidiye eşlik eden kilo artışına yol açabilir. Özellikle 4 yaşından önce radyoterapi alan kız çocuklar ve >18 Gy hipotalamik radyasyon dozu almış olanlar obezite açısından risk altındadırlar (37). Ayrıca kraniyal radyoterapi hastalarda yağ yüzdesi artmış olup insülin direnci görülebilmektedir (4, 15). Abdominal radyoterapi de anormal glikoz metabolizması, insülin direnci ve diyabetes mellitus riskini arttırmaktadır (38).

III.D.c. Tiroid Sorunları

Çocukluk çağı endokrin geç etkilerden biri de tiroid sorunlarıdır. En sık görülen tiroid sorunu da hipotiroidi. Radyasyon, tiroidektomi ve kanserin kendisi hipotiroidiye neden olabilir. Baş ve boyun tümörleri nedeni ile radyasyon uygulanan çocukların %40'ında uzun dönemde hipotiroidi gelişmektedir (14). Tiroid bezi radyasyona çok duyarlıdır. Boyun ve spinal radyoterapi sıklıkla primer hipotiroidiye neden olur. Yüksek doz kraniyal radyoterapi alan çocuklarda ışın saçılmasıyla tüm dozun %5'ine denk gelecek kadar bir doz tiroid bezini etkileyerek primer hipotiroidiye neden olabilmektedir (39). Küçük yaş, düşük fraksiyon ve yüksek doz hipotiroidi ile ilişkili risk faktörlerdir. Ayrıca beyin tümürlü olgularda TSH eksikliği >40 Gy radyasyon alan olguların bir kısmında gelişebildiği gösterilmiştir (40).

Hipertiroidi ise nadir olarak görülebilir. Hipertiroidi ve ikincil tiroid kanser riski özellikle boyun radyasyonundan sonra artmaktadır. Kemoterapi de hipotiroidi gelişme riskini arttırır.

III.D.d. Gonadal Fonksiyonların Bozulması

Kemoterapiye bağlı görülen geç etkilerden birisi de gonadal fonksiyonların bozulmasıdır. Hastaya verilen kemoterapötik ilacın tipi, dozu, verilme sıklığı, hastanın cinsiyeti ve yaşı riski ön gören faktörlerdir.

Kemoterapi ilaçlarından olan alkilleyici ajanlar neoplastik olmayan hücrelere de hasar vermesinden dolayı kızlarda ve erkeklerde gonadal toksisiteye neden olabilmektedir (41-43). Birçok alkilleyici ajanın birlikte tedavide kullanılması bu ilaçların gonadotoksitesisi açısından sinerjistik etki yaratır. Prokarbazin, melfalan ve siplatin gibi alkilleyici ajanlar beraber kullanıldığında erkeklerin %90'ında azospermiye neden olurlar (41). Yine busulfan ve siklofosfamid birlikteliği kızlarda over yetmezliğine yol açabilir. Diğer bir kemoterapi ilaç grubu ağır metallere sisplatin ve karboplatin, solid tümörlerde, santral sistemi ve gonadların germ hücre tümörlerinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar her iki cinsiyette de gonadal hasar ile yüksek düzeyde ilişkilidir (42, 43). Puberte öncesi kemoterapi alan kızlar pubertal

dönem sonrası kemoterapi alanlara göre over yetmezliği açısından daha az risklidir. Bunun nedenin folikül sayısı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (41).

Gonadlar radyoterapiye çok duyarlıdır Over veya testise yönelik total radyasyon dozunun belirlenmesi, gonadal hasar gelişme riskinin saptanmasında çok önemlidir. Erkeklerde sertoli hücreleri hem kemoterapiye hem radyoterapiye leydig hücrelerinden daha duyarlıdır. Bundan dolayı radyoterapiye bağlı gonadotoksisite daha çok karşımıza azospermi veya oligospermi ile çıkar. Direkt testise radyasyon dozu 5 Gy kadar düşük ise oligospermi veya azospermi yaklaşık 5 yıl boyunca görülürken, 10 Gy üzerindeki dozlar kalıcı azospermi yapar. Leydig hücresi hasarına neden olan doz ise 20Gy'dir (41). Tüm vücut radyasyon tedavisi sonrasında her iki cinsiyette de gonadal hasar oluşmakla beraber, over işlev bozukluğu testis yetmezliğinden daha sıktır. Özellikle abdomen ve pelvik bölgeye verilen radyoterapi kızlarda primer ovaryan yetmezlik ile, erkeklerde germ hücreleri ve leydig hücrelerinin yetersiz işlevi ile ilişkilidir (44, 45). Ayrıca radyoterapi vajina, uterus ve damarlanmasını etkileyerek gebelik ve doğum sürecini bozabilir (4, 20).

III.D.e. Puberte Bozuklukları

Çocukluk çağı kanserlerinde sağ kalanlarda görülen pubertal bozukluklar genellikle hipotalamohipofizer hasarlanması veya gonadal fonksiyonların bozulması nedeni ile olmaktadır. Hipotalamohipofizer bölge kanser tedavilerinden özellikle radyoterapi sonucu hasarlanırken, seks steroidlerini üretim yeri olan gonadlar hem kemoterapi hem radyoterapi sonucu zarar görmektedir. Bu hasarlanmalar sonucu pubertal gelişim etkilenmektedir.

Radyoterapinin puberte üzerindeki etkisi cinsiyete özgü ve paradoksiktir. Puberte öncesi kraniyal radyoterapi alan hastalarda hem puberte prekoks hem de gonadotropin yetmezliğine bağlı pubertenin gecikmesi görülebilir. Kraniyal radyoterapi dozu 24 Gy altında ise kızlarda puberte prekoks görülebilirken erkeklerde görülmediği bildirilmiştir (46). Bazı hayvan çalışmalarında radyasyonun hipotalamik GABAerjik nöronlarını

etkileyerek hipotalamohipofizer aksın erken aktifleşmesi sonucu olarak puberte prekoks geliştiği gözlemlenmiştir (47).

Tüm vücut radyoterapi alan prepubertal kızların yaklaşık yarısında puberte tarda veya pubertenin duraklaması görülmüştür.

IV. Çocukluk Çağı Kanserlerinde Gonadotoksik Tedaviler

Multidisipliner yaklaşım çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde son 20 yılda tanıdan, uzun süreli sağkalıma kadar büyük gelişmelerin yaşanmasına yol açmıştır. Günümüze kadar elde edilen tecrübe, bilgi ve ileri teknolojik gelişmeler ile çocukluk çağı kanserlerinde tedaviler kemoterapi, cerrahi, radyoterapi, kök hücre transplantasyonu, hücresel tedaviler, gen tedavileri ve çalışma protokolleri ile zenginleşmiştir. Bu tedavi modalitelerinden özellikle kemoterapi ve radyoterapi geç etkiler açısından daha dikkat çekmektedir. Radyoterapinin kronik sağlık sorunlarına neden olma oranı %55 iken, kemoterapinin %15 olduğu gözlemlenmiştir. Birçok malign hastalıkta bu iki tedavi modalitesinin birlikte kullanımı bu riski arttırmaktadır (48).

IV.A. Radyoterapi

Radyasyon onkolojisi tedavide radyasyonun etkilerinden faydalanan bir bilim dalıdır. Amacı üretilen radyasyonun hedef dokuya hesaplanan yoğunlukta ve komşu ya da geçtiği dokulara en az hasar verecek şekilde verilerek anti-tümöral etki yaratılmasıdır. Çocukluk çağı kanserlerinde tedavide, profilakside ve gereğinde palyatif tedavide kullanılmaktadır. Ancak kendisinin de bizzat kansere yol açma olasılığı olduğu için tedavinin mümkün oldukça düşük doz ve alan ile sınırlı olmasına özen gösterilmelidir.

Dokuların radyasyona duyarlılığı mitotik aktivitelere ve diferansiyasyon derecesine göre değişebilmektedir. Az diferansiye ve hızlı bölünen hücreler radyoterapiye daha sensitiflerdir. Cilt ve kemik iliği mitotik aktivitesi fazla ve aktif dokular radyoterapiye iyi duyarlı, beyin ve kemik gibi olgun ve aktivitesi yavaş dokular radyoterapiye daha az duyarlıdır (49).

Radyoterapiye duyarlılıkları farklı olmasına rağmen tüm dokularda radyasyon hasarı görülebilmektedir. Radyoterapi kromozomal hasara, DNA sentezinde inhibisyona ve bölünmede gecikmeye neden olur. Hasarın ortaya çıkması zamanla olmaktadır (49).

Radyoterapi ve kemoterapinin kombine edilmesi ile tümör kontrolündeki etki artırıldığı gibi, oluşturulan mikro çevre ile kemoterapinin tümör üzerindeki etkinliği yükseltilmiş ve radyoterapinin sağlam dokular üzerindeki hasar verici etkisi de azaltılmıştır (50). Ayrıca radyasyon toplam dozunun aynı sürede daha küçük parçalar halinde verilmesi ile malignitenin kontrolü değişmeden geç etkilerin ortaya çıkma riski azaldığı düşünülmektedir (49).

Çocukluk çağı kanserlerinde radyoterapi birçok kanser tedavisinde yer almakla beraber özellikle de sinir sistemi tümörlerinde daha sıklıkla kullanılmaktadır. Örneğin kraniyal radyoterapi en sık medullablastom, kraniyofarengiom, ependimom, yüksek ve düşük dereceli glioma gibi santral sinir sistemi tümörlerinin tedavisinde, lösemnin santral sinir sistemi tutulum profilaksisinde, malign beyin dışı baş-boyun tümörlerinde kullanılmaktadır (51, 52). Cerrahi ve radyasyon tedavisi çoğu pediatrik beyin tümörü için temel tedavi yöntemleridir (53).

Radyoterapiye ve yüksek dozda alkileyici ajanlara maruz kalan kişiler, endokrin komplikasyonları geliştirme açısından özellikle yüksek risk altındadır (55, 56). Radyoterapiye bağlı endokrin geç etkiler özellikle hipotalamohipofizer gonadal aks ve tiroid bezinin etkilenmesi sonucu ortaya çıkar. Metabolik homeostaz, iskelet gelişimi, vücut kompozisyonu gibi durumlar da radyoterapinin direkt hasarı veya endokrin geç etkileri sonrasında etkilenmektedir (57, 58).

Kraniyal radyoterapi sonrası hipotalamohipofizer aksta hasarlanma sonucu oluşan endokrin geç etkilerde tipik bir patern dikkat çekmektedir. Sıklıkla önce büyüme hormonun, sonrasında gonadotropinlerin ve en son olarak adrenokortikotropik hormon ve tiroid uyarıcı hormon eksikliği gelişmektedir.

Mediasten, boyun ve toraks alanlarına uygulanan radyoterapiye bağlı primer hipotiroidi, hipertiroidi ve tiroid kanseri karşımıza çıkabilmektedir (59, 60). Yine abdomen, pelvis ve genitoüriner bölgeye uygulanan radyoterapi gonadal yetmezlik ve diğer birçok soruna neden olmaktadır (61-63).

IV.B. Kemoterapi

Kemoterapi özellikle çoğalan hücrelerde apopitoza neden olabilen sentetik veya doğal, biyolojik ilaçlara yapılan tedavi modalitesidir. Kemoterapi birçok kanser türünde standart tedavinin bir bileşeni olarak kullanılmaktadır. Başlangıçta tek ilaç kullanımı sonrasında birçok ilacın kombinasyonu daha sonra da cerrahi ve radyoterapi ile beraber kullanılmaya başlanmıştır.

oğalan bir kanser hücrelerinin çoğalmaya devam edebilmesi ve yayılım gösterebilmesi için beslenmesi gerekli ve bunun için de kan dolaşımının yeterli olması gereklidir. Bunun için gerekli sitokinler kanser hücreleri tarafından üretilir (64). Yani bir kanser hücresi için bölünme ve anjiyogenezis çok önemlidir. Bundan dolayı tedavi ya hücre bölünmesine etki ederek, apopitozu uyararak veya hücre beslenmesini bozarak hücre ölümüne neden olmalıdır.

Hücrenin yaşam döngüsü beş evreden oluşmaktadır (65):

- G0 evresi: Hücrenin bölündükten sonra dinlendiği evredir.
- G1 evresi: Hücre bölünme için gerekli olan maddeleri üretmeye başlar. Bu evreden bir sonraki evreye geçiş kanser hücreleri için kontrol noktasıdır. Bu geçiş sırasındaki duraklama hücreyi apopitoza götürür.
- S evresi: DNA'nın sentezlendiği evredir.
- G2 evresi: Hücrenin DNA replikasyonunun ve kromozom ayrılmasının kontrol edildiği evredir.
- M evresi: Bölünmenin gerçekleştiği mitoz evresidir.

Kanser hücreleri ile normal hücrelerin, yaşam döngüleri benzer olup, farklılık kanser hücrelerinde çoğalmayı engelleyen ve apoptozu uyaran mekanizmaların çalışmamasıdır.

Kemoterapi ilaçları bu sürecin bazı noktalarında devreye girerek sitotoksik etkiyi sağlar (65). Mitotik aktivitesi en yüksek olan tümörler kemoterapiye en hızlı yanıt verenlerdir. G0 fazındaki kanser hücresi ise çoğu kez kemoterapiden korunabilir ve kanserin ilerlemesine veya relapsa neden olabilir. Alkilleyici ajanlar gibi bazı kemoterapötik ajanlar hücre döngüsünün tüm evrelerinde etki gösterebilirken bazıları hücre döngüsünün sadece bir evresindeki hücreleri etkileyebilirler. Kemoterapide birçok ajanın bir arada kullanılması ilaç direncinin gelişmesini engellemekle birlikte hücre döngüsünün farklı evrelerinde etki göstererek tedavi etkinliğini artırır. Kemoterapötikler ayrıca anjiyogenezisi engelleyerek de kanser hücrelerine etki ederler.

Kemoterapötik ajanlar genellikle etki mekanizmasına (antimetabolitler, alkilleyici alanlar gibi) ve kökenlerine göre (antibiyotikler, vinka alkaloidi gibi) sınıflanırlar. Kemoterapi ilaçlarının sınıflandırılması Tablo-5'te gösterilmiştir.

Tablo-5: Kemoterapi ilaçların sınıflandırılması.

1. Alkilleyiciler	Azotlu Hardallar: Mekloretamin, Siklofosfamid, İfosfamid, Klorambusil, Melfalan Alkil Sulfonadlar: Busulfan Nitrozoüreler: Karmustin, Lomustin, Semustin, Triazen-Hidrazen türevleri: Dakarbazin, Prokarbazin Etileniminler: Tiotepa, Aziridin
2. Antimetabolitler	Folik asit: Amethopterin (Metotreksat) Pürin: 6-Merkaptopürin, 6-Thioguanin, Pirimidin: 5-Fluoraurasil, Sitarabin, Floksuridin
3. Antibiyotikler	Daunorubisin, Doksorubisin, İdarubisin, Epirubisin, Bleomisin, Daktinomisin, Mitomisin

4.Bitki deriveleri	Vinkristin, Vinblastin, Etoposid, Taksanlar
5. Enzimler	L- Asparajinaz
6. Diğer	Hidroksiüre, Prokarbazin, Karboplatin, Sisplatin

Kemoterapötik ajanların farmakolojik özellikleri, uygulama süresi ve şekli kemoterapinin etkinliği ve toksisitesi üzerinde rol oynamaktadır (49). Tedavi edici dozlarda kemik iliği, mukoza gibi aktif dokularda sitotoksik etkilerine neden olurlar. Ayrıca ilaçların metabolizması ya da etki mekanizmasından dolayı kalıcı ya da geçici toksisiteler görülebilir.

Toksisite etkilerinden dolayı ilaç uygulamalarındaki dozaj ve tekrarlama süresi değişkenlik gösterebilir. Doz miktarı ve iki doz arasındaki süre, çocuk hastanın vücut yüzey alanı ya da vücut ağırlığına ve toksisitelerin süresine göre ayarlanır.

Kemoterapinin endokrin sistem üzerine etkileri radyoterapiye göre daha az görülmeyle birlikte oluşabilecek sorunlar nedeni ile uzun dönem takibi gerekmektedir. Kemoterapiye bağlı endokrin geç etkiler sıklıkla gonadal disfonksiyon, kemik metabolizması ve lipid metabolizması bozuklarıdır.

Kızlarda kemoterapi sonrası gonadlarda germ hücrelerde ve seks steroidlerinin üreten hücrelerde hasarlanma sonucu gelişen gonadal disfonksiyon puberte tarda, pubertenin duraklaması, prematür menopoz ve infertilite gibi sorunlara yol açabilir. Over yetmezliği açısından puberte sonrası kemoterapi alan kızlar daha risklidir. Kemoterapötiklerden alkilleyici ajanlar gonadotoksisite açısından daha çok dikkat çekmektedir (66).

Erkeklerde sertoli hücrelerinin kemoterapiye daha duyarlı olmasından dolayı kemoterapiye bağlı gonadotoksisite gelişme riski kızlara göre daha fazladır (44). Leydig hücrelerinin sertoli hücrelerine göre kemoterapiye daha az sensitif olmasından dolayı çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalan erkeklerin yaklaşık yarısında normal testosteron

düzeyleri ve normal puberte görülebilmektedir. Ancak hasarlanmaya bağlı yine de artmış LH düzeyleri görülür (66). Buna karşın sertoli hücre hasarlanması genellikle tamdır ve azospermi, artmış FSH düzeyleri ve testis hacminin azalması görülür.

V. Puberte Fizyolojisi

V.A. Normal Puberte

Genetik, beslenme, çevre ve sosyoekonomik faktörlerin etkilediği puberte; çocukluktan yetişkinliğe geçiş dönemi olarak tanımlanabilir. Bu dönemde üreme sisteminin olgunlaştığı ve büyüme gibi fiziksel değişimler meydana gelir (67). Adölesan dönem, puberte için genellikle eşanlamlı bir terim gibi kullanılmaktadır. Ancak puberte; daha çok bu dönemdeki biyolojik ve buna eşlik eden fiziksel belirtileri ifade ederken, adölesan dönem ise psikolojik ve sosyal geçiş dönemini ifade eder (68-73).

Puberte başlama zamanının belirlenmesinde genetik ve çevresel faktörler önemli rol oynar ve toplumlar arasında önemli farklılıklar görülebilir. Geçtiğimiz 100-150 yılda Amerika ve Avrupa'da menarş yaşının her on yılda 2-3 ay geriye gittiği ve son iki dekatta puberte başlanma yaşının, önceki nesillere göre erkene kaydığını göstermektedir (74). Pubertenin erkene kaymasının yanı sıra, çocukların büyüme atağı da daha erken yaşlarda görülmektedir (75). Çocukların beslenme alışkanlıklarında değişimler en önemli sebep olarak belirtilmektedir (70, 71).

Kronik hastalık, beslenme ve sindirim bozuklukları, ağır fiziksel aktivite gibi birçok durum ve genetik faktörler de puberte zamanını etkileyebilir (70-72).

Hipotalamohipofizer gonadal aks fetal yaşamda etkinleşir, yenidoğan ve bebeklik döneminde mini puberte adı verilen aktif bir dönemden sonra çocukluk dönemi boyunca uykuya dalar ve daha sonra puberte ile tekrar aktive olur (76). Mini puberte erkeklerde altıncı aya kadar, kızlarda ise 2 yaşa kadar devam edebilmektedir. Mini puberte dönemindeki hormonal aktivasyonun testislerin skrotuma inmesi ve germ hücre maturasyonu gibi etkilerinin olduğu öne sürülmektedir (77).

Puberte kompleks bir maturasyon sürecidir. Hipotalamusta yapısal ve moleküler yeniden yapılanma meydana gelir. Pubertenin fizyolojisi oldukça kompleks olup çocukluk döneminde hipotalamohipofizer aksın inhibisyonu ve pubertede yeniden aktif olmasını sağlayan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak yine de çocukluk döneminde olan inhibisyondan, cinsiyet hormonlarının negatif geri bildiriminden daha çok, santral inhibitör mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmektedir (70).

Hipotalamustan pulsatil gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımının artması, puberteyi başlatan en önemli endokrin olaydır. Artan GnRH ön hipofizden lüteinize edici hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) denilen gonadotropinlerin salınımını uyarır. Puberte ile hipotalamustaki baskılanma kalkmakta ve daha çok gece olan epizodik GnRH ve lüteinize edici hormon (LH) salınımı puberte ilerledikçe 24 saat boyunca devamlı olmaya başlar. Bu durum gonadlardan seks steroidlerinin salınımını artırır ve bu hormonların GnRH nöronları üzerindeki santral inhibitör etkisi azalmaya başlar, pozitif geribildirim mekanizması kuvvetlenir ve gonadotropin salgısı artmaya başlar (70-72). Puberte başlangıcında gonad hormonlarına karşı negatif geri bildirim duyarlılığı azalmakla birlikte, en önemli değişim GnRH nöronları üzerinde inhibitör sistemlerin etkinliğinin azalıp, uyarıcı sistemlerin etkin duruma gelmesidir. Ve sonuç olarak artan bu gonadotropinler gonadların gelişimini, gametogenezi ve cinsiyet yapımını uyarır. Artan cinsiyet hormonları pubertenin klinik özelliklerini ortaya çıkmasını sağlar.

V.B. Pubertenin Genetik ve Endokrin Altyapısı Kontrolü

Genetik ve çevresel etmenler puberte zamanını etkileyen en önemli faktörlerdir (78, 79). Genel olarak pubertenin başlangıç yaşı ve ilerleme hızında %80 oranında genetik faktörlerin etkisi düşünülmektedir (80). Tek yumurta ikizlerinin menarş yaşlarının yakın olması, kızların annelerinkine benzer yaşta menarş olması gibi durumlar örnek verilebilir.

Şimdiye kadar puberteyi tek başına başlatan genetik bir mekanizma saptanmamış olup, bir dizi genetik sinyalin GnRH ve gonadotropin salgısını başlatmak için birlikte hareket ettikleri kabul edilmektedir.

Pubertenin başlamasında kritik dönem GnRH salgılayan nöronların fonksiyonel değişimi ve baskılanmanın sonlanmasıdır. Bu süreçte kemik yaşı ve vücut yağ kütlesi ile ilgili olgunlaşma sinyalleri ve bunları ileten nörotransmitterlerin yanı sıra, çeşitli kofaktörler, reseptörler, transkripsiyon faktörleri ve genler rol oynamaktadır.

Pubertenin başlaması, sinaptik iletişimde oluşacak bazı değişimleri ve glial-nöron sinyal yolağının aktivasyonunu gerektirir (38). Transsinaptik ve glial-nöron iletişimde olan koordineli değişikliklere bağlı olarak gelişen inhibitör ve stimulan etmenler arasındaki değişen denge GnRH pulsatil salınımını düzenler. Meydana gelen bu olayların tamamı gen ekspresyonu ile kontrol edilir.

GnRH üreten nöronlar, cinsiyet hormonlarının üretimini kontrol eden kompleks nöroendokrin ağın merkezinde yer alır. Bu ağ kisperptinler, nörokinin B ve dinorfin salgılayan nöronlar ve glial hücrelerden oluşur. Bu hücreler, GnRH pulsatil salınımı düzenlemek için birlikte fonksiyon görürler (70-72). Glial hücreler, birçok gen tarafından kontrol edilen büyüme faktörü aracılı sinyal yolağıyla GnRH salgısını düzenler. Nöronal hücre adezyon molekülü ve sinaptik hücre adezyon molekülü gibi moleküller ise glial hücreler ve GnRH nöronları arasındaki bağlantıyı yeniden düzenleyerek portal dolaşıma kontrollü GnRH verilmesini sağlar (70-72).

Kisperptin, nörokinin-B, dinorfin GnRH salınımını düzenleyen en önemli nöropeptidlerdir. Kisperptin, hipotalamik nöronlar tarafından salgılanarak GnRH salgılanmasını güçlü bir şekilde uyarır (70-72). Kisperptin salgılayan nöronlar, GnRH salgılayan nöronlara yakın yerleşimli olması sayesinde pulsatil GnRH salınımını doğrudan kontrol ederler (70). Nörokinin-B ise pubertenin başlamasını uyarıcı bir diğer önemli moleküldür. Nörokinin B'nin uyarıcı ve dinorfinin baskılayıcı etkisi, pulsatil kisperptin salınımını koordine eder ve bu da GnRH'nin pulsatil salınımını sağlar (81).

Ayrıca gama-aminobütirik asit (GABA) ve glutamat, GnRH nöronlarının uyarılabilirliğini kontrol eder. GABA glutamatın aksine, inhibitör yollarda rol oynar. GnRH pulsatil salınımı puberte öncesi, GABA ve GABAerjik nöronlar tarafından baskılanır (82), (83). Leptin ve nöropeptid-Y beslenme üzerinde

birbirlerine ters etki gösterirken, puberteyi üzerindeki etkileri birbirlerine benzerdir (70-72). Puberteyi başlatan mekanizmaların aktive olmasına yardımcı olur.

GnRH salınım örüntüsü birçok molekül tarafından düzenlenir ve kontrolü karmaşıktır. Puberteyi başlatan sinyaller halen tam olarak aydınlatılamamıştır

V.B.a. Pubertal Değişikliklerin Endokrin Altyapısı

Puberte, gonadarş ve adrenarş olmak üzere iki bileşenden oluşmaktadır (84). Gonadarş hipotalamohipofizer bölgeden salgılanan gonadotropinler etkisi ile başlar. Böylece kızlarda over, erkeklerde testis dokusunda morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere meydana gelir. FSH, kızlarda granüloza hücrelerinde androjenlerin aromatisasyonu yoluyla östrojen oluşumunu sağlar. Erkeklerde ise Sertoli hücrelerini etki ederek gametogenezi başlatır. LH erkeklerde Leydig hücrelerine etki ederek testosteron sentezini artırır ayrıca gametogenezin devam etmesinden sorumludur. Kızlarda ise teka hücrelerinden androstenedion ve testosteron salgılanmasını uyarır (85). Testosteron üretimi için LH yeterli iken, spermatogenez için hem FSH hem LH'a gerek duyar (86).

Adrenarş ise adrenal korteksin aktivasyonu ve androjenlerin salgılanması ile başlar. Androjenler, kıllanma gelişimi, ter bezlerinin olgunlaşması ve buna bağlı erişkin tipi ter kokusu ve akne gibi cilt bulgularının oluşmasına neden olur. Pubik kıllanma erkeklerde öncelikle testislerden, kızlarda ise adrenal bezlerden salgılanan androjenlerle gerçekleşmektedir. Adrenal androjenlerin salgılanması çoğunlukla hipotalamohipofizer gonadal ekseninden bağımsızdır (87, 88). Bundan dolayı puberte aslında daha çok gonadarş bulgularını kapsar.

Sonuç olarak pubertede sekonder cinsiyet karakterleri gelişir, vücut yağ dağılımı değişir, pubertal büyüme gerçekleşir, kemik mineral yoğunluğu artar, iskelet olgunlaşması hızlanır, kemik epifiz hatları kapanır ve erişkin boya ulaşılır.

GnRH

Hipotalamusta sentezlenen GnRH, 10 aminoasitten oluşan peptid yapıda bir hormondur. Yarılanma ömrü 2-4 dakika olup ve epizodik salınır. Epizodik salınım gonadotropin salgılanmasını uyarır. Devamlı salınım ise hipofizdeki GnRH reseptörlerini azaltma yönünde değişime uğratarak ve gonadotropin salınımını baskılar (70, 72, 89, 90).

GnRH salgılayan nöronları, otoritmik aktiviteye sahiptirler ve medyan eminensteki bu nöronların aksonlarından epizodik olarak hipotalamik-hipofizer portal dolaşımına salınan GnRH, ön hipofize gelerek gonadotropik hücrelere bağlanarak LH ve FSH salgısını uyarır. Bu hormonlar da gonadları uyararak, pubertenin başlamasına neden olur (70-72). Serotonin, dopamin ve opioidler GnRH salınımını azaltırken, adrenalin ve nöroadrenalin salınımı artırır (91, 92).

Gonadotropinler

Gonadotropinler glikoprotein yapıda olup alfa ve beta olmak üzere 2 alt birimden oluşur. Gonadotropinlerin alfa alt birimi glikoprotein yapıdaki hipofizer hormonları ile benzerdir. Plasental koryonik gonadotropin (hCG), LH ile benzer yapıda ve LH'in tüm etkilerini gösterir (70).

Gonadotropinler, puberte, cinsiyet gelişimi ve fertilité gibi önemli işlevlerden sorumludur. FSH kadınlarda folikül gelişimini sağlarken, LH ovulasyon, Teka hücresinden androjen üretimi ve korpus luteum gelişimi için gereklidir., LH, erkeklerde Leydig hücresinden testosteron üretimini uyarırken, FSH ise seminifer tubül kitlesinin artmasını ve gametogenezi uyarır (70, 72, 93).

Cinsiyet hormonları hipotalamohipofizer düzeyde negatif veya pozitif geri bildirim mekanizmaları ile GnRH salınımını etkiler. GnRH salınımı pulsatil olmasından dolayı gonadotropinlerin salınımı da epizodiktir. Ayrıca puberte döneminde gonadotropinlerin yapısında meydana gelen bazı değişiklikler, yarılanma ömrü ve biyolojik aktiviteleri üzerinde önemli etkiye yol açar.

Çocukluk döneminde FSH, LH'a göre yüksek seviyede iken LH amplitüdü daha baskın hale gelir. Gonadotropin seviyeleri başlangıçta geceleri yükselir ve salınım frekans ve amplitüdüleri zamanla giderek artar. Pubertal gelişim devam ettikçe gün içinde de benzer şekilde salgılanmaya başlarlar. Kızlarda FSH, pubertenin başından itibaren artmaya başlarken, LH düzeyi daha sonra yükselir (94).

Östrojen düşük düzeyde gonadotropin salınımını negatif geri bildirimle azaltır. Kadınlarda menstrüel siklusun ortalarında yüksek düzeydeki östrojen, LH salınımını tetikleyerek ovulasyonu sağlar (95, 96). Östradiol ayrıca hipofizin GnRH'a duyarlılığını artırır. Progesteron LH salınım sıklığını azaltır (70-72).

İnhibin, Aktivin ve Follistatin

İnhibin, transforming growth faktör beta ailesinden bir glikoprotein olup Sertoli, granüloza hücresi ve plasentadan sentezlenmektedir. Bu molekülün özdeş fonksiyonlara sahip, inhibin A ve inhibin B olmak üzere iki formu mevcuttur. Erkeklerde sadece inhibin B sentezlenirken, kadınlarda foliküler fazda inhibin B, luteal fazda ise inhibin A sentezlenir. FSH, inhibin salgısını uyarır. Artan inhibin negatif geri bildirimle FSH salgılanmasını inhibe eder. Aktivin hormonu, inhibinin alt birimidir ve inhibinin tersine hipofizden FSH salgılanmasını uyarır (71). Follistatin ise aktivini bağlayarak FSH salgısını inhibe eder (97).

Anti-müllerian Hormon (AMH)

AMH, transforming growth faktör beta homodimerik bir glikoproteindir. Erkek fetüste Sertoli hücreleri tarafından sentezlenerek Müller yapılarının regresyonunu sağlar. AMH sentezlenmesi postnatal dönemde FSH tarafından uyarılır. Testosteronun AMH sentezini inhibe etmesinden dolayı erkeklerde pubertede en düşük seviyededir (70, 72, 97)

Kızlarda preantral foliküllerindeki granüloza hücreleri tarafından üretilen AMH erkeklerde benzer şekilde pubertenin başında hafif olarak ve 25 yaş civarında ise hızlı bir düşüş gösterir. AMH over havuzundan folikül

alımını engelleyerek, baskın folikülün gelişebilmesini düzenler. AMH düzeyi menstrüel siklus süresince stabildir ve over rezervinin bir belirteci olarak kullanılır. Bu nedenle üreme kapasitesinin değerlendirilmesinde önemlidir. Sertoli ve granüloza hücreli tümörlerde AMH seviyesi artar (70, 72, 97).

Leptin

Bir peptid yapıda bir hormon olan leptin, beyaz yağ dokusundaki adipositler tarafından üretilir ve beslenme davranışını ve vücut ağırlığını hipotalamusa yağ kütlesi ve enerji durumu hakkında bilgi vererek düzenler, Leptin salgısının artması iştahı baskılar. Kızlarda serum leptin düzeyleri puberteyle birlikte kademeli olarak artarken, erkeklerde ise 10-12 yaş arasında artış gösterir. Fakat, testosteron erişkin düzeylerine ulaştığında leptin düzeyi de düşer. Çocukların vücut yağ kütlesi belirli bir orana ulaştıktan sonra pubertenin başladığı hipotezine 'somatometre hipotezi' denir. Yapılan çalışmalar, leptinin, sadece enerji metabolizmasını düzenlemede değil puberte gelişiminde de önemli rol oynadığını göstermektedir (70, 72, 97).

Seks steroidleri

Testosteron, dihidrotestosteron (DHT), östradiol ve progesteron önemli fonksiyonlara sahip steroid yapıda cinsiyet hormonlarıdır. Ayrıca adrenal bezden androjenik özellikte olan dehidroepiandrosteron (DHEA), androstenedion ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) gibi cinsiyet hormonları sentezlenir.

LH, testisteki Leydig hücresindeki reseptörlerine bağlanarak, kolesterolün bir dizi enzimatik reaksiyonla dönüşümünü sağlayarak testosteron üretimini uyarır. Leydig hücrelerinde androstenedion, DHT, östradiol ve androstenadiol az miktarlarda sentezlenirken esas olarak üretilen androjen testosterondur. Kızlarda testosteronun neredeyse tamamı adrenal ve over kaynaklı androstenedionun dönüşümü ile oluşmaktadır (70, 72, 97).

Testosteron dolaşımında büyük çoğunluğu seks hormon bağlayıcı globüline (SHBG) bağlı iken, serbest olan kısmı testosteronun aktivitesinden sorumludur. Testosteron, hedef hücreye difüze olarak 5 alfa-redüktaz tip-2 ile

dihidrotestosterona veya aromataz ile östrojene dönüştürülür (98). Testosteron ve DHT, androjen reseptörüne bağlanarak DNA'nın ilgili bölgesiyle birleşir ve transkripsiyon ve translasyonu başlatır (99). Androjen reseptörünün göre DHT'ye afinitesi daha fazladır. DHT, dış genitalerin virilizasyonundan, androjen kaynaklı alopesiden ve sakal gelişimini sağlarken, testosteron ise Wolf kanallarının yapıların gelişiminden kas kütlelerinde artışa, erkek tipinde vücut gelişiminden LH salgısının inhibisyonuna kadar birçok etkiye sahiptir (70, 72, 97). Ayrıca karaciğer enzim aktivitesinin uyarılması ve hemoglobinin sentezinin artmasına neden olur. Androjenler epifiz plağında kemik maturasyonunun tamamlanması için mutlaka östrojene dönüştürülmelidir (93).

Östrojenin çoğunluğu granüloza hücreleri tarafından sentezlenir.

Testosteron sentezine ek olarak aromatazasyon işlemi sonucu östrojen oluşturur. LH steroidogenezi uyarır (70, 72, 97). FSH ise aromatazasyonu uyararak testosteronu östrojene dönüşümünü sağlar.

Östradiol östrojenin aktif formu olup dolaşımda seks hormon bağlayıcı globüline (SHBG) bağlı taşınarak testosterona benzer mekanizmalar ile hücrelere etkisini gösterir. Kadın tipi vücut gelişimi ve yağ dağılımı, rahim ve meme gelişimini uyarır. Ayrıca kemik mineral dansitesinde artışa neden olur. Östradiol kanda düşük seviyelerde iken gonadotropin salgısını azaltıcı etkisi varken, yüksek seviyelerde gonadotropin salgısını artırır. Puberte sürecinde uzun süre yüksek seviyede kalması ile gonadotropin hücreleri uyararak ani LH artışına sebep olur ki bu da ovulasyonu sağlar. Östradiol GnRH salgı frekansını ve gonadotropin hücrelerinin GnRH'a duyarlılığını artırarak LH salgısını artırır. Östrojenin artması FSH salgılanmasını inhibe ederken, LH ile birlikte overde folikül lüteinizasyonunu uyarır.

Adrenarş

Adrenal bezde zona retikularis tabakasının doğumdan sonra organogeneze uğraması sonucu adrenarş gelişir. Zona retikularis tabakasında 17,20 liyaz aktivitesi artarken, 3-beta hidroksisteroid

dehidrogenaz aktivitesi azalır, Böylece DHEA, DHEAS'a dönüşür. Adrenarşın biyokimyasal belirteci serum DHEAS seviyelerinin yükselmesidir.

Adrenarş, hipotalamohipofizer aksın maturasyonundan bağımsız olarak gelişir (100). Adrenarş 6-8 yaşları arasında başlar ve başlatan asıl sinyalin ne olduğu bilinmemektedir (70, 72, 97). Adrenarşa bağlı artan androjenler, boy uzamasında artışı, kemik maturasyonunu, pubik ve aksiller kıllanmayı, apokrin ter üretimini sağlar.

V.C. Puberte Yaşındaki Değişimler ve Ülkemizdeki Durum

Puberte başlangıcı için halen kullanılan yaş sınırları 1968'de Marshall ve Taner'in çalışmalarıyla elde edilmiş olup, kızlarda en erken 8, en geç 13, erkeklerde ise en erken 9, en geç 14 olarak belirtilmiştir (69). Son yıllarda literatürde ve ülkemizde puberteyle ilgili önemli tartışma konularından birisi, kızlarda puberte başlangıç yaşının erkene kayması ve buna bağlı olarak hedef boyun olumsuz etkilenmesidir. 1997 yılında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocuk doktorlarının ofis verilerine dayanarak meme gelişiminin erkene kaydığını iddia eden çalışmalar bu tartışmaların başlamasında etkili olmuştur (101).

Yirminci yüzyıl başlarından ortalarına kadar olan sürede beslenme şartlarının değişmesi ve çevresel etmenler nedeni ile Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde puberte yaşı her dekatta 2-3 ay kadar erkene kaymıştır. Bu olay da yüzyılın eğilimi olarak adlandırılmaktadır. Fakat, 1970'sonrası belirgin bir değişim gözlemlenmiştir (102). Ancak Amerika Birleşik Devletleri ve diğer ülkelerdeki çocuk endokrinoloji uzmanları erken puberte için kızlarda 8 yaşı, erkeklerde 9 yaşı sınır olarak kabul etmişlerdir (103).

Ortalama menstruasyon yaşı Amerika Birleşik Devletleri'nde 1985'te 12,7, 1997'de 12,9 ve 2001'de 12,5 saptanırken, ortalama meme gelişim yaşı 1985'te 10,9, 1997'de 10,0 ve 2001'de 9,7 saptanmıştır. Danimarka'da ise 1966'da meme gelişimi ortalama 10,6,1992'de meme gelişimi 10,9,2006'da ise meme gelişim yaşı 9,86 olarak bulunurken; 1966'da menstruasyon yaşı 13,4, 1992'de yine 13,4 ve 2006'da 13,1 olarak saptanmıştır (104).

Türkiye’de yapılan çalışmalara baktığımızda 1975’te Profesör Olcay Neyzi’nin çalışmasında üst gelir grubuna mensup olan kızlarda menstruasyon yaşı 12,8 iken, 1992’de Kolukısa ve Günöz 12,6, 2005’te Gerçek ve arkadaşları 12,5 saptamıştır. Bundak ve arkadaşlarının yeni çalışmasında meme gelişim yaşı 10,3, pubik kıllanma başlangıcı 11,2 ve ortalama menarş yaşı 12,2 saptanmıştır (105). Ülkemizde 2011 yılında yayınlanan geniş kapsamlı bir araştırmada puberte başlangıç yaşının ortalama 9,6 olduğu ve erkene kayma eğiliminde olduğu bulunmasına rağmen menarş yaşında son 3-4 dekatta önemli bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (106, 107). Bütün bu araştırmalar ülkemizde puberte başlama yaşı ile ilgili durumun diğer ülkelerden farklı olmadığını göstermiştir. Erkeklerde ise bu konu daha az araştırma konusu olmakla birlikte, önemli bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (104, 108).

V.D. Fiziksel Değişiklikler ve Pubertenin Evrelendirilmesi

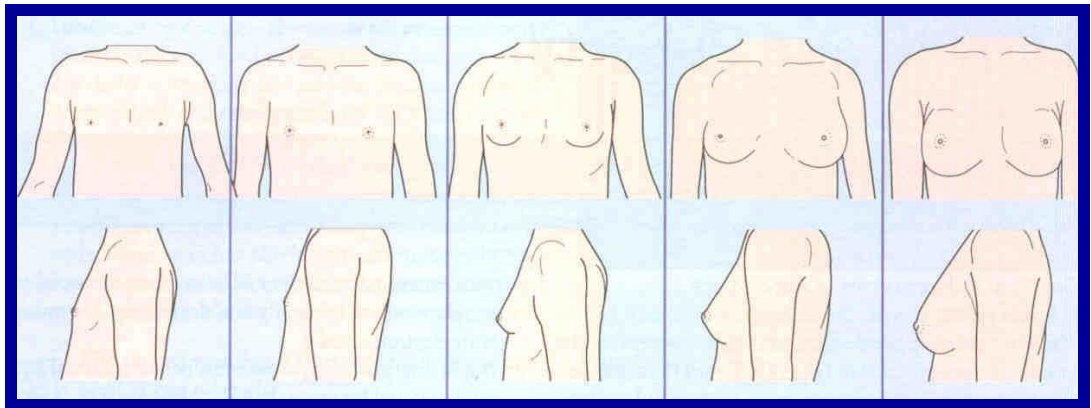
Her iki cinsiyette de pubertenin başlaması ve bu sürecin değerlendirilmesi Tanner-Marshall evrelemesi ile yapılmaktadır (69, 109). Tanner’e göre evre 1 prepubertal olarak değerlendirilirken, evre 5 pubertenin son evresidir.

Kızlarda puberte 8 ile 9 yaş arasında gonadotropinler ve seks steroid düzeylerinin artmasıyla başlar. İlk belirtisi östradiolün etkisi ile meme tomurcuklanmasının olmasıdır. Meme gelişiminden yaklaşık olarak 6-9 ay sonra pubik ve aksiller bölgelerde kıllanma tüylenme sonra başlar (86). Bu gelişmelerin ardından da menarş gelişir. Adrenarş hipotalamohipofizer aksın maturasyonundan bağımsız olması nedeni ile pubik kıllanma pubertenin ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Ancak meme gelişimi ile pubik kıllanma gelişimi sıklıkla korelasyon gösterir. Bu belirtilerin ayrı endokrin organlar düzenlenmesinden dolayı evrelendirilmeleri de ayrı ayrı yapılmaktadır. Kızlarda meme gelişimi ve pubik kıllanma gelişimini gösteren Tanner-Marshall pubertal evreleme sistemi Tablo-6’da gösterilmiştir.

Tablo-6: Tanner-Marshall pubertal evreleme sistemi, Kız.

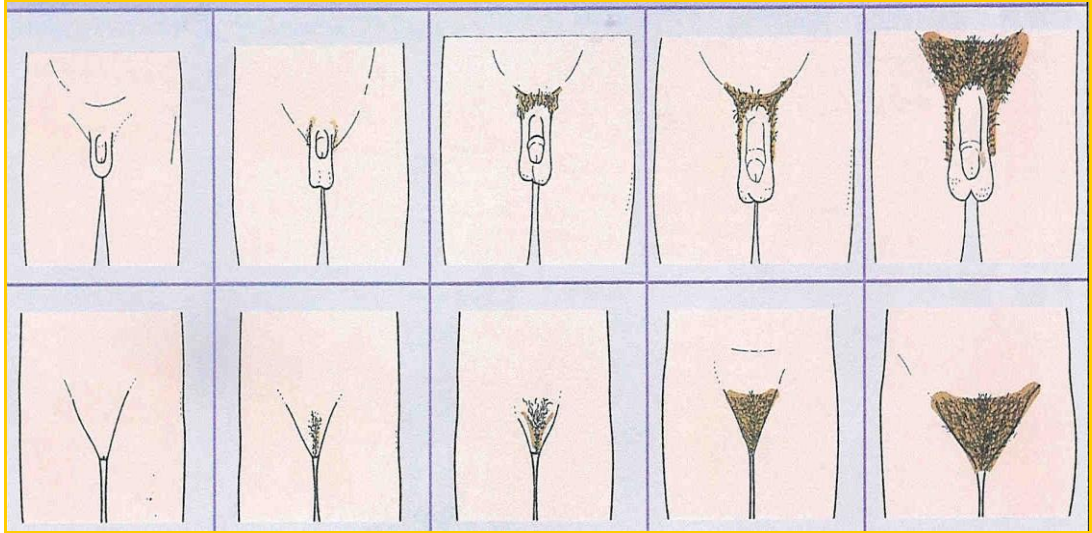
EVRE	Meme gelişimi	Pubik kıllanma gelişimi
1	Sadece papillada yükseklik var	Pubik kıllanma yok
2	Areolada genişleme ile meme tomurcuğu belirir	Labialar üzerinde düz ya da hafif kıvrımlı, hafif pigmente kıllanma
3	Areolada evre 2'ye göre daha fazla büyüme olur	Pubis üzerinde belirgin derecede koyu, kaba kıvrımlı seyrek kıllanma
4	Areola ve papilla meme düzeyi ikinci bir tepecik oluşturur	Uyluğun iç yüzüne yayılmamış kıllanma
5	Erişkin meme, sadece papilla meme düzeyinde çıkıntı yapar	Erişkin tipi kıllanma. Kollar uyluk iç yüzüne yayılmış

Meme gelişimi östradiol sayesinde olur. İlk başta areola çapı artar ve meme başı hafifçe kabarır. Bu durum tek taraflı olabilir. Daha sonra glandüler doku belirginleşip kolaylıkla seçilebilir duruma gelir. Glandüler doku büyümesi devam eder. Areola ile meme dokusu arasında kontur farkı oluşur ve sonrasında areola, meme dokusu üzerinde ikinci bir çıkıntı yapar. En son olarak meme dokusu ile areola arasındaki kontur farkı kaybolur ve meme dokusu üzerinde meme ucu yükselir. Meme gelişimi tamamlanır (68, 69, 97). Tanner evreleme sistemine göre meme gelişimi Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil-1: Tanner-Marshall Pubertal evreleme sistemi, meme gelişimi standartları.

Adrenal bez ve over kaynaklı androjenler, kızlarda pubik ve aksiller kıllanma gelişimini sağlar. Bu bölgelerdeki kıllanmanın başlama zamanı arasında farklılık görülebilir. Meme tomurcuklanmasından yaklaşık 6-12 ay sonra pubik kıllanma başlar ve ortalama 2,5 yılda gelişimini tamamlar (70, 72, 97). İlk önce labialar boyunca uzun, seyrek ve ince kıllar görülür. Gittikçe kıllar koyulaşır ve kalınlaşarak mons pubis üzerine yayılır. Küçük bir alanda gelişmeye devam eden kıllar erişkin tipe benzemeye başlar. En sonunda kıllar erişkin tiptedir ve bacakların iç yüzüne doğru yayılarak gelişimini tamamlar (68, 69). Tanner evreleme sistemine göre pubik kıllanma Şekil-2'de gösterilmiştir.



Şekil-2: Tanner-Marshall Pubertal evreleme sistemi, pubik kıllanma gelişimi.

Menarş, meme tomurcuklanmasından ortalama 2-2,5 yıl sonra gelişir. Sıklıkla, meme gelişimi Tanner evre 4'te iken görülür (70, 72, 97). Menarştan sonraki 1 yıl içinde menstrüel sikluslar çoğunlukla anovulatuvar, düzensiz ve 21-45 gün arasındadır. Bu düzensizlik 5 yıla kadar sürebilir.

Östradiolün etkisi ile özellikle labia minora olmak üzere genital gelişme, klitoriste büyüme, vajinal mukozanın maturasyonu, uterus ve endometriyum boyutlarında artma ve kadınlara özgü yağ dağılımı gibi vücut kompozisyon değişiklikleri olur (70, 72, 97). Kızlarda sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişimi ortalama 4 yılda (1,5-6 yıl) tamamlanır (70).

Puberte erkeklerde 9 yaşında FSH etkisi ile seminifer tübüllerin büyümesine bağlı olarak testis hacminin artmasıyla başlar. Testis hacminin ölçülmesi Prader orşidometresi kullanılır. (Şekil-3) Pubik ve aksiller kıllanma adrenal androjenlere bağlı gelişir. Pubertede artan FSH, kan-testis bariyerini oluşumunu seminifer tübüllerde bulunan Sertoli hücrelerinin gelişimini ve gametogenezi uyarır (56). LH ise Leydig hücrelerinden testosteron salgılanmasını artırır ve ikincil cinsiyet karakterleri gelişir (70, 72, 97).



Şekil-3: Prader Orşidometresi.

Erkeklerde pubertenin ilk bulgusu testis hacminin 4 ml'ye ya da testis uzun çapının 2,5 cm'ye ulaşmasıdır. Testis büyümeye devam ederek 10 ml' e ulaşır, penisin boyu ve çapı artar. Daha sonra testis hacmindeki ve penis boyundaki artış devam eder ve skrotum rengi koyulaşır. En sonundan testis volümü 20 ml'ye, penis boyutlara ulaşarak genital gelişim tamamlanır. Testisler morfolojik olarak birbirinden farklı olup sağ testis sola göre sıklıkla daha yukarı yerleşimli ve daha büyüktür (70, 72, 97).

Prepubertal dönemde pubik kıllanma yok iken testis hacmindeki artıştan ortalama 6 ay sonra pubik kıllanma başlar. İlk başta penis kökü çevresinde kıllar gelişir. Sonra bu kıllar koyulaşır ve kalınlaşarak pubik alana doğru yayılır. Küçük bir alanda gelişmeye devam eden kıllar erişkin tipe benzemeye başlar. En sonunda kıllar erişkin tiptedir ve bacakların iç yüzüne

doğru yayılarak gelişimini tamamlar. Aksiller kıllanma ise yaklaşık 13-14 yaşta başlar (70, 72, 97). Erkeklerde aksiller kıllanmadan diğer vücut bölgelerinde (yüz, göğüs, sırtın üst kısmı, karın ve bacakların üst kısmı) genetik faktörler ve androjenlerin etkisi ile kıllanma gelişir.

Penis gelişimi genellikle pubik kıllanma ile körele seyreder. Penis boyu penis gerginken ölçülür ve sünnet derisi varsa ölçüme dahil edilmez. Irklar arasında penis boyu farklılık gösterebilir. Pubertenin sonunda penisin boyu yaklaşık 12,7 cm'ye ulaşır (110). İlk ejakülasyon ve sperm oluşumu ise yaklaşık 13,5-14 yaşta Tanner evre 3'te olmaktadır. Erkeklerde testis gelişimi ve pubik kıllanma gelişimini gösteren Tanner-Marshall pubertal evreleme sistemi Tablo-7'de gösterilmiştir.

Tablo-7: Tanner-Marshall pubertal evreleme sistemi, Erkek.

EVRE	Genital gelişme	Pubik kıllanma gelişimi
1	Testislerin boyu 2.5cm'den kısadır	Pubik kıllanma yok
2	Testislerin boyu 2.5cm'in üzerindedir	Penis tabanında düz ya da hafif kıvrımlı, hafif pigmente kıllanma
3	Penis boy ve genişliğinde büyüme olur, testisler biraz daha büyür	Pubis üzerinde belirgin derecede koyu, kaba kıvrımlı seyrek kıllanma
4	Penis ve testisler büyür, skrotum derisi koyulaşır	Uyluğun iç yüzüne yayılmamış kıllanma
5	Erişkin büyüklük ve şekline ulaşır	Erişkin tipi kıllanma. Kıllar uyluk iç yüzüne yayılmış

Kemik maturasyonu, kas kütlelerinde artış, seste kalınlaşma, yüzde bıyık ve sakal gelişimi, vücudun erkek tipinde gelişimi ve diğer vücut bölgelerinde kıllanma gelişimi pubertede gelişen ikincil cinsiyet karakterleridir. Larinks, vokal kordlar, krikotiroid kıkırdak ve laringeal kaslar testosteronun etkisiyle büyüyüp gelişerek ses kalınlaşmasına neden olur. Yaklaşık 15 yaşında erişkin sese ulaşılır (111). Bıyıklar önce üst dudağın köşelerinde çıkmaya başlar. Yüz bölgesindeki kıllanma daha sonra alt dudak

etrafına ve çeneye yayılarak sakalı oluşturur. Erkeklerde ikincil cinsiyet karakterlerinin gelişimi ortalama 3,5 yıl (2-4,5 yıl) sürer (70).

V.D.a. Pubertede Büyüme

Pubertede büyümeyi etkileyen başlıca hormonlar seks steroidleri ve büyüme hormonudur. Büyüme hormonu, IGF-1 üzerinden büyümeyi sağlar. Seks steroidleri ise büyüme hormonu ve IGF-1 düzeyini arttırarak dolaylı olarak ve iskelet sistemi üzerinde lokal faktörler üzerinde doğrudan etki ederek büyümeyi uyarır (70, 72, 97).

Östradiol iskelet sisteminin maturasyonunu ve kemik kütlesinin korunmasını da sağlamaktadır (70, 72, 97). Puberte döneminde östrojen osteoblastlara anabolik yönde osteoklastlara ise apoptotik yönde etki eder. Bu durum kemiklerde mineral yoğunluğunu arttırıcı etkiye neden olur. Ayrıca pubertedeki östradiol artışı, büyüme hormonu salınım miktarı ve amplitüdünü etkileyerek arttırarak, testosteron ise östrojene dönüşerek aynı mekanizma ile büyümeyi arttırır.

Pubertede büyüme; büyümenin en yavaş olduğu peripubertal dönem, büyümenin en hızlı olduğu dönem ve epifizlerin kapanması ile büyümenin yavaşladığı dönem olarak 3 evrede incelenebilir. Pubertede büyüme hızlanmasının en yüksek olduğu döneme doruk büyüme hızı denir. Doruk büyüme hızı kızlarda meme gelişimi Tanner evre 2 veya 3'te, erkeklerde ise Tanner evre 3 veya 4'te görülür. Doruk büyüme hızı kızlarda 7-8cm/yıl, erkeklerde ise 8-9cm/yıl seviyesindedir. Her iki cinsiyette büyüme atağı ortalama 2 yıl sürer. Ancak erkeklerde büyüme atağı, kızlardan yaklaşık 2 yıl sonra başlar ve ek olarak erkeklerin pubertedeki doruk büyüme hızı kızlara göre daha yüksektir. Kızlarda menarş büyüme hızının azaldığı ve hedef boyun yaklaşık %97'sinin tamamlandığı evrede olur. Menarş sonrası kızlar ortalama 5-7,5 cm uzar. Pubertenin sonunda her iki cins boyunun %99'unu tamamlamıştır. Kızlar tüm bu puberte boyunca ortalama 16-20cm, erkekler ise 25-28 cm uzar (68), (69). Pubertede büyüme hem gövdede hem ekstremitelerde gerçekleşir ve distalden proksimale doğrudur. Ayrıca pelvis, baş ve toraks çevreleri artarak erişkin düzeylere ulaşır. (70, 72, 97).

V.E. Puberte Prekoks (Erken Puberte)

Pubertenin beklenenden önce başlaması ve hızlı bir şekilde ilerlemesine puberte prekoks veya erken puberte adı verilir. Bu durumda sekonder seks karakterleri kızlarda 8 yaşından, erkeklerde 9 yaşından önce görülür. Bu duruma. Aslında bu durum ile ilgili 3 ana ihtimal söz konusudur. Ancak sadece sekonder seks karakterlerinin başlama yaşı değil pubertenin ilerleme hızı da önemlidir.

Erken puberteye neden olan etiyolojiler üç grupta incelenebilir. Bunlar santral(gerçek) erken puberte, periferik(yalancı) erken puberte ve normal varyant erken pubertedir.

V.E.a. Santral (Gerçek) Erken Puberte

Hipotalamohipofizer gonad aksın beklenen fizyolojik zamandan erken aktifleşmesine Santral Puberte Prekoks veya Gerçek Puberte Prekoks denir. Ayrıca gonadotropinlerin salgılanması GnRH bağımlı olmasından dolayı bu duruma GnRH bağımlı puberte prekoks da denilmektedir. Santral puberte prekokssta durumda pubertenin ilerlemesindeki sıralama değişmez. Hastanın kendi cinsiyetine ait seks steroidleri artar ve puberte bulguları hastanın cinsiyeti ile uyumlu, yani izoseksüeldir.

Hipotalamohipofizer eksenin erken aktifleşmesi idiyopatik, sporadik, ailevi, santral sinir sistemindeki organik lezyonlar veya yapısal anomaliler gibi birçok nedene bağlı gelişebilir. Her iki cinsten sıklığına bakıldığında kızlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (112, 113). Kızlarda santral erken puberte %90-95 oranında idiyopatik iken erkeklerde %70-80 'dir (114, 115).

Erkeklerde santral puberte prekoksya yol açan organik etiyoloji kızlara göre daha sık görülmektedir. Organik etiyolojiler arasında hipotalamik hamartom, optik gliom, astrositom, germinom, kraniyofarenjiom gibi santral sinir sistemi tümörleri, araknoid kist ve hidrosefali gibi doğumsal anomaliler, travma, enfeksiyon veya anoksi yer almaktadır. Her iki cinsiyette de organik etiyolojiye bağlı santral puberte prekoks olguları idiyopatik etiyolojiye bağlı olanlara göre daha erken yaşta bulgu verirler.

Santral erken pubertenin en sık organik nedenlerinden biri olan hipotalamik hamartomlar sıklıkla tuber sineryum ile mamiller cisimcikler arasında yerleşir ve %15-35'inde ektopik GnRH salgılanması nedeni ile santral erken puberte görülür. Her iki cinste genellikle 4 yaşından önce saptanır ve pubertenin ilerlemesine ait bulgular çok hızlı gelişir. Ayrıca vakaların çoğunda nörolojik bulgular da mevcuttur.

Optik gliom, astrositom, kraniyofarengiom gibi kitleler veya kraniyal radyoterapi ve kemoterapi alma öyküsü olan vakalarda da santral erken puberte görülebilmektedir. Kitlelere bağlı olarak baş ağrısı, kusma, görme bozukluğu gibi kafa içi basıncının artışı semptomları, hormon eksiklikleri, boy kısalığı ve diyabetes insipidusa ait ek bulgular gösterebilirler. Bu olgularda başvuru sırasında izole veya çoklu hipofizer hormon eksiklikleri saptanabileceği gibi bu hormon eksiklikleri radyoterapiden sonra da gelişebilir. Ayrıca kanser nedeni kraniyal radyoterapi ve kemoterapi alan vakalarda büyüme hormon eksikliği ve santral erken puberte birlikte görülebilmekte ve santral puberte prekoksta beklediğimiz büyüme hızında artış bu vakalarda görülmez.

Santral erken puberte olguları sıklıkla sporadiktir. Fakat MKRN3 geninde fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar ya da KISS1 ve KISSR geninde fonksiyon kazanımına neden olan mutasyonlara bağlı olarak ailevi vakalar görülebilmektedir (116-118). Hidrosefali, meningomiyelozel, araknoid kistler gibi doğumsal anomaliler, kafa travması ve ensefalit, beyin apsesi gibi enfeksiyonlara bağlı santral erken puberte gelişebilir.

V.E.b.Periferik (Yalancı) Erken Puberte

Hipotalamohipofizer gonad aks aktifleşmeden gonad ve gonad dışı kaynaklanan seks steroidlerinin salgılanmasına bağlı olarak GnRH salınımından bağımsız bir şekilde pubertenin beklenen zamandan erken başlamasına Periferik Erken Puberte veya Yalancı Erken Puberte olarak tanımlanır. Periferik erken pubertede pubertal gelişim, hastanın kendi cinsine ait seks steroidlerinde erken artış sonucu oluşmuşsa izoseksüel olarak, karşı

cinse ait seks steroidlerinde artış sonucu oluşmuşsa heteroseksüel olarak değerlendirilir.

Periferik erken puberte erkeklerde daha sık görülür ve daima spesifik bir etiyojiye bağlıdır (119). Bu etiyojiler arasında kronik primer hipotiroidi, konjenital adrenal hiperplazi, over kistleri, over ve testis kaynaklı tümörler, gonadotropin salgılayan tümörler, bazı genetik bozukluklar ve McCune-Albright sendromu yer almaktadır.

V.E.c. Normal Varyant Erken Puberte

Çocukta sekonder seks karakterlerinden birinin tek başına ve hipotalamohipofizer gonad ekseninden bağımsız altta yatan bir patoloji olmadan beklenenden erken gelişmesine ve izlemde ilerleme göstermemesinde Normal Varyant Erken Puberte denir. Normal varyant erken puberte genellikle tek bir sekonder seks karakteri ile bulgu verir ve izole bir durumdur. Normal varyant erken puberte olarak değerlendirilen olgularda pubertenin ilerlemesi ve diğer sekonder seks karakterler izlenmelidir. Çünkü gerçek ve periferik erken puberte olguları da normal varyant erken puberte gibi başlayabilir. Bu nedenle normal varyant erken puberte olgularında izlem çok önemlidir (70, 72, 114, 120). Normal varyant erken puberte santral ve periferik pubertenin aksine genellikle tedavi gerektirmez. Puberte varyantları olarak değerlendirilen bu durumlar; prematür telarş, prematür adrenarş, prematür menarş olarak adlandırılır.

Prematür telarş, izole meme gelişiminin olduğu normal varyant erken puberte tipidir. Genellikle benign ve kendi kendini sınırlar. Çocuklukta en sık ilk 2 yaşta ve 6-8 yaş arası olmak üzere iki dönemde pik yapmaktadır (121, 122). Sıklıkla altta yatan bir neden bulunamazken FSH baskın geçici aktivasyon, meme dokusunun artmış östrojen duyarlılığı, obezite GNAS gen mutasyonu, over kistlerinde geçici östrojen salınımı gibi birçok durum suçlanmaktadır (71, 123, 126). Meme gelişimi tek taraflı veya bilateral olabilir. Prematür telarş vakaların bir kısmında erken olarak değerlendirilen meme gelişimi gerilerken bir kısmında ise aynı kalmakta ya da ilerlemektedir. Fakat meme gelişimi erken olan ve ilerlemeye devam eden olgularda meme

gelişimi Tanner evre 3'ü geçmemektedir. Ayrıca prematüre telarşta diğer sekonder seks karakterlerinin yokluğu, normal lineer büyüme ve normal kemik yaşı beklenir ve dış genitalyada östrojenizasyon bulgusu gelişmez. Uterus ve overler prepubertal boyutlardadır (120-122, 127).

Prematür telarş olarak değerlendirilen olguların izlemlerinde yaklaşık %14 oranında santral erken puberte tanısı aldığı gösterilmiştir (127). Bundan dolayı izole meme gelişimi olan 8 yaşından küçük kızlarda düzenli aralıklarla izlem gerekmektedir.

Yenidoğanlarda, görülen meme büyümesi ise genellikle anneden geçen östrojen hormonuna bağlıdır ve hem kızlarda hem erkeklerde görülebilir. Bu olgularda meme gelişimini geriletmek için memeleri sıkmak veya masaj yapmak önerilmez.

Pubarş, adrenal bezden salınan androjenler sonucu gelişen pubik ve aksiller kıllanma olarak tanımlanır. Pubarş genellikle kızlarda meme gelişimi ve erkeklerde testis hacminin artışından sonra gelişir. Kıllanma, sıklıkla önce pubik bölgede sonra aksiller bölgede olmaktadır. Ancak bazı çocuklarda önce aksiller bölgede başlayabilir (70, 72, 114, 120, 128). Adrenarş ise adrenal korteksin zona retikularis tabakasının olgunlaşması ile gerçekleşir. Buna bağlı olarak bağlı pubertede pubik ve aksiller kıllanma, ciltte yağlanma, akne ve erişkin tipi ter kokusu (erişkin tip) gelişir. Adrenarşı neyin başlattığı bilinmemekle beraber hipotalamohipofizer akstan bağımsız olarak başlamaktadır (120, 128).

Adrenarşın kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce ortaya çıkmasına prematür adrenarş denir (129). Prematür pubarş ise kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşından önce pubik ve aksiller kıllanmanın başlaması ile karakterizedir. Prematür adrenarş ve prematür pubarş terimi birbirinin yerine sık kullanılır. Ancak bu iki terim birbirinden farklıdır. Anlaşıldığı üzere prematür adrenarş zona retikularis tabakasının erken olgunlaşması ve buna bağlı olarak adrenal androjenlerin artışını tanımlarken; prematür pubarş prematür adrenarşın hastanın klinik yansımalarından biri olmasını tanımlar. Prematür pubarş olarak değerlendirilen bazı olgularda genital bölgede kıllanma görülmesine rağmen prematür adrenarşın biyokimyasal bulguları olan artmış DHEAS ve

diğer serum androjen düzeyleri gözlenmez. Bu duruma idiyopatik prematür pubarş olarak tanımlanır (130). Bu duruma kıl kökünde bulunan pilosebase ünitesinin androjenlere artmış duyarlılığının neden olması muhtemeldir (131).

Prematür adrenarş, normal varyant hafif bir hiperandrojenizm olup bu erken olgunlaşmada zona retükularisteki 3 beta -hidroksisteroid dehidrogenaz aktivitesinde azalması ve 17,20 liyaz ile dihidroepiandrosteron sulfotransferaz enzim aktivitelerinde artışı sonucu DHEA, DHEAS gibi androjenlerin serum düzeylerinde artış meydana gelir. Prematür adrenarşta meme gelişimi ve testis hacminde artma görülmez (71, 120, 128, 129). İskelet olgunlaşması ve boy uzama hızı genellikle çocuğun yaşı ile uyumludur. Kızlarda erkeklere göre yaklaşık 10 kat daha sık görülmekle beraber cinsiyet farkı olmaksızın santral sinir sistemi bozuklukları olan çocuklarda prevalansı yüksektir (71).

Prematür adrenarş vakalarını değerlendirirken santral puberte prekoksun da ilk bulgusunun pubarş olabileceği akılda tutulmalıdır. Ve bu çocukların izlemi diğer tüm normal varyant puberte tiplerinde olduğu gibi çok önemlidir.

Prematür menarş, nadir görülen bir normal varyant erken puberte tipi olup 8 yaşından önce gelişen vajinal kanama olarak tanımlanır (132). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte endometriyumun artmış duyarlılığının bu duruma sebep olduğu düşünülmektedir (133). Bu olguların gonadotropin düzeyleri ve pelvik ultrasonografileri normaldir (134). Olguların çoğunda birkaç kanama atağı olur ve bu durum sıklık olabilir. Eğer vajinal kanamalar uzun sürmekte ve sık tekrarlamakta ise diğer nedenleri araştırmak gerekir. Erken yaşta görülen vajinal kanamalı olguların izleminde; kanamaların döngüsü, diğer pubertal bulgular, dış genitalya, büyüme, kemik yaşı ve pelvik ultrasonografi mutlaka değerlendirilmelidir. Prematür menarş bir dışlama tanısı olup vajinal kanamanın gerçek nedenini saptayabilmek için hastaların yakın izlemi gerekir (71, 120). Postnatal ilk haftada kız görülen vajinal akıntı östrojen çekilmesine bağlı sekonder gelişen fizyolojik bir olaydır (71).

V.F. Puberte Tarda

Erkeklerde 14 yaşını doldurmuş olmasına rağmen testis hacminin halen 4 ml'nin altında, kızlarda ise 13 yaşını doldurmuş olmasına rağmen halen Tanner evre 1 memeye sahip olmasına gecikmiş puberte veya puberte tarda denir. Diğer bir tanımlama ise pubertenin toplum ortalamasının 2-2,5 SDS daha geç bir zamanda başlamasıdır (135, 136). Adrenarş ile gonadarş arasında fizyolojik bir ilişki henüz gösterilememiştir. Pubik kıllanma adrenarşın bir bulgusu olmasından dolayı pubertenin başlangıç belirtisi olarak değerlendirilmemelidir. Puberte başlamasındaki değişikliğin %50-80'i genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir (137).

Puberte tarda nedenlerine baktığımızda 3 ana neden karşımıza çıkmaktadır. Bunlar; hipogonadotropik hipogonadizm, hipergonadotropik hipogonadizm ve yapısal büyüme ve puberte gecikmesidir. Yapısal büyüme ve puberte gecikmesi toplumdaki puberte başlangıç yaşının dağılımının aşırı ucunu temsil eder ve puberte tardanın en sık nedenidir. Kızların üçte birinde, erkeklerde ise üçte ikisinde puberte gecikmesinin sebebidir ve bir dışlama tanısıdır (138).

Plazma gonadotropin düzeylerine göre ayrılan diğer nedenlerde ise sorun hipotalamohipofizer bölgedeyse hipogonadotropik hipogonadizm, sorun gonadda ise hipergonadotropik hipogonadizm olarak değerlendirilir.

Hipogonadotropik hipogonadizm olgularına bakıldığında GnRH nöronlarının olfaktör bölgeden hipotalamusa doğru göçlerinde soruna bağlı koku alma duyusunda azalma veya anosmi varsa bu duruma Kallmann sendromu denilir. Hipogonadotropik hipogonadizm Prader Willi sendromu gibi bazı genetik sendromlar, orta hat defektleri gibi çoklu hipofizer hormon eksikliğine yol açan konjenital nedenler, santral sistemi tutan kanser ve infiltratif hastalıklar, radyoterapi ve travma gibi edinsel nedenlerden dolayı gelişebilmektedir. Bir diğer nedeni de İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm olup kızlarda erkeklere göre 2-5 kat daha siktir (139).

Hipergonadotropik hipogonadizm ise galaktozemi gibi bazı metabolik hatalıklar, kemoterapi, radyoterapi ve travma gibi edinsel nedenler, androjen reseptör duyarsızlığı, steroid hormon biyosentezi bozuklukları gibi birçok nedene bağlı gelişebilir. Malnütrisyon ve kronik hastalıklar puberte

gecikmesinin nedenlerinden biri olup özellikle bu durum zayıf yapılı kızlarda görülmektedir (140). Ayrıca obezite iki cinsiyette gecikmiş puberteye neden olabilir (141, 142).

VI. Gonadotoksisite, Değerlendirilmesi, Takibi, Tedavisi

Çocukluk çağı kanserlerinin sağ kalım oranı arttıkça dikkat çeken geç etkiler iyi bilinmesine karşın gonadotoksisite gözden kaçmaktadır. Bunun en önemli sebeplerinden biri gonadal hasar ile hayatı tehdit edici bir belirtinin ortaya çıkmaması veya pubertal durumu normal olan çocuğun erişkin dönemde infertilite ile karşımıza çıkmasıdır.

Gonadotoksisite için risk faktörleri tedavi sırasında hastanın yaşı, pubertal durumu, cinsiyeti, kemoterapi ve radyoterapidir. Fertilitenin etkilenmesi primer hastalığa ve verilen tedaviye bağlı değişmektedir.

Radyasyona bağlı gonadal hasar hastanın yaşı, radyoterapi alanı, dozu ve fraksiyon sayısına göre değişkenlik göstermektedir (143, 144). Kemoterapiye bağlı ise radyoterapiye benzer şekilde hastanın yaşı, cinsiyeti ve verilen ilacın özellikleri ve dozuna bağlıdır.

Kök hücre tranplantasyonu öncesi verilen kemoterapi, total vücut radyoterapisi, pelvik veya testiküler radyoterapisi ve alkilleyici ajanlarla tedavi edilen hastalarda gonadotoksisite gelişme riski %80'in üzerindedir.

Kemoterapötik ajanlardan özellikle gonadotoksisiteye neden olduğu en iyi bilinen ilaçlar alkilleyici ajanlar, prokarbazin, sisplatin, karboplatin ve doksorubisindir (145-150). Gonadotoksisiteye neden olduğu bilinen kemoterapötik ajanlar ve kullanıldıkları malign hastalıklar Tablo-8'de gösterilmiştir.

Tablo-8: Gonadotoksik tedavi ajanları ve kullanıldıkları malign hastalıklar.

KEMOTERAPİ	HASTALIK
Siklofosfamid	Lösemi, lenfomalar, diğer tümörler
İfosfamid	Yumuşak doku tümörleri, sarkomlar, wilms tümörü
Melfalan	Kök hücre transplantasyonu

Busulfan	Kök hücre transplantasyonu, kronik myeloid lösemi
Dakarbazin	Yumuşak doku tümörleri
Karmustin Lomustin	Hodgkin Hastalığı, beyin tümörleri
Sitarabin	Lösemiler
Vinblastin	Hodgkin hastalığı
Vinkristin	Çok sayıda malign hastalık
Prokarbazin	Hodgkin hastalığı
Sisplatin	Çok sayıda malign hastalık

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Haziran 2020-Temmuz 2022 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Onkoloji Bilim Dalı'nda yürütüldü. Olgular Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı

ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Çocuk Onkoloji, Çocuk Genel ve Çocuk Endokrin Polikliniği'ne başvuran çocuklar arasından seçildi.

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19/08/2020 tarih ve 2020-14/8 numaralı kararı ile onam alındı. Olgular çalışmaya davet edildiklerinde çalışmaya dahil olmayı kabul edenlerden ve ailelerinden bilgilendirilmiş yazılı onay alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Vaka grubu tedavi bitiminden en az 1 yıl geçmiş remisyonda veyahut kür sağlanmış, lenfoma ve solid tümör tanısı almış hastalardan oluşturuldu. Kontrol grubu herhangi bir neden ile Çocuk Genel, Çocuk Endokrinoloji polikliniği' ne başvuran bilinen bir hastalık tanısı olmayan, sağlıklı çocuklardan oluşturuldu. Vaka ve kontrol grubu çalışma süresince en az 3 ay, en fazla 3 yıl olmak üzere ile iki kez muayene edilip değerlendirilmeye alınmıştır.

I. Hasta Seçimi

I.A. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Vaka grubu:

- 6-18 yaş arasında olma
- Lenfoma veya solid tümör tanısı almak
- Tedavi bitiminden en az 1 yıl geçmiş, remisyonda veya kür sağlanmış olmak

Kontrol grubu:

- 6-18 yaş arasında olma
- Herhangi bir kronik hastalık olmaması ve sağlıklı olmak

I.B. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Vaka grubu:

- 6 yaşından küçük olmak
- Kanseri tanısı ile aktif tedavi almak
- Tedavi bitimi üzerinden 1 yıldan az bir süre geçmesi

Kontrol grubu:

- 6 yaşımdan küçük olmak
- Herhangi bir kronik hastalık tanısı olmak

II. Veri Toplama

Olgulara ait laboratuvar parametreleri hastanemizde kullanılan Miamed programında kayıtlı sonuçların taranmasıyla ulaşılmıştır.

II.A. Klinik Başvuru ve Oksoloji

Çalışmaya alınan tüm hastaların dosya kayıtlarından kimlik bilgileri; vaka grubu hastalarının ek olarak tanı, evre, tanı tarihi ve tanı yaşı kaydedildi.

Kemoterapi tedavisi alan hastalarda kemoterapi protokolü, kür sayısı, en son kemoterapi aldığı tarih ve toplam kemoterapi aldığı süre hastane kayıtlarında taranarak kaydedildi.

Radyoterapi tedavisi alan hastalarda radyoterapi alanı, radyoterapi aldığı süre, fraksiyon sayısı ve toplam doz hastane kayıtlarında taranarak kaydedildi.

Hastaların tanı ve kontrolleri sırasındaki muayeneleri bir araştırma görevlisi ve bir hemşire tarafından değerlendirilmekteydi. Hastaların vücut ağırlıkları hassas terazi ve aynı terazinin boy ölçeri ile yapıldı. Bu ölçümler, Olcay Neyzi ve ark. yaptığı çalışmalarına göre oluşturulan online hesaplayıcı www.ceddcözüm.com adresi kullanılarak, yaş ve cinsiyete uygun ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) persantilleri ve z skorları (standart deviasyon skoru-SDS) hesaplandı.

Hastanın boy z skoruna göre < -2 ise kısa boylu (boy ölçümünde 5 persantil z skoru (-2) 'ye denk gelmektedir), z skoru >2 ise uzun boylu (boy ölçümünde 95 persantil z skoru 2'ye denk gelmektedir), z skoru (-2) -2 arasında ise normal (boy ölçümünde 5 ile 95 persantil arasındaki değerler z skoruna göre (-2) -2 arasına denk gelmektedir) olarak değerlendirildi.

Hastanın kilosu z skoruna göre <-2 ise zayıf (kilo ölçümünde 5 persantil z skoru (-2) 'ye denk gelmektedir), z skoru >2 ise obez (kilo

ölçümünde 95 persantil z skoru 2'ye denk gelmektedir), z skoru (-2)-2 arasında ise normal (kilo ölçümünde 5 ile 95 persantil arasındaki değerler z skoruna göre (-2)-2 arasına denk gelmektedir) olarak değerlendirildi.

VKİ z skoru $<(-1,5)$ ise malnütre (VKİ'de 5 persantil z skoru (-1.5)'e denk gelmektedir), >1.5 ise obez (VKİ'de 95 persantil z skoru 1.5'e denk gelmektedir), (-1.5)-1,5 arasında ise normal (VKİ'de 5 ile 95 persantil arasındaki değerler z skoru (-1.5)-1.5 arasına denk gelmektedir) olarak değerlendirildi.

Hastaların anne ve baba boyları ölçülerek veyahut sözel olarak öğrenilerek www.ceddcözüm.com adresi kullanılarak hedef boy ve hedef boy standart derivasyon sapması hesaplandı. Olguların bir kısmının kemik yaşının hesaplanması için sol el bilek grafileri çektilirdi, Greulich ve Pyle atlasına göre bir pediatrik radyolog tarafından değerlendirildi.

Olgular Tanner-Marshall sınıflamasına göre puberte dönemlerine ayrılarak incelendi. Testis volümleri, Prader orşidometresi ile ölçüldü ve sonuçlar yaşa uygun standart değerleriyle karşılaştırıldı. Sekonder seks karakterlerinin gelişimi fizik muayene ve olgulara yöneltilen sorular ile belirlendi.

Kızlarda 8 yaştan önce başlayan meme gelişimi ve menstruasyon, pubik kıllanma, kemik yaşının takvim yaşına göre 2 SDS'den fazla ileride olması; erkeklerde 9 yaştan önce testis volümünün 4ml ve üzerinde olması, pubik kıllanma, kemik yaşının takvim yaşına göre 2 SDS'den fazla ileride olması bulgularından bir ya da birkaçının eşlik etmesi, gonadotropin (LH, FSH) ve/veya seks steroidi (kızlarda östradiol erkeklerde testosteron) düzeylerinde artışı olması, LHRH testine LH dominant yanıt alınması Puberte Prekoks olarak tanımlandı.

Prematüre Telarş: Meme gelişiminin pubik kıllanma, aksiler kıllanma kemik yaşında veya büyümede hızlanma olmaksızın bulunması, LHRH testinde FSH baskın yanıt alınması olarak tanımlandı.

Prematüre Pubarş: Pubik ve aksiler kıllanmanın meme gelişimi, kemik yaşında veya büyümede hızlanma olmaksızın bulunması olarak tanımlandı.

Prematüre Menarş: Pubertal gelişimin diğer bulguları eşlik etmeden izole siklik uterus kanamasına bağlı vajinal kanama olarak tanımlandı.

Hastalar muayene bulgularına göre değerlendirilerek pubertal bozuklukları olanlar belirlendi. Hastalık öykülerine göre (tanı yaşı, tedavi süresi, hastalık tipi, kullanılan kemoterapi ve radyoterapi) karşılaştırma yapıldı.

II.B. Laboratuvar Verileri

Hastaların bir kısmının tanı aldığı dönemde ve sonrasında bakılan FSH, LH, TSH, GH, ACTH, Östradiol, Total testosteron, IGF-1, Kortizol, serbest T4 (sT4) değerleri hastane kayıtlarına bakılarak kaydedildi ve yaşa göre normal referans aralıklarına göre değerlendirildi.

TSH ve sT4 değerleri Abbott Architect Plus i2000 İmmunoassay Analyzer cihazı kullanılarak CMIA (chechemiluminescent microparticle immunoasay) yöntemi ile belirlenmiştir.

TSH normal değer aralıkları:

- ◆ 1-5 yaş aralığında 0,7-6,0 mU/l,
- ◆ 6-10 yaş aralığında 0,6-4,8 mU/l,
- ◆ 11-19 yaşında 0,5-4,3 mU/l olarak kabul edilmiştir (151).

sT4 normal değer aralıkları:

- ◆ 1-5 yaş aralığı için 1,0-1,8 ng/dl,
- ◆ 6-10 yaş aralığı için 1,0-1,7 ng/dl,
- ◆ 11-19 yaş aralığı için 1 -1,6 ng/dl olarak kabul edilmiştir (151).

FSH, LH, Östradiol ve total testosteron değerleri Abbott Architect Plus i2000 İmmunoassay Analyzer cihazı kullanılarak CMIA (chechemiluminescent microparticle immunoasay) yöntemi ile belirlenmiştir.

FSH (Folikül Stimülan hormon) normal değer aralıkları:

Erkekler:

- ◆ <12 ay: ≤3,3 IU/L

- ◆ ≥ 12 ay- ≤ 5 yaş: $\leq 1,9$ IU/L
- ◆ > 5 yaş- ≤ 10 yaş: $\leq 2,3$ IU/L
- ◆ > 10 yaş- ≤ 15 yaş: $0,6-6,9$ IU/L
- ◆ > 15 yaş- ≤ 18 yaş: $0,7-9,6$ IU/L olarak kabul edilmiştir (151).

Kızlar:

- ◆ < 12 ay: $1,2-12,5$ IU/L
- ◆ ≥ 12 ay- ≤ 10 yaş: $0,5-6$ IU/L
- ◆ > 10 yaş- ≤ 15 yaş: $0,9-8,9$ IU/L
- ◆ > 15 yaş- ≤ 18 yaş: $0,7-9,6$ IU/L olarak kabul edilmiştir (151).

Tablo- 9: Pubertal dönemde FSH değer aralıkları.

TANNER EVRE	ERKEK (IU/L)	KIZ (IU/L)
Evre 1	$< 1,5$	$0,6-4,1$
Evre 2	< 3	$0,3-5,8$
Evre 3	$0,4-6,2$	$0,1-7,2$
Evre 4	$0,6-5,1$	$0,3-0,7$
Evre 5	$0,8-7,2$	$0,4-8,6$

IU: İnternasyonal ünite, L: litre. (151).

LH (Lüteinizan hormon) normal değer aralıkları:

Tablo-10: LH normal değer aralıkları.

YAŞ (yıl)	ERKEK (IU/L)	KIZ (IU/L)
< 1	$< 0,02-5$	$< 0,02-18,3$
1-8	$< 0,02-0,5$	$< 0,02-0,3$
9-10	$< 0,02-3,6$	$< 0,02-4,8$
11-13	$0,1-5,7$	$< 0,02-11,7$
14-17	$0,8-8,7$	$< 0,02-16,7$

IU: İnternasyonal ünite, L: litre. (151).

Tablo- 11: Pubertal dönemde LH değer aralıkları.

TANNER EVRE	ERKEK (IU/L)	KIZ (IU/L)
-------------	--------------	------------

Evre 1 (1-8 yaş)	<0,02-0,5	<0,02-0,3
Evre 2	0,03-3,7	<0,02-4,1
Evre 3	0,09-4,2	0,6-7,2
Evre 4-5	1,3-9,8	0,9-13,3

IU: İnternasyonel ünite, L: litre. (151).

Östradiol (E2) kızlar için normal değer aralıkları;

- ◆ 1-10 yaş: <100 ng/L olarak kabul edilmiştir (151).

Tablo-12: Pubertal dönemde kızlarda östradiol normal değer aralıkları.

TANNER EVRE	ORTALAMA YAŞ (yıl)	REFERANS ARALIK (ng/L)
Evre 1	7,1	Saptanamaz-20
Evre 2	10,5	Saptanamaz-24
Evre 3	11,4	Saptanamaz-60
Evre 4	12,3	15-85
Evre 5	14,5	15-350

L: litre, Ng: Nanogram. (151).

- ◆ Menstrüel siklus:
 - Erken foliküler faz: 20-150 ng/L
 - Geç foliküler faz: 40-350 ng/L
 - Siklus ortası: 150-750 ng/L
 - Luteal faz: 30-450 ng/L olarak kabul edilmiştir (151).

Total testosteron erkekler için normal değer aralıkları;

- ◆ 6 ay-9 yaş: <0,07- 0,2 mikrogram/L
- ◆ 10-11 yaş: <0,07-1,3 mikrogram/L
- ◆ 12-13 yaş: <0,07-8 mikrogram/L
- ◆ 14 yaş: <0,07-12 mikrogram/L
- ◆ 15-16 yaş: 1-12 mikrogram/L
- ◆ 17-18 yaş: 3-12 mikrogram/L olarak kabul edilmiştir (151).

Tablo-13: Pubertal dönemde erkeklerde testosteron normal değer aralıkları.

TANNER EVRE	REFERANS ARALIK (mikrogram/L)
Evre 1	<0,07-0,2
Evre 2	0,08-0,66
Evre 3	0,26-8
Evre 4	0,85-12
Evre 5	3-9,5

L: litre. (151).

ACTH, Somatomedin-C (IGF-1), Siemens IMMULITE 2000 SR Immunoassay System cihazı kullanılarak CMIA (chechemiluminescent microparticle immunoasay) yöntemi ile belirlenmiştir.

Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) normal değer aralıkları;

- ◆ Saat 08:00: 7,2-6,3 ng/L olarak kabul edilmiştir (151).

İnsülin Benzeri Büyüme faktörü 1 (IGF-1) için normal değer aralıkları;

Tablo-14: Pubertal dönemde IGF-1 normal değer aralıkları.

TANNER EVRE	ERKEK (mikrogram/L)	KIZ (mikrogram/L)
Evre 1	81-255	86-323
Evre 2	106-342	118-451
Evre 3	245-511	258-529
Evre 4	223-578	224-586
Evre 5	227-518	188-512

L: litre. (151).

Kortizol, Prolaktin, değerleri Abbott Architect Plus i2000 İmmunoassay Analyzer cihazı kullanılarak CMIA (chechemiluminescent microparticle immunoasay) yöntemi ile belirlenmiştir.

Prolaktin (PRL) normal değer aralıkları;

Çocukluk dönemi:

- ◆ Erkek:3-18 mikrogram/L
- ◆ Kız:3-24 mikrogram/L olarak kabul edilmiştir (151).

Tablo-15: Pubertal dönemde Prolaktin normal değer aralıkları.

TANNER EVRE	ERKEK (mikrogram/L)	KIZ (mikrogram/L)
Evre 1	≤10	3,6-12
Evre 2-3	≤6,1	2,6-18
Evre 4-5	2,8-11	3,2-20

IU: İnternasyonal ünite, L: litre. (151).

Kortizol için normal değer aralıkları:

1-16 yaş (saat 08:00) :3-21 mikrogram/dl kabul edilmiştir (151).

III. İstatiksel Analiz

Çalışmada nitel veriler frekans ve yüzde ile sayısal veriler ise ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ile özetlendi. Uygun istatistiksel analiz yöntemine karar vermek için verilerin normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Test sonucunda verilerin normal dağılmadığı saptandı. Bu nedenle, bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi uygulandı. İki den daha fazla bağımsız grupların karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis H testi uygulandı. İki bağımsız gruba ilişkin oran karşılaştırılmasında ise bağımsız iki örneklem oran testi uygulandı. Kategorik değişken arasındaki ilişki ise ki-kare analizi ile incelendi. İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25 paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada uygulanan tüm istatistiksel analiz yöntemlerinde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda lenfoma ve solid tümör tanısı almış, KT ve RT protokolleri ile iyileşmiş, tedavisi sonlandırılmış olan 101 hasta vaka grubu olarak ve 101 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Vaka grubundaki olguların 56'sı (%55,4) erkek, 45'i (%44,6) kız iken, kontrol grubundaki olguların 50 'si (%50,5) erkek, 51'i (%49,5) kız cinsiyette idi (Tablo-16).

Tablo-16: Vaka ve kontrol grubu olgularının sayısı ve cinsiyet dağılımı.

	VAKA GRUBU	KONTROL GRUBU
Erkek	56 (%55,4)	50 (%49,5)
Kız	45 (%44,6)	51 (50,5)
Toplam	101	101

Vaka grubu için ortalama yaş 11.843±3.426 iken kontrol grubu için 11.865±2.908 olarak elde edilmiştir. Vaka grubu ile kontrol grubunun ortalama yaşları arasındaki farklılık ise istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo-17) (p=0.972).

Tablo-17: Vaka ve kontrol grubu ortalama yaş değerleri karşılaştırılması.

	Ortalama ± SS	Medyan	p-değeri
Vaka	11.843±3.426	12.158	0.972
Kontrol	11.865±2.908	11.911	

SS: Standart sapma

Vaka grubunun tanı anındaki ortalama yaş değeri 7.142±4.248 iken, ortalama remisyon süresi 3.962±2.757 olarak elde saptanmıştır (Tablo-18).

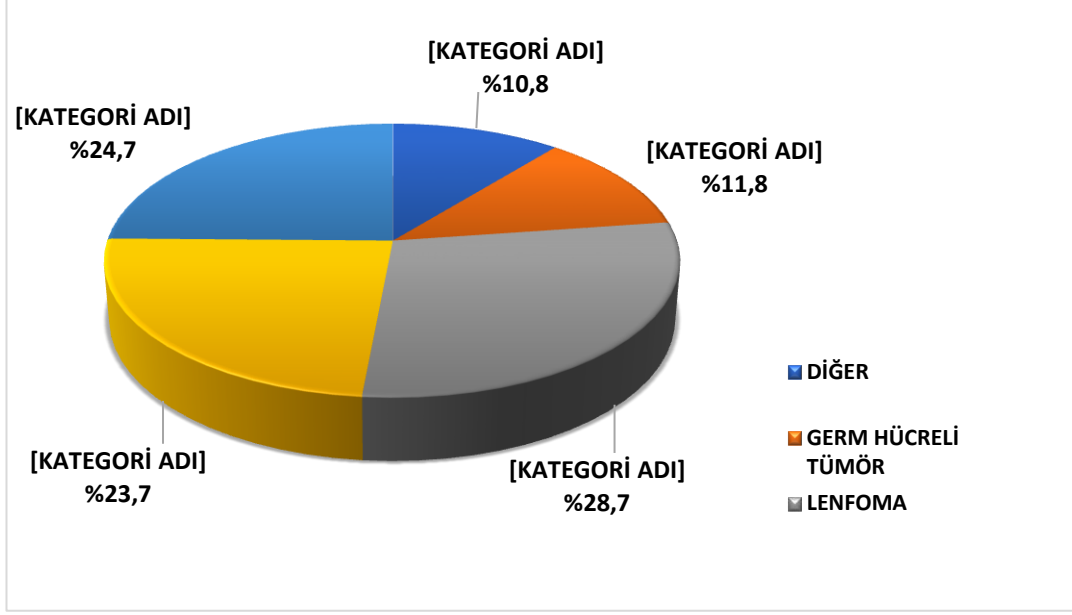
Tablo-18: Vaka gurubunda tanı yaşı ve remisyonda geçen sürenin ortalaması.

	Minimum	Maksimum	Ortalama±SS
Tanı Yaşı	5.972	17.722	7.142±4.248
Remisyonda Geçen Süre (Yıl)	0.100	11.100	3.962±2.757

SS: Standart sapma

Hastaların tanılara göre dağılımında; 16(%15,8) Hodgkin lenfoma, 13 (%12,8) hasta Non-Hodgkin lenfoma, 8 (%7,9) hasta Nöroblastom, 8 (%7,9) hasta Wilms tümörü, 6 (%5,9) hasta Endodermal sinüs tümörü, 6 (%5,9) hasta Kraniyofarenjiom, 5 (%4,9) hasta Medullablastom, 4 (%3,9) hasta Nazofarenks karsinomu, 3 (%2,9) hasta Piloitik astrositom, 2 (%1,9) hasta Ewing sarkomu, 2 (%1,9) hasta Germ hücreli tümör, 2 (%1,9) hasta Hepatoblastom, 2 (%1,9) hasta Kraniyal Primitif Nöroektodermal tümör, 2 (%1,9) hasta Menenjiyom, 2 (%1,9) hasta Optik gliom, 2 (%1,9) hasta, Rabdomyosarkom, 2 (%1,9) hasta Sakrokoksikal teratom, 1 (%0,9) hasta Astrositom, 1 (%0,9) hasta Embriyonel sarkom, 1 (%0,9) hasta Ganglionöroblastom, 1 (%0,9) hasta Hipotalamik hamartom, 1 (%0,9) hasta Müsinöz kistadenom, 1 (%0,9) hasta Pinealoblastom, 1 (%0,9) hasta Retinablastom, 1 (%0,9) hasta Suprasellar germinom hasta idi. Bu hastalar Germ hücreli tümör, Lenfoma, Solid Tümörler, Santral sinir sistemi tümörleri ve diğer olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Lenfoma grubunda 29, santral sinir sistemi grubunda 25, solid tümörler grubunda 24, germ hücreli tümör grubunda 12 ve diğer grubunda 11 hasta mevcuttu. Buna göre, en yüksek tanı grubu %28,7 ile lenfomadır (Şekil-4).

Ayrıca vaka grubunda prepubertal dönemde tedavi alan 65 hasta (%64,3) pubertal dönemde tedavi alan 25 (%24,7) hasta ve postpubertal dönemde tedavi alan 11 (%10,8) hasta mevcuttur.



Şekil-4: Vaka grubunda tanı gruplarına göre dağılımı.

SSS: Santral sinir sistemi

Tablo-19: Vaka grubunda tedavi alanların sayısı ve oranları.

TEDAVİ	N	%
KT	85	84.1
RT	46	45.5
Cerrahi	67	66.3
KT + RT	43	42.6
KT + Cerrahi	52	51.5
RT+ Cerrahi	24	23.8

KT: Kemoterapi, **RT:** Radyoterapi.

Vakaların %84,1'i KT almıştır. RT alanların oranı ise %45,5'tir. Vaka grubunda 46 hasta radyoterapi tedavisi almıştır. RT bölgeleri; kranial, boyun, mediasten, spinal, batın, pelvis ve ekstremiteler olarak

gruplandırılmıştır. Hastanın planlanan tedavisine göre bir hasta birden fazla bölgeye radyoterapi alabilmektedir. Vaka grubunda 18 hasta kraniyal RT, 17 hasta boyun RT, 8 hasta mediasten RT, 7 hasta spinal RT, 10 hasta batin RT, 2 hasta pelvis RT ve 1 hasta ekstremitte RT almıştır. Tablo-19'da vaka grubunda KT, RT, Cerrahi, KT+ RT, KT+Cerrahi, RT+Cerrahi tedavi alanlara ilişkin bilgilere yere verilmiştir.

Vaka ve kontrol grubu 2 kez muayene edilmiştir. Muayene sırasındaki vaka grubunun ortalama boyları $145.20 \pm 17,12$ cm ve $148.49 \pm 16,75$ cm iken, boy SDS'leri $(-0.37) \pm 1.45$ ve $(-0.27) \pm 1,45$ olarak saptandı. Muayene sırasındaki kontrol grubunun ortalama boyları $149.12 \pm 16,52$ cm ve $151.44 \pm 15,73$ cm iken, boy SDS'leri 0.24 ± 1.59 ve $0.19 \pm 1,27$ olarak saptandı. Tablo-20'de vaka ile kontrol grubunun birinci ve ikinci muayenelerine göre ortalama boy, boy SDS karşılaştırılmıştır. Buna göre, vaka ve kontrol grubu arasında ortalama boy-1 ve ortalama boy-2 farklılığı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.122$) ($p=0.245$). Vaka ve kontrol grubu arasında ortalama boy-sds-1 ve ortalama boy-sds-2 farklılığı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.006$) ($p=0.022$). Vakaların ortalama boy-sds-1 ve ortalama boy-sds-2 değerleri kontrol grubunu göre daha düşüktür.

Tablo-20: Vaka ile kontrol grubunun ortalama boy, boy SDS oranları karşılaştırılması.

		Boy-1 (cm)	Boy-Sds-1	Boy-2 (cm)	Boy-Sds-2
Vaka	Ortalama	145.203	-0.373	148.496	-0.278
	SS	17.128	1.457	16.751	1.452
Kontrol	Ortalama	149.123	0.243	151.447	0.193
	SS	16.524	1.594	15.733	1.276
p-değeri		0.122	0.006	0.245	0.022

SDS: Standart derivasyon skoru, **cm:** Santimetre, **SS:** Standart sapma

Tanı gruplarına göre birinci ve ikinci muayenelerde dikkate alınarak ortalama boy ve boy-sds değerleri Tablo-21'de karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, tanı grupları arasındaki ortalama boy-1 ve boy-2 değerleri

arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.032$) ($p=0.040$). Solid tümörleri ile lenfoma tanı grupları arasındaki ortalama boy-1 farklılığı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.001$)($p=0.001$). Lenfoma boy-1 ve boy-2 değerleri solid tümörlerinden daha büyüktür. Ancak tanı grupları arasındaki ortalama boy sds-1ve boy sds-2 farklılığı istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.161$) ($p=0.181$).

Vaka grubunda ilk muayene sırasında boy SDS 'ye göre kısa boylu olan 14 hasta (%13,8), uzun boylu olan 4 hasta (%3,9), normal olan 73 hasta (%72,2) mevcuttu. Bu 14 hastanın 7'si (%50) SSS tümörü, 3'ü solid tümör, 2'si diğer, 1'i germ hücreli tümör, 1'i lenfoma grubunda olarak saptandı. Tablo-22'de boy kısalığı olan hastaların tanı gruplarına göre dağılımı verilmiştir. Vaka grubunda boy kısalığı olan hastaların hangi dönemde tedavi aldıklarına göre bakıldığında, vakaların 7'si (%50) prepubertal, 5'i(%35,7) pubertal ve 2'si (%14,3) ise postpubertal dönemde tedavi almıştır. Kontrol grupta ise ilk muayene sırasında boy SDS 'ye göre kısa boylu olan 4 hasta (%3,9), uzun boylu olan 7 hasta (%6,9), normal olan 90 hasta (%89,2) mevcuttu.

Tablo-21: Vaka tanı gruplarının ortalama boy ve boy-SDS karşılaştırılması.

TANI GRUBU		Boy-1 (cm)	Boy-Sds 1	Boy-2 (cm)	Boy-Sds 2
Diğer	Ort.	147.245	-0.775	151.264	-0.643
	SS	11.237	1.114	8.655	1.192
Germ Hücreli Tümör	Ort.	144.375	0.333	148.208	0.451
	SS	18.074	1.637	17.500	1.578
Lenfoma	Ort.	152.241	-0.076	154.948	-0.055
	SS	19.687	1.305	19.488	1.291
Solid Tümörleri	Ort.	137.992	-0.585	141.371	-0.412
	SS	15.213	1.202	15.318	1.318
SSS Tümörleri	Ort.	143.460	-0.675	146.772	-0.598
	SS	15.124	1.777	14.898	1.711
p-değeri		0.032	0.161	0.040	0.181

SSS: Santral Sinir sistemi, **SDS:** Standart derivasyon skoru, **cm:** Santimetre, **SS:** Standart sapma, **Ort:** Ortalama

Tablo-22: Boy kısalığı (BOY SDS<-2) olanların tanı gruplarına göre dağılımı.

Tanı Grupları	n	%
Diğer	2	14.286
Germ Hücreli Tümör	1	7.143
Lenfoma	1	7.143
Solid Tümörleri	3	21.429
Santral Sinir Sistemi Tümörleri	7	50.000

SDS: Standart derivasyon skoru.

Boy kısalığı olan vakalar incelendiğinde hipotiroidisi olan 5 hasta (%35) mevcuttu. Bu 5 hastanın 4'ünde santral hipotiroidi, 1'inde primer hipotiroidi saptandı. Boy kısalığı olan vakalarında hipofizer yetmezlik sıklığı %35 saptanmıştır. Boy kısalığı olan 14 hastanın 9'u kemoterapi tedavisi, 11'i ise radyoterapi tedavisi almıştır.

Kemoterapi ve radyoterapinin boya etkisi boy SDS 'ye göre değerlendirildi. Boy SDS ortalaması, RT alan hastaların -0.946, kontrol grubundaki olguların 0,243 idi. RT alan hastaların 11'i (%23,9) kısa boylu, 35'i (%76,1) normal veya uzun boylu idi. Kontrol grubu olgularınının 4'ü (%3,9) kısa boylu, 97'si (%96,1) normal veya uzun boylu idi. RT alan vaka grubu ile ve kontrol grubu hastalar arasında boy SDS 'ye göre istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). RT bölgelerinden kraniyal RT alan hastalardan 5'i (%27,7) kısa, 13'ü (%72,3) normal veya uzun; spinal RT alan hastalardan 2'si (%28,5) kısa, 5'i (%71,5) normal veya uzun; boyun bölgesine RT alanların 2'si (%11,7) kısa, 15'i (%88,3) normal veya uzundu.

Boy kısalığı olan vakaların kraniyal RT ortalama radyasyon dozu 5550 cGy, boyun RT ortalama radyasyon dozu 4760 cGy, spinal RT ortalama radyasyon dozu 5400 cGy olarak saptanmıştır. Tablo-23'te boy kısalığı olan hastaların kraniyal, spinal ve boyun RT alanların RT cGy dozları

karşılaştırılmıştır. RT boyun alan ve almayan hastaların ortalama RT cGy değerleri arasındaki farklılık anlamlı değildir. (p=0.889) RT kraniyal alan ve almayan hastaların ortalama RT cGy değerleri arasındaki farklılık anlamlı değildir (p=0.914). RT spinal alan ve almayan hastaların ortalama RT cGy değerleri arasındaki farklılık anlamlı değildir (Tablo-23) (p=0.800).

Tablo-23: Boy kısalığı (BOY SDS<-2) olanların kraniyal, spinal ve boyun RT alanların RT dozlarının karşılaştırılması.

Boyun RT	Ortalama	SS	p-değeri
Alan	4760	3167.838	0.889
Almayan	5178.75	1333.85	
Kraniyal RT	Ortalama	SS	
Alan	5550	300	0.914
Almayan	4791.667	2055.222	
Spinal RT	Ortalama	SS	
Alan	5400	-	0.800
Almayan	5061.111	1683.244	

RT: Radyoterapi, **SS:** Standart sapma.

Boy SDS ortalaması, KT alan hastaların -0,345, kontrol grubundaki olguların hastaların 0,243 idi. KT alan hastaların 9'u (%10,6) kısa boylu, 76'sı (%89,4) normal veya uzun boylu idi. Kontrol grubu olgularının 4'ü (%3,9) kısa boylu, 97'si (%96,1) normal veya uzun boylu idi. KT alan hastalar ile kontrol grubundaki olgularının ortalama boy SDS farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). KT alan hastaların kontrol grubuna göre boy SDS ortalamaları daha düşük saptandı.

Vaka ve kontrol grubu 2 kez muayene edilmiştir. Muayene sırasındaki vaka grubunun ortalama vücut ağırlığı 43,31±17,64 kg ve 46,09±17,60 kg iken, vücut ağırlığı SDS'leri 0,27 ±3,73 ve 0,007 ±1,56 olarak saptandı. Muayene sırasındaki kontrol grubunun ortalama vücut ağırlıkları 46,10±16,09 kg ve 47,58±15,41 kg iken, vücut ağırlığı SDS'leri 0.35±1.23 ve 0.29±1,16 olarak saptandı. Muayene sırasındaki vaka grubunun ortalama

vücut kitle indeksi $19,74 \pm 4,86$ ve $20,02 \pm 4,70$ iken, vücut kitle indeksi SDS'leri $0,03 \pm 1,53$ ve $0,11 \pm 1,49$ olarak saptandı. Muayene sırasındaki kontrol grubunun ortalama vücut kitle indeksi $20,10 \pm 3,81$ ve $20,22 \pm 3,68$ kg iken, vücut kitle indeksi SDS'leri $0,31 \pm 1,14$ ve $0,27 \pm 1,15$ olarak saptandı. Tablo-24'te vaka ile kontrol grubunun ortalama kilo, VKİ, VKİ-SDS ve kilo-SDS değerleri gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, hasta ve kontrol grubunda ortalama VA (kg)-1 ($p=0.150$), VKİ-1 ($p=0.219$), VKİ-1 SDS ($p=0.128$), VA (kg)-2 ($p=0.327$), VA-SDS-2 ($p=0.092$), VKİ-2 ($p=0.567$) ve VKİ-2-SDS ($p=0.367$) değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Hasta ve kontrol grupları arasındaki ortalama VA-SDS-1 farklılığı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.033$). Kontrol grubunun ortalama VA-SDS-1 değeri hasta grubuna göre daha yüksektir.

Tablo-24: Vaka ile kontrol grubunun ortalama vücut ağırlığı, VKİ, VKİ-SDS oranları.

		VA (kg)-1	VA SDS1	VKİ- 1	VKİ-1 SDS	VA- (kg)-2	VA- SDS2	VKİ- 2	VKİ-2- SDS
Vaka	Ort.	43.31	0.272	19.7	0.034	46.09	0.007	20.2	0.119
	SS	17.64	3.732	4.86	1.530	17.60	1.561	4.70	1.495
Kontrol	Ort.	46.10	0.350	20.1	0.317	47.58	0.297	20.2	0.270
	SS	16.09	1.235	3.81	1.145	15.41	1.161	3.68	1.154
p-değeri		0.150	0.033	0.21	0.128	0.327	0.092	0.56	0.367

SDS: Standart derivasyon sapması, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **Kg:** Kilogram, **SS:** Standart sapma, **Ort:** Ortalama, **VA:** Vücut ağırlığı.

Vaka grubunun tanı gruplarına göre iki muayenede de ortalama kilo, VKİ, VKİ-SDS ve VA-SDS değerleri Tablo-25'te karşılaştırılmıştır. Tanı grupları arasında ortalama VA (kg)-1 ($p=0.317$), VA-SDS-1 ($p=0.699$), VKİ-1 ($p=0.670$), VKİ-1 SDS ($p=0.735$), VA (kg)-2 ($p=0.455$), VA-SDS-2 ($p=0.348$), VKİ-2 ($p=0.660$) ve VKİ-2-SDS ($p=0.473$) farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo-25. Vaka grubunun tanı gruplarının vücut ağırlığı, VKİ, VKİ SDS oranları.

Tanı Grubu		Va (Kg)-1	Va-Sds-1	Vki-1	Vki-1 Sds	Va-(Kg)-2	Va-Sds-2	Vki-2	Vki-2-Sds
Diğer	Ortalama	41.700	2.824	18.87	-0.30	43.95	-0.67	18.99	-0.441
	SS	12.371	10.42	3.672	1.269	11.56	1.281	3.753	1.388
Germ Hücreli Tümör	Ortalama	43.075	0.405	19.39	0.132	45.16	0.424	19.49	0.148
	SS	20.148	1.557	4.896	1.479	19.52	1.475	4.573	1.242
Lenfoma	Ortalama	47.479	-0.163	19.83	-0.17	50.10	-0.07	20.30	-0.119
	SS	18.490	1.595	4.954	1.671	18.77	1.643	4.942	1.687
Solid Tümörleri	Ortalama	37.325	-0.17	18.76	0.050	40.91	0.134	19.69	0.370
	SS	16.015	1.255	4.281	1.348	16.09	1.222	4.054	1.098
SSS Tümörleri	Ortalama	45.076	0.012	21.11	0.366	47.80	0.077	21.45	0.386
	SS	18.467	1.920	5.713	1.689	18.69	1.889	5.461	1.723
p-değeri		0.317	0.699	0.670	0.735	0.455	0.348	0.660	0.473

SDS: Standart derivasyon sapması, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **Kg:** Kilogram, **SS:** Standart sapma, **VA:** Vücut ağırlığı, **SSS:** Santral sinir sistemi.

Tablo-26: Vaka ve kontrol grubunda obez ve malnütre olanların karşılaştırılması.

VKİ SDS		Vaka	Kontrol	p-değeri
Malnütre	n	13	4	<0.001
(VKİ SDS<-1,5)	%	12,9	4	
Obez	n	16	16	1
(VKİ SDS>1,5)	%	15,8	15,8	

SDS: Standart derivasyon sapması, **VKİ:** Vücut kitle indeksi

Vaka ve kontrol grubunda obez ve malnütre oranları Tablo-26'da karşılaştırılmıştır. Vaka grubunda malnütre oranı %12,9 kontrol grubunda malnütre oranı %4 olarak saptanmış olup bu farklılık istatistiksel olarak

anlamlıdır ($p < 0.001$). Vaka ve kontrol grupta obez olanların oranı 15,8 olup iki grup arasında farklılık istatistiksel olarak anlamsızdır ($p = 1$).

Obez olan vakalar incelendiğinde hipotiroidisi olan 4 hasta (%25) mevcuttu. Obez olan 16 hastanın 10'u (%62,5) kemoterapi tedavisi, ise 3'ü (%18,7) radyoterapi tedavisi almıştır. Malnütre olan 13 hastanın 12'si (%92,3) kemoterapi tedavisi, 8'i (%61,5) ise radyoterapi tedavisi almıştır. Vaka grubunda 16 obez hastadan 6'sı SSS tümörü, 3'ü solid tümör, 3'ü lenfoma, 3'ü germ hücreli tümör ve 1 hasta ise diğer tümörler grubundaydı. Vaka grubunda 13 malnütre hastadan 7'si lenfoma, 2'si SSS tümörü, 2'si solid tümör, 1'ü germ hücreli tümör ve 1 hasta ise diğer tümörler grubundaydı. Tanı gruplarına göre malnütre oranlarına bakıldığında lenfoma grubunda olmak malnütrisyon açısından daha riskli bulunmuştur ($p = 0.046$). Tanı gruplarına göre obez oranları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo-27) ($p = 0.406$).

Tablo-27: Vaka tanı gruplarında obez ve malnütre olanların karşılaştırılması.

		Diğer	Germ Hücreli	Lenfoma	Solid	SSS	p-değeri
		Tümör	Tümör		Tümörler	Tümörleri	
Malnütre	n	1	1	7	2	2	0.046
	%	9,09	8,33	24,14	8,33	8	
Obez	n	1	3	3	3	6	0.406
	%	9,09	25	10,35	12,50	24	

SSS: Santral sinir sistemi.

Kemoterapi ve radyoterapinin VKİ'ye etkisi SDS 'ye göre değerlendirildi. RT alan hastaların VKİ SDS ortalaması -0,362, kontrol grubundaki olguların 0,317 idi. RT alan hastaların 8'i (%17,4) malnütre, 35'i (%76,1) normal, 3'ü obez (%6,5) idi. Kontrol grubundaki olguların 4'ü (%3,9) malnütre, 80'i (%80,3) normal, 16'sı obez (%15,8) idi. RT alan vaka grubu ve kontrol grubundaki olgular arasında VKİ SDS 'ye göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. RT bölgelerinden kraniyal RT alan hastalardan 2'si

(%11,1) malnütre, 14'ü (%77,8) normal, 2'si obez (%11,1); boyun bölgesine RT alanların 5'i (%29,4) malnütre, 11'i (%64,8) normal, 1'i obez (%5,8); mediasten bölgesine RT alan hastaların 2'si (%25) malnütre, 6'sı (%75) normal idi. Malnütre olan vakaların kraniyal RT ortalama radyasyon dozu 6480 cGy, boyun RT ortalama radyasyon dozu 2988 cGy, Mediasten RT ortalama radyasyon dozu 3420 cGy olarak saptanmıştır. Tablo-28'de malnütre vakalarının mediasten, boyun ve kraniyal RT alanların cGy dozajları karşılaştırılmıştır. RT Mediasten alan hastalar ile almayan hastalar arasındaki ortalama cGy dozaj farklılığı anlamlı değildir ($p=0.999$). RT boyun alan hastalar ile almayan hastalar arasındaki ortalama cGy dozaj farklılığı anlamlı değildir ($p=0.16$). RT kraniyal alan hastalar ile almayan hastalar arasındaki ortalama cGy dozaj farklılığı anlamlı değildir ($p=0.4$).

Tablo-28: Malnütre vakalarda mediasten, boyun ve kraniyal RT dozajlarının karşılaştırılması.

RT DURUMU	MALNÜTRE DURUMU				p-değeri
	Evet		Hayır		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Mediasten RT	3420	1781.909	3613.33	1455.78	0.999
Boyun RT	2988	998.96	3952.58	1671.35	0.16
Kraniyal RT	6480	-	7066.43	7925.961	0.4

RT: Radyoterapi, SS: Standart sapma.

Obez olan vakaların kraniyal RT ortalama radyasyon dozu 5400 cGy, boyun RT ortalama radyasyon dozu 3060 cGy, Mediasten RT ortalama radyasyon dozu 4230 cGy olarak saptanmıştır. Tablo-29'da obez vakaları için mediasten RT, boyun RT ve kraniyal RT için cGy dozajları karşılaştırılmıştır. Boyun RT alan hastalar ile Boyun RT almayan hastalar arasındaki ortalama cGy dozaj farklılığı anlamlı değildir ($p=1$). Kraniyal RT alan hastalar ile kraniyal RT almayan hastalar arasındaki ortalama cGy dozaj farklılığı anlamlı saptanmamıştır ($p=1$).

Tablo-29: Obez vakaları için Mediasten, boyun ve kraniyal RT dozajlarının karşılaştırılması.

RT Durumu	Obez Durumu				p- değeri
	Evet		Hayır		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Mediasten RT	-	-	3565	1405.489	-
Boyun RT	3060	-	3706.94	1583.437	1
Kraniyal RT	5400	-	7143.57	7913.74	1

RT: Radyoterapi, SS: Standart sapma.

VKİ SDS ortalaması KT alan hastaların -1,203, kontrol grubundaki olguların 0,317 idi. KT alan hastaların 12'si (%14,1) malnütre, 63'ü(%74,1) normal, 10'u obez (%11,8) idi. Kontrol grubundaki olguların 4'ü (%3,9) düşük ağırlıklı, 80'i (%80,3) normal,16'sı obez (%15,8) idi. KT alan vaka grubu ve kontrol grubundaki olgular arasında VKİ SDS 'ye göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Vaka grubunda malnütre olan vakaların 9'u (%69,2) prepubertal, 3'ü (%23,1) pubertal ve 1'i (%7,7) postpubertal dönemde tedavi almıştır. Vaka grubunda obez olan vakaların 10'u (%62) prepubertal, 4'ü (%25) pubertal ve 2'si (%13) postpubertal dönemde tedavi almıştır.

Vaka grubunda muayene anında hastaların TSH ve T4 değerlerine bakılmış olup muayene anındaki ortalama TSH ve T4 değerleri 3,351 (mU/L) ve 1,060 (ng/dl) olarak saptanmıştır. Tanı gruplarına göre vaka grubundaki hastaların muayene anındaki ortalama TSH ve T4 değerleri Tablo-30'da gösterilmiştir. Tanı gruplarına göre ortalama T4-1 (p=0.376) ve T4-2 (p=0.407) değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tanı gruplarına göre ortalama TSH-1 ve TSH-2 değerleri arasındaki farklılık anlamlıdır (p=0.003) (p=0.017). Diğer tanı grubu ile lenfoma tanı grubu arasındaki farklılık anlamlıdır (p=0.026). Lenfoma TSH değeri, diğer tanı grubuna göre daha yüksektir. SSS tümörleri ile lenfoma tanı grupları

arasındaki ortalama TSH değerleri arasındaki farklılık anlamlıdır (p=0.017). Lenfoma tanı grubundaki TSH değeri SSS tümörlerine göre daha yüksektir.

Tablo-30: Vaka tanı gruplarında muayene anındaki ortalama TSH, T4 değerleri.

TANI GRUBU		TSH (mU/L)	TSH-2	T4-1(ng/dL)	T4-2
DİĞER	Ort	1.060	1.738	1.076	0.955
	SS	0.710	1.062	0.125	0.166
GERM HÜCRELİ TÜRÖR	Ort	1.228	1.140	1.065	0.885
	SS	1.296	1.584	0.168	0.120
LENFOMA	Ort	4.735	6.222	0.930	0.949
	SS	3.779	10.721	0.138	0.164
SOLID TÜRÖRLERİ	Ort	2.109	0.835	1.054	1.180
	SS	1.631	1.167	0.166	0.156
SSS TÜRÖRLERİ	Ort	1.929	1.396	1.038	1.017
	SS	1.675	1.343	0.603	0.206
p-değeri		0.003	0.017	0.376	0.407

TSH için: Diğer-lenfoma (p=0.026) ve SSS tümörleri ve lenfoma (p=0.039)

TSH-2 için: SSS tümörleri ve lenfoma (p=0.021)

TSH: Tiroid stimulan hormon, **T4:** Tiroksin, **SSS:** Santral sinir sistemi, **Ort:** Ortalama.

Vaka grubundaki olguların bir kısmı hipotiroidi tanısı ile takipli olup bu hastaların tanı anındaki TSH ve T4 değerlerine ulaşılmıştır. Vaka grubunda hastaların 23'ünde (%22,7) hipotiroidi saptanmış olup 11'i santral hipotiroidi, 12'si primer hipotiroidi olarak değerlendirilmiştir. Vaka grubunda hipotiroidi tanısı alan hastaların hipotiroidi tanı anındaki ortalama TSH ve T4 değerleri 19,671 (mU/L) ve 0,682 (ng/dl) olarak saptanmıştır. Vaka grubunda tanı gruplarına göre hipotiroidi dağılımı, primer ve santral hipotiroidi dağılımı Tablo-31'de gösterilmiştir. Hipotiroidi oranı en yüksek olan tanı grubu %40 ile SSS tümörleri, ikinci ise %27,5 ile lenfoma grubudur. Santral hipotiroidinin en sık görüldüğü tanı grubu SSS tümörleri grubudur. SSS tümörleri olan vakalarda santral hipotiroidi oranı 0.360, diğer tanı gruplarında ise 0.026

olarak saplandı. SSS tümörleri olan vakaların santral hipotiroidi oranı istatistiksel olarak diğer tanı gruplarındaki santral hipotiroidi oranından daha yüksektir (p=0.002). Primer hipotiroidinin en sık görüldüğü tanı grubu ise lenfomalar grubudur. Lenfoma olan bireylerde primer hipotiroidi oranı 0.276, diğer tanı gruplarında ise 0.056 olarak saplandı. Lenfoma tanı grubundaki vakaların primer hipotiroidi oranı istatistiksel olarak diğer tanı gruplarındaki primer hipotiroidi oranından daha yüksektir (p=0.002).

Tablo-31: Vaka tanı gruplarında hipotiroidi oranları

TANI GRUBU	Hipotiroidi sayısı	Primer Hipotiroidi	Santral Hipotiroidi
SSS Tümörleri	10 (%40)	1 (%4)	9 (%36)
Lenfoma	8 (%27,5)	8 (%27,5)	0
Solid Tümörler	1 (%4,1)	1 (%4,1)	0
Germ Hücreli Tümör	1 (%8,3)	0	1(%8,3)
Diğer	3 (%27,3)	2 (%18,2)	1 (%9,1)

SSS: Santral sinir sistemi.

Tablo-32: SSS tümörleri ve Lenfoma tanı grubunda hipotiroidi tanısı anındaki ortalama TSH, T4 değerleri.

TANI GRUBU		Tanı TSH (mU/L)	Tanı T4 (ng/dL)
SSS Tümörleri	Ortalama	9.260	0.900
	SS	4.426	0.1414
LENFOMA	Ortalama	8.594	0.754
	SS	1.569	0.158
p-değeri		1	0.190

TSH: Tiroid stimulan hormon, **T4:** Tiroksin, **SSS:** Santral sinir sistemi, **SS:** Standart sapma.

Tanı gruplarından SSS tümörleri ile lenfoma tanı grupları ortalama tanı T4 (p=0,190) ve TSH (p=1) değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo-32).

Vakalarda hipotiroidi gelişmesi açısından kemoterapi ve radyoterapinin etkisi değerlendirildi. KT alan vaka grubunda muayene anında ortalama TSH ve T4 değerleri Tablo-33'te karşılaştırılmıştır. KT alanlarda muayene anındaki ortalama TSH-2 (p=0.061) T4-1 (p=0.116) ve T4-2 (p=0.505) ile KT almayanlarda değerleri grubunda muayene anında ortalama TSH-2, T4-1 ve T4-2 değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. KT alanların muayene anında ortalama TSH değeri KT almayanlara göre daha yüksektir (p=0.042).

Tablo-33: KT alanlar ve almayanlarda muayene anında bakılan TSH ve T4 değerlerinin karşılaştırılması

		TSH (mU/L)	TSH-2	T4-1(ng/dL)	T4-2
KT ALAN	Ort	3.352	3.870	1.061	1.005
	SS	3.252	7.848	0.365	0.202
KT ALMAYAN	Ort	1.575	1.300	0.852	0.944
	SS	1.266	1.326	0.339	0.128
p-değeri		0.042	0.061	0.116	0.505

KT: Kemoterapi, **Ort:** Ortalama, **TSH:** Tiroid stimulan hormon, **T4:** Tiroksin, **SS:** Standart sapma.

KT alan vaka grubunda 15 hasta (%17,6) çalışma öncesi hipotiroidi tanısı almış olup bunların 12'si (%14,1) primer hipotiroidi ,3'sü (%3,5) santral hipotiroidi idi. RT almayı sadece KT alan 42 hastadan sadece 1'inde primer hipotiroidi saptanmıştır KT alan ve hipotiroidili olgularda hipotiroidi tanı anındaki ortalama TSH değeri 5,444 mU/L, ortalama T4 değeri 1,022 ng/dl olarak saptanmıştır.

RT alan vaka grubunda 15 hasta (%32,6) çalışma öncesi hipotiroidi tanısı almış olup bunların 11'si (%73,3) primer hipotiroidi ,4'ü (%26,7) santral

hipotiroidi idi. KT almayıp sadece RT alan 3 hastadan sadece 1'inde santral hipotiroidi saptanmıştır RT alan ve hipotiroidili olgularda hipotiroidi tanı anındaki ortalama TSH değeri 5,516 mU/L, ortalama T4 değeri 0,984 ng/dl olarak saptanmıştır. RT bölgelerinden kraniyal RT alan hastalardan 5'inde (%27,7) mediasten RT alan hastalardan 8'inde (%50) boyun bölgesine RT alanların 10'unda (%58,8) hipotiroidi gelişmiştir. Bu olgularda kraniyal RT için ortalama radyasyon dozu 15.016 cGy, boyun RT için ortalama radyasyon 4023 dozu cGy, mediasten RT ortalama radyasyon dozu 3755 cGy olarak saptanmıştır. Tablo-34'te kraniyal, boyun ve mediasten RT alanlarda hipotiroidi olup olmama durumuna göre ortalama RT cGy dozajları karşılaştırılmıştır. RT kraniyal alanlarda hipotiroidi olup olmama durumuna göre RT cGy dozları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.180). RT boyun alanlarda hipotiroidi olup olmama durumuna göre RT cGy dozları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.364). RT mediasten alanlarda hipotiroidi olup olmama durumuna göre RT cGy dozları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.886).

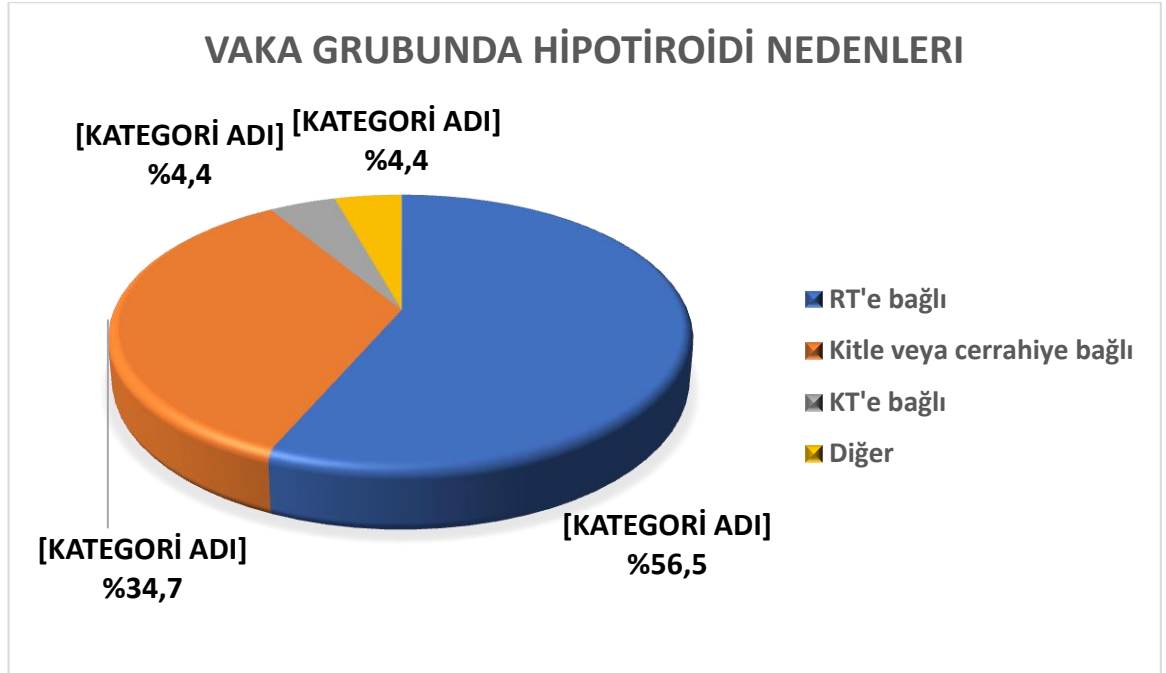
Tablo-34: Boyun RT, Kraniyal RT, Mediasten RT alanlarda ortalama RT cGy dozajlarının karşılaştırılması.

	Hipotiroidi	Ortalama	SS	p-değeri
Kraniyal RT	Var	15016.670	16621.930	0.180
	Yok	5030	1509.208	
Boyun RT	Hipotiroidi	Ortalama	SS	0.364
	Var	4023.100	1785.108	
	Yok	3162.857	1022.769	
Mediasten RT	Hipotiroidi	Ortalama	SS	0.886
	Var	3755	1620.401	
	Yok	3375	1373.790	

RT: Radyoterapi, **SS:** Standart sapma.

Vaka grubunda 23 hipotiroidili olgu Uludağ Çocuk Endokrinoloji bölümü tarafından değerlendirilmiş olup bunlardan 13'ü (%56,5)

radıyoterapiye bağlı, 8'i (%34,7) kitleye veya cerrahiye bağlı, 1'i (%4,4) kemoterapiye bağlı ve 1'i (%4,4) ise başka bir nedene bağlı olarak gelişmiştir (şekil-5). Bu 23 hipotiroidili olgunun 12'si (%52) prepubertal dönemde, 7'si (%30,5) pubertal dönemde, 4' (%17,5) postpubertal dönemde tedavi almıştır.



şekil-5: Vaka grubunda hipotiroidi nedenleri.

RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi.

Vaka grubunda 101 hastanın 18'inde (%17,8) hipofizer yetmezlik saptanmıştır. Bu olgularda hipofizer yetmezlik tanı anında ortalama GH, IGF-1, FSH, LH, Prolaktin, ACTH, testosteron ve östradiolün ortalamaları Tablo-35'te verilmiştir. Bu olguların 11'i (%61,1) GH eksikliği, 10'u (%55,5) FSH ve LH eksikliği, 11'inde (%61,1) TSH eksikliği, 8'inde (%44,4) ACTH eksikliği ve 11'inde (%61,1) diyabetes insipidus mevcuttu. Tanı gruplarına göre bakıldığında 18 hipofizer yetmezlikli olgunun 13' SSS tümörü, 4' diğer ve 1'i germ hücreli tümör grubu içerisinde olduğu saptanmıştır. Vaka grubundaki 18 hipofizer yetmezlikli vakaların tanı aldıkları anındaki ortalama GH, IGF-1, FSH, LH, prolaktin, ACTH, testosteron, östradiol değerleri Tablo-35'te gösterilmiştir.

Tablo-35: Hipofizer yetmezlikli vakaların ortalama GH, IGF-1, FSH, LH, Prolaktin, ACTH, Testosteron, Östradiol değerleri.

HİPOFİZER YETMEZLİK	ORTALAMA	SS
Tanı GH (mikrogram/l)	0.723	0.874
Tanı IGF-1 (mikrogram/l)	125.233	79.465
Tanı FSH (iu/l)	1.890	2.085
Tanı LH (iu/l)	0.805	1.502
Tanı Östradiol (ng/l)	15.667	9.815
Tanı Testosteron (mikrogram/l)	0.827	1.791
Tanı ACTH (ng/l)	11.427	5.071
Tanı Kortizol (mikrogram/dl)	7.027	7.147
Tanı Prolaktin (mikrogram/l)	22.150	16.454

PRL: Prolaktin, **GH:** Büyüme hormonu, **FSH:** Folikül stimule edici hormon, **LH:** Lüteinize edici hormon, **TSH:** Tiroid stimule edici hormon, **IU:** İnternasyonal ünite, **L:** Litre, **ng:** Nanogram, **ACTH:** Adrenokortikotropik hormon, **IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü 1, **SS:** Standart sapma.

Vakalarda hipofizer yetmezlik gelişmesi açısından cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyoterapinin etkisi değerlendirildi. KT alan vaka grubunda 15 hasta (%8,2) hipofizer yetmezlik tanısı almış olup RT almayıp sadece KT alan 42 hastadan sadece 2'inde hipofizer yetmezlik saptanmıştır. RT alan vaka grubunda 6 hastada (%13) hipofizer yetmezlik tanısı saptanmıştır. KT almayıp sadece RT alan 3 hastadan sadece 1'inde hipofizer yetmezlik saptanmıştır. 6 hastanın 5 'i sadece kraniyal RT alırken 1 hasta ise hem kraniyal hem spinal RT almıştır. 18 kraniyal RT alan hastaların 6'sında (%33) hipofizer yetmezlik saptanmıştır. Bu olgularda kraniyal RT için ortalama radyasyon dozu 12.077 cGy olarak saptanmıştır. Kraniyal RT alanlarda hipofizer yetmezlik olup olmama durumuna göre ortalama RT cGy dozajları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.949).

Vaka grubunda 18 hipofizer yetmezlikli olgunun 9'u (%50) kitleye bağlı, 2'si (%11,1) radyoterapiye bağlı, 7'si (%38,9) cerrahi tedaviye bağlı olarak gelişmiştir (şekil-6). Bu olguların 15'i (%83,4) prepubertal dönemde, 2'si (%11,1) pubertal dönemde, 1'i (%5,5) postpubertal dönemde tedavi almıştır.



şekil-6: Vaka grubunda hipofizer yetmezlik nedenleri.

Hipofizer yetmezlik olan vakaların 11'inde diyabetes insipidus saptanmış olup bunların 5'i cerrahi tedavi sonrası gelişmiştir. Diğer 6 diyabetes insipidus vakası 4' diğer tümör grubunda Langerhans Hücreli Histiyozis tanısı ile, 1'i Suprasellar germinom ve 1'i ise matür teratom tanısı ile izlenmektedir.

Vaka grubunda hipergonadotropik hipogonadizm tanısı alan 3 hasta (%2,9) mevcuttu. Hastaların hepsinin cinsiyeti kız olup bu olguların ortalama FSH, LH, stradiol değerleri ortalamaları Tablo-36'da verilmiştir.

Hipergonadotropik hipogonadizm tanısı alan 3 hasta 3' de KT almıştır. Hipergonadotropik hipogonadizm tanılı vakaların 1'i kranial ve spinal RT, diğerleri ise pelvis RT almışken, 1'i ise RT almamıştır. Vaka grubunda 3 hipergonadotropik hipogonadizm tanılı olgunun 2'si (%67) kemoterapiye bağlı, 1'i (%33) radyoterapiye bağlı olarak gelişmiştir.

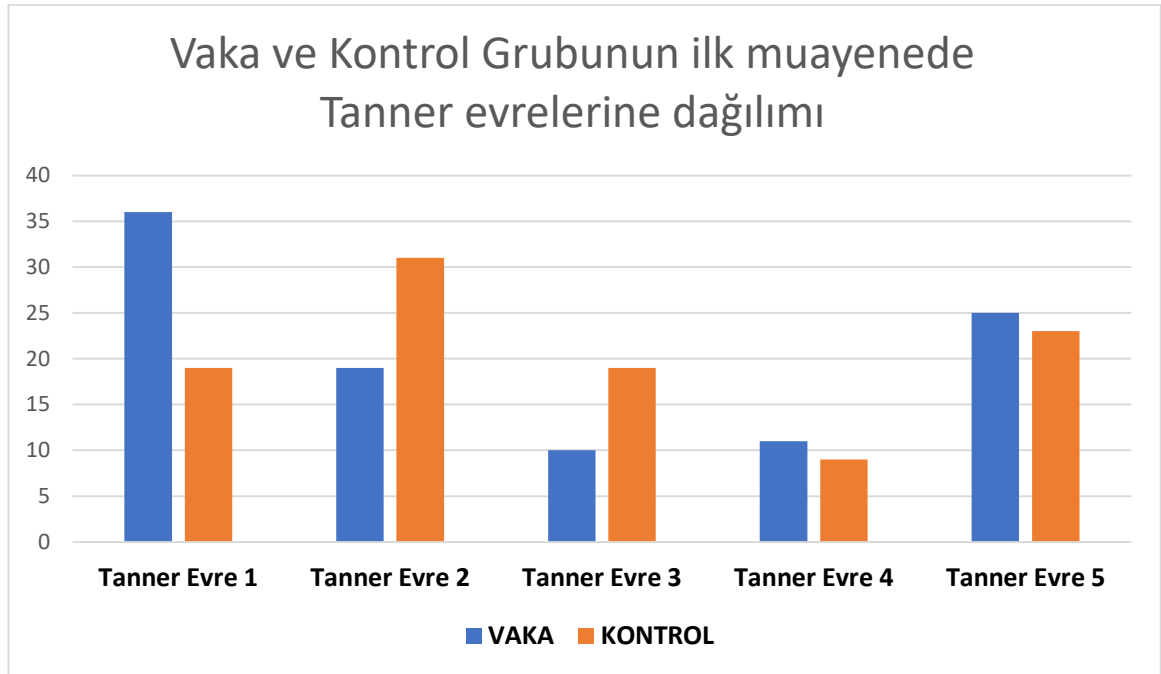
Hipergonadotropik hipogonadizm tanılı 3 olgunun 2'si (%67) prepubertal dönemde, 1'i (%33) postpubertal dönemde tedavi almıştır.

Tablo-36: Gonadal yetmezlik olan vakalarda ortalama FSH, LH ve östradiol değerleri.

	TANI FSH (IU/L)	TANI LH (IU/L)	TANI ÖSTRADİOL (ng/ L)
Ortalama	55.783	24.860	28.666
SS	37.301	19.563	28.112

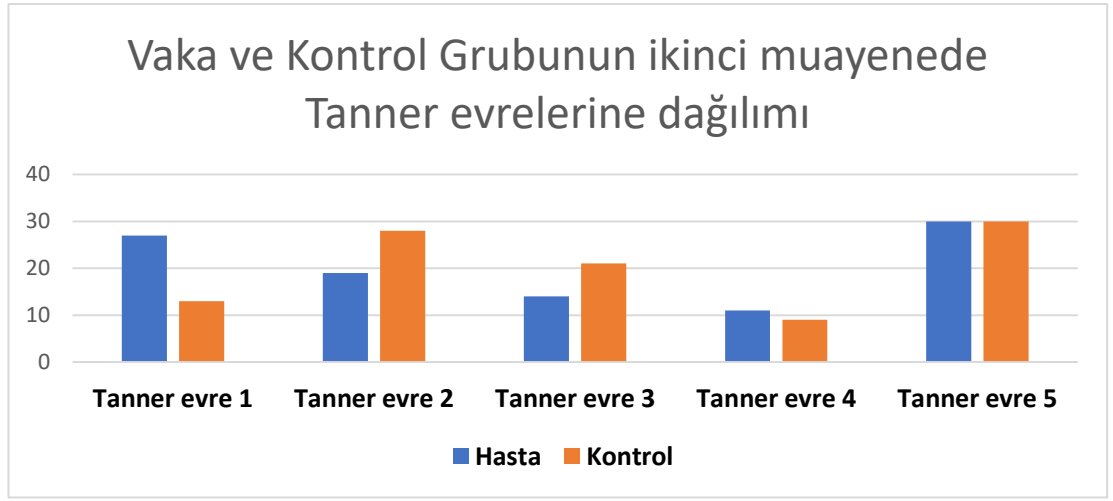
SS: Standart sapma, **FSH:** Folikül Stimulan hormon, **LH:** Lüteinizan hormon, **IU:** İnternasyonal ünite, **L:** Litre, **ng:** Nanogram.

Vaka grubunda ilk muayeneleri sırasında 36'sı (%35,8) tanner evre-1, 19'u (%18,8) tanner evre-2, 10'u (%9,9) tanner evre-3, 11'i (%10,8) tanner evre-4 ve 25'i (%24,7) tanner evre-5 olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda ilk muayeneleri sırasında 19'u (%18,8) tanner evre-1, 31'i (%30,8) tanner evre-2, 19'u (%18,8) tanner evre-3, 9'u (%8,9) tanner evre-4 ve 23'ü (%22,7) tanner evre-5 olarak değerlendirildi (Şekil-7).



Şekil-7: Vaka ve kontrol grubunun ilk muayenede Tanner evrelerine göre dağılımı.

Vaka grubunda ikinci muayeneleri sırasında 27'si (%26,7) tanner evre-1, 19'u (%18,8) tanner evre-2, 14'ü (%13,9) tanner evre-3, 11'i (%10,8) tanner evre-4 ve 30'u (%29,8) tanner evre-5 olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda ikinci muayeneleri sırasında 13'ü (%12,8) tanner evre-1, 28'i (%27,8) tanner evre-2, 21'i (%20,7) tanner evre-3, 9'u (%8,9) tanner evre-4 ve 30'u (%29,8) tanner evre-5 olarak değerlendirildi (Şekil-8).



Şekil-8: Vaka ve kontrol grubunun ikinci muayenede Tanner evrelerine göre dağılımı.

Vaka ve kontrol grupları iki muayenedeki testis volümü ve menarş yaşına göre karşılaştırılmıştır (Tablo-37). Hasta grubunun testis 1. muayene değeri ve 2. muayene değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0.002$) ($p=0.002$). Hasta ve kontrol grubunda ortalama menarş yaşları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.141$).

Tablo-37: Vaka ve kontrol grubunda, testis volümü ve ortalama menarş yaşı.

		TESTİS VOL-1	TESTİS VOL-2	MENARŞ YAŞI
Vaka	Ortalama	7.407	8.852	12.512
	SS	6.847	7.474	1.614
Kontrol	Ortalama	11.440	13.406	12.013
	SS	8.264	8.293	1.173

p-değeri	0.002	0.002	0.141
-----------------	--------------	--------------	-------

SS: Standart sapma.

Vaka ve kontrol grubundaki kızların ilk ve ikinci muayenelerde telarş evrelerine göre dağılımı Tablo-38 ve 39'da gösterilmiştir.

Tablo-38: Vaka ve kontrol grubunun ilk muayene telarş evre dağılımı.

TELARŞ		VAKA	KONTROL
EVRE 1	n	11	9
	%	23.404%	17.647%
EVRE 2	n	8	14
	%	17.021%	27.451%
EVRE 3	n	6	11
	%	12.766%	21.569%
EVRE 4	n	8	3
	%	17.021%	5.882%
EVRE 5	n	14	14
	%	29.787%	27.451%

Tablo-39: Vaka ve kontrol grubunun ikinci muayene telarş evre dağılımı.

TELARŞ		VAKA	KONTROL
EVRE 1	n	9	10
	%	19.149%	19.608%
EVRE 2	n	7	11
	%	14.894%	21.569%
EVRE 3	n	6	10
	%	12.766%	19.608%
EVRE 4	n	9	5
	%	19.149%	9.804%
EVRE 5	n	16	15
	%	34.043%	29.412%

Abdomen RT alan vaka grubundaki kızların ortalama menarş yaşı 12.50 iken, kontrol grubundaki kız olguların ortalama menarş yaşı 12.013 iken, olarak saptanmıştır (Tablo-40). Bu iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,357>0.05$). Abdomen RT alan vaka grubunda kızların ilk muayeneleri sırasında 1'i (%20) telarş evre-1, 1'i (%20) telarş evre-2, 1'i (%20) telarş evre-3 ve 2'si (%40) telarş evre-5 olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda kızların ilk muayeneleri sırasında 9'u (%17,6) telarş evre-1, 14'ü (%27,4) telarş evre-2, 11'i (%21,5) telarş evre-3, 3'ü (%5,8) telarş evre-4 ve 14'ü (%27,4) telarş evre-5 olarak değerlendirildi (Tablo-41).

Tablo-40: Abdomen RT alanlar ve kontrol grup göre ortalama menarş yaşı.

	Menarş Yaşı				p-değeri
	Minimum	Maksimum	Ortalama	SS	
Kontrol	10.500	14.622	12.013	1.173	0,357
Abdomen RT	12	13	12.500	0.707	

RT: Radyoterapi, SS: Standart sapma.

Tablo-41: Abdomen RT alanların kontrol grubuna göre ilk muayenede telarş evrelerine göre dağılımı.

TELARŞ	Abdomen RT		Kontrol
EVRE 1	n	1	9
	%	20%	17.647%
EVRE 2	n	1	14
	%	20%	27.451%
EVRE 3	n	1	11
	%	20%	21.569%
EVRE 4	n	-	3

	%	-	5.882%
EVRE 5	n	2	14
	%	40%	27.451%

RT: Radyoterapi.

Vaka grubunun ilk muayeneleri sırasında 36'sı (%35,8) prepubertal, 40'ı (%39,5) pubertal ve 25'i (%24,7) postpubertal dönemde olarak değerlendirildi. Kontrol grubunun ilk muayeneleri sırasında 19'u (%18,8) prepubertal, 59'i (%58,5) pubertal ve 23'ü (%22,7) postpubertal olarak değerlendirildi. Aynı şekilde vaka grubunun ikinci muayeneleri sırasında 27'si (%26,7) prepubertal, 44'ü (%43,5) pubertal ve 30'u (%29,8) postpubertal olarak değerlendirildi. Kontrol grubunun ikinci muayeneleri sırasında 13'ü (%12,8) prepubertal, 58'i (%57,4) pubertal ve 30'u (%29,8) postpubertal olarak değerlendirildi.

Vaka grubunda ilk muayene sırasında tanner evre 2 olan 19 (%18,8) hasta, kontrol grubunda ise 31 (%30,8) olgu mevcuttu. İlk muayene sırasında tanner evre 2 olan hastaların ortalama yaşı vaka grubunda $11,876 \pm 1,908$ kontrol grubunda $10,507 \pm 1,683$ olarak saptandı. Tanner evre 2 vaka grubu ortalama yaş değeri ile kontrol grubu tanner evre 2 olan olguların ortalama yaşı arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.560 > 0.05$).

Vaka grubunda 3 hasta (%2,9) puberte prekoks tanısı almıştır. Bu hastalardan 2'si kız, 1'i erkekti. Hepsinin VKİ $SDS > 1,5$ olup obez, boy SDS'leri ise normal aralıktaydı. 3 hasta da SSS tümörleri grubunda olup 1'i optik gliom, 1'i menenjiyom diğer ise hipotalamik hamartom tanısı ile pubertal dönemde tedavi alan hastalardı. Bu hastalardan 1'i kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavi, 1 hasta radyoterapi ve cerrahi tedavi ve diğer hasta ise sadece cerrahi tedavi almıştı. RT alan 2 hastada biri dış merkezde RT aldığı için bilgilerine ulaşılamadı. Diğer hastaya ise toplam dozu 5400 cGy olan kraniyal RT tedavisi merkezimizde uygulanmıştır. 3 hastanın hiçbirinde hipotiroidi saptanmazken, iki hastada kitleye bağlı hipofizer yetmezlik saptandı.

Vaka grubunda 4 hasta (%3,9) puberte tarda tanısı almıştır. Bu hastalardan 1'i kız, 3'ü erkekti. Bu hastalardan biri VKÍ SDS>1,5 olup obez, diğer hastaların VKÍ SDS'leri normal aralıktaydı. Bu hastalardan ikisinin BOY SDS<-2 olup kısa boylu olup, diğer iki hastanın Boy SDS'leri normal aralıktaydı. 4 hastanın 2'si SSS tümörleri 1'i germ hücreli tümör diğeri ise solid tümör grubunda olup 2'i kraniyofarengiom, 1'i sakrokoksigeal teratom diğeri ise nöroblastom tanısı ile prepubertal dönemde tedavi alan hastalardı. Bu hastalardan 2'si kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavi, 2 hasta ise sadece cerrahi tedavi almıştı. RT alan hastaların biri toplam doz 3600 cGy sürrenal bölgeye diğeri ise toplam doz 5400 cGy pelvise radyoterapi almıştır. Dört hastanın ikisinde kitleye bağlı santral hipotiroidi saptanırken, bir hastada RT'e bağlı hipergonadotropik hipogonadizm saptandı. KT alan 85 vakada 1(%1,1) vakada puberte prekoks, 2 (%2,3) vakada puberte tarda saptanmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çocukluk çağı kanserlerinden kurtulanların yaklaşık %70'i tedavilere bağılı olarak tanıdan 30 yıl sonra en az bir tıbbi komplikasyon geliştirmesi beklenmektedir (3). Sağkalım zamanla arttıkça tedaviye bağılı gelişen geç etkiler önem kazanmaktadır. Çocuklar büyüme ve gelişme sürecinde oldukları için tedavilerin neden olduğu etkilere daha duyarlıdır. Bu geç etkiler arasında endokrin etkiler daha sık görülmekle birlikte pubertal bozukluklar ve bununla beraber gelişebilecek tiroid sorunları, obezite, malnütrisyon, hipotalamohipofizer bozukluklar, büyüme geriliği şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda çocukluk çağı kanser tanısı alıp tedavi ile iyileşmiş, remisyonda olan hastaların özellikle pubertal durum ve eşlik eden bazı endokrin geç etkiler açısından hakkında veri sağlamak, çocukluk çağı kanserlerinden kurtulanların takibinde endokrin geç etkiler gelişen hastaları daha erken ayırt etmek için geç etkilerin önemine ve bu açıdan riskli gruba girebilecek hastaların takibinde önemli olan sorunlara dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Çalışmamızdaki hasta popülasyonunun dağılımı çocukluk çağı kanserlerinin görülme oranlarına göre farklılık göstermekteydi. Çocukluk çağı kanserlerinin görülme oranları ülkemizde Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) pediatrik kanser kayıt verilerine göre; lösemiler %27,8, lenfomalar ve retiküloendotelyal tümörler %19,1, SSS tümörleri %13,3, nöroblastom ve diğer periferik sinir sistemi tümörleri %7,9, yumuşak doku sarkomları %6,7, germ hücreli tümör %6,7,

malign kemik tümörleri %6,6, böbrek tümörleri %5, diğer tümörler %2,9, retinablastom %2,3, karaciğer tümörleri %1,7 oranında görülmektedir (11).

Literatürde, geç etkilerin değerlendirildiği çalışmalar daha çok uzun süreli sağkalımın yüksek olduğu hasta gruplarında yapılmıştır. Geç etkilerin değerlendirilmesinin amaçlandığı çalışmamızda en fazla %28,7 oranıyla lenfoma varken, bunu SSS tümörleri (%24,7), solid tümörler (%23,7), germ hücreli tümör (%11,8) ve diğer tümörler (%10,8) takip etmekteydi. Bu durumun nedenleri; lenfoma sıklığının fazla olması, lenfoma ve SSS tümürlü hastalarda uygun tedaviler ile sağkalımın yüksek oranda yakalanmış olmasıdır.

Çalışmamızdaki vaka grubunda E/K oranı 1,24 (56/45), kontrol grubunda ise 0,99 (50/51) olarak saptandı. Çocukluk çağı kanserlerindeki cinsiyet oranları tanı gruplarına göre farklılık göstermekle beraber lenfomalar erkeklerde daha sık görülmektedir. Hasta grubumuzda lenfomaların ağırlıklı olması nedeniyle erkek hasta oranımız yüksekti.

Çocukluk çağı kanserlerinin tanı ve tedavisi gonadal fonksiyonları, pubertenin zamanlamasını ve temposunu etkileme potansiyeline sahiptir. Hipotalamohipofizer aks ve gonadları etkileyebilecek sinir sistemi ve germ hücreli tümörler, bu bölgelerde yapılan operasyon ve radyoterapi pubertal bozukluklara yol açabilir. Ayrıca bazı kemoterapötik ilaçlar prematür overyan yetmezlik gibi gonadal disfonksiyona yol açabilir. Kanserden kurtulanlarda ebeveyn olma ihtimali genel nüfusa göre azalmaktadır (5, 6, 152, 153).

Gonadal yetmezlik hipogonadotropik hipogonadizm ve hipergonadotropik hipogonadizm olarak sınıflandırılabilir ve çocukluk çağı kanserlerinden kurtulanlar gonadal yetmezlik açısından risklidirler (154). Çalışmamızda vaka grubunda hipergonadotropik hipogonadizm tanısı alan 3 hasta (%2,9) mevcuttu. Bu 3 hastanın 3'ü kız cinsiyette ve solid tümör, germ hücreli tümör ve SSS tümörleri tanı grubundaydılar. Çalışmamızda hipogonadotropik hipogonadizm tanısı alan hasta saptanmadı.

Literatürde Hodgkin hastalığı, Wilms tümörü veya diğer solid tümörler tanısı ile abdominal veya pelvik radyoterapi alan kızlar overyan yetmezlik açısından yüksek risk altında olduğu bildirilmiştir (155, 156). Overe

dozu 10-20 Gy arası radyasyon maruziyeti kalıcı overyan yetmezlik gelişmesine neden olabilmektedir (156-158). Eğer radyoterapi alkilleyici ajanlar gibi gonadotoksik kemoterapi ile birlikte kullanılıyorsa daha düşük dozlarda da overyan yetmezlik gelişebilir. Ayrıca overyan folikül rezervi yaşa birlikte azalmasından dolayı yaşça daha büyük olan çocukluk çağı kanserler hastaları ovaryan yetmezlik açısından daha risklidirler (158-160). Wallace ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çeşitli solid tümörler nedeni ile erken çocukluk döneminde 22-30 Gy arası abdominal radyoterapi alan 38 kadından 27'sinde pubertal gelişimi tamamlayamadığı gösterilmiştir (156). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hipergonadotropik hipogonadizm tanısı alan, germ hücreli tümör grubunda olan hasta prepubertal dönemde pelvis bölgesine toplam 54 Gy olacak şekilde radyoterapi tedavisi almıştır ve buna bağlı olarak hastada gonadal yetmezlik ve puberte tarda geliştiği saptanmıştır. Ayrıca bu hasta vinkristin, siklofosfamid gibi alkilleyici ajanları içeren VADRAC protokolüne uygun kemoterapi tedavisi almıştır.

Yu ve ark. yaptığı çalışmada çocukluk çağı kanserlerinde kurtulanların çeşitli kanser tedavi yöntemlerine rağmen normal puberte ve gonadal fonksiyona sahip olduklarını, kraniyal radyoterapi, beyin operasyonu, özellikle siklofosfamid eşdeğerleri ile kombinasyon halinde tedavi uygulanması anormal puberte ve sekonder gonadal disfonksiyon riskini önemli ölçüde arttırdığını göstermişlerdir. Ancak normal pubertenin ileriki dönemlerde normal gonadal fonksiyonu öngörmediğini belirtmişlerdir (161). Bu nedenle abdomen, pelvik RT ve alkilleyici ajanlar gibi gonadotoksik tedavi almış hastaların takibinde gonadal disfonksiyon açısından sadece pubertal gelişim değil hastanın hormon profili ve over görüntülemesi ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Bizim çalışmamızda SSS tümörü grubunda olan hasta, prepubertal dönemde tanı almış olup vinkristin, epirubisin ve karboplatin içeren VEC protokolü tedavisine bağlı gonadal yetmezlik geliştirmiştir. Solid tümör grubunda olan hasta ise postpubertal dönemde tanı almış olup vinkristin, aktinomisin ve siklofosfamid içeren VAC protokolü tedavisine bağlı olarak gonadal yetmezlik geliştirmiştir. Bu iki hastada pubertal gelişim bozukluğu saptanmamıştır.

Puberte prekoks hem erkek hem kızlarda SSS tümörü klinik prezentasyonu olarak karşımıza çıkabilir (162). SSS lezyonlarına bağlı puberte prekoks tanılı 100 çocuğun olduğu başka bir çalışmada 45 hasta optik gliom ve astrositom tanılı hastanın 8'i puberte prekoks ile prezente olurken diğer 37 hasta tedavi sırasında puberte prekoks semptomları geliştirdi (163). SSS tümörlerin yerleşimi, cerrahi rezeksiyon, kraniyal radyoterapi hem puberte prekoks hem puberte tarda ile ilişkilidir. Literatürde birçok çalışmada çocukluk çağı kanserlerinden kurtulan SSS tümör nedeni ile hipotalamohipofizer aksa 25-72 Gy arası radyoterapi alan hastalar normal popülasyona göre puberte prekoks geliştirme olasılığı daha riskli bulunmuştur. Ayrıca erken yaşta radyoterapi maruziyeti her iki cinsiyette de puberte prekoks ile ilişkili bulunmuştur (164, 165). Benzer şekilde Müller ve ark. yaptığı çalışmada 55 Gy kraniyal radyasyon alan 14 erkekten 3'ünde ve 15 kızdan 6'sında santral puberte prekoks saptandığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda vaka grubunda 3 hasta (%2,9) puberte prekoks tanısı almıştır. Bu hastalar SSS tümörleri grubunda olup 1'i optik gliom, 1'i menenjiyom diğer ise hipotalamik hamartom tanısı ile pubertal dönemde tedavi alan hastalardı. Bu hastalardan 2'si RT tedavisi almış olup, birisi dış merkezde RT aldığı için bilgilerine ulaşılamadı. Diğer hastaya ise toplam dozu 54 Gy olan kraniyal RT tedavisi merkezimizde uygulanmıştır.

Çocukluk çağı kanserlerinden kemoterapi ve radyoterapi direkt gonadal hasara neden olarak puberte gecikmesinde ve durmasına neden olabilir. Abdominal veya pelvik solid tümörler veya lenfoma için tedavi edilen prepubertal kızlarda, 20-30 Gy dozunda radyoterapi pubertal gelişimin gerçekleşmemesi veya tamamlanamaması ile ilişkili olarak saptanmıştır (114). Ayrıca tümörün kendisi de puberte tarda ile karşımıza çıkabilir. Kraniyofarengiom tanılı 36 hasta bulunan bir çalışmada vakaların %19 ı puberte tarda ile prezente olmuştur (166). Bizim çalışmamızda ise vaka grubunda 4 hasta (%2,9) puberte tarda tanısı almıştır. Bu hastalardan 1'i kız, 3'ü erkekti. 4 hastanın 2'si kraniyofarengiom, 1'i sakrokoksigeal teratom diğer ise nöroblastom tanısı ile prepubertal dönemde tedavi alan hastalardı. Bu hastalardan 2'si kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavi, 2 hasta ise

sadece cerrahi tedavi almıştı. RT alan hastaların biri toplam doz 36 Gy olacak şekilde sürrenal bölgeye diğeri ise toplam doz 54 Gy olacak şekilde pelvise radyoterapi almıştır.

Çalışmamız esnasından vaka grubu ortalama yaş değeri 11.84 ± 3.42 iken, ortalama remisyon süresi 3.962 ± 2.757 olarak saptanmıştır. Vaka grubumuzun tedavi bitiminden en az bir yıl geçmiş olması da gonadal disfonksiyon ve pubertal değerlendirilmenin güvenilirliğini artırmaktadır. Literatürde gonadal disfonksiyon ve pubertal bozukluklar konusunda yapılmış çalışmaların büyük çoğunluğu kombine gonadotoksik tedavi almış erişkin lenfoma ve lösemi hastalarından oluşmaktadır. Bizim çalışmamızda ise lenfoma ve solid tümörler tanısı ile tedavi almış gonadal yetmezlik gelişen hastalar, hasta grubunun %2,9' unu, pubertal bozukluk gelişen hastalar hasta grubunun %6,9'unu oluşturmaktadır (3/101 ve 7/101 hasta). Bu durum çalışmadaki vaka sayısının az olması ile ilişkili olabileceği gibi, tedavi protokollerindeki gonadotoksik ilaçlar ve radyoterapinin etkisi dikkate alındığında çok da şaşırtıcı olmayan bir sonuç ortaya koymaktadır. Sonuç olarak ergenlik zamanlamasındaki anormallikler, kanser teşhisi konan ve tedavi edilen küçük çocuklarda yaygın olarak görülür. Erken ergenlik, SSS'nin belirli tümörleri ile birlikte ve hipotalamohipofizer radyasyonunu takiben ortaya çıkar. Gecikmiş ergenlik, tümör veya radyasyonun neden olduğu gonadotropin eksikliğinin bir sonucu olarak veya alkilleyici ajanlara veya gonadların radyasyona maruziyeti ardından birincil gonadal yetmezliğe bağlı olarak gelişebilir. Ergenlikteki bu değişiklikler doğrusal büyümeyi, iskelet sağlığını ve psikoseksüel gelişimi etkileyebilir. Bu ergenlik bozuklukları çeşitli tıbbi müdahalelere açık olduğundan, bu çocukların bakımıyla ilgilenen hekimlerin hangi çocukların en yüksek risk altında olduğunu bilmeleri önemlidir.

Çocukluk çağı kanserlerinin diğer geç etkilerinden birisi olan büyüme geriliği ve boy kısalığı hem tedavi süresince hem tedavi sonrası dönemde hastaların sağlıklı çocuklara göre daha riskli olarak değerlendirildiği bir durumdur. Büyüme geriliği ve sonuçta ortaya çıkan boy kısalığı özellikle

geçen yaşta tedavi edilen çocukluk çağı kanserlerinden kurtulan bireylerde sıklıkla görülür.

Çalışmamızda ortalama remisyon süresi 3.962 ± 2.757 yıl saptanan vaka grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaptığımız karşılaştırmada vaka grubunun ortalama boy sds değerini sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptadık. Vaka grubunun aldığı tedaviler, tedavi aldıkları dönem ve bunlara bağlı gelişen geç etkiler gibi birçok faktör buna etki etmiş olabilir. Literatüre baktığımızda genellikle hedef boy üzerine çalışmalar mevcuttur (167-169). Bireyin hedef boyunun çoğunluğunu puberte öncesi ve puberte döneminde kazandığı ve bizim çalışmamızda da vaka grubunun yaklaşık %75'inin prepubertal ve pubertal dönemde tedavi aldığı göz önünde bulundurulsa sağlıklı kontrol grubuna göre daha kısa bulmamız bu hastaların yetişkin boylarının da kısa olabileceği açısından bir öngöründe bulunmamızı sağlamaktadır. Nitekim Noorda ve ark. yaptığı çalışmada çocukluk çağı kanserlerinden kurtulanların erişkin boyunun genel popülasyona göre daha kısa olduğu saptanmıştır (167). Benzer bir şekilde Papadakis ve meslektaşları. Hodgkin lenfoma tanılı 80 hasta ile yaptığı bir çalışmada final boy SDS 'de RT+KT alan grupta azalma gözlenmiştir. Bu çalışmada sonuç olarak boyda ılımlı bir azalma olduğu görülmüştür (170).

Çalışmamızda tanı gruplarına göre vaka grubunda boy SDS açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ancak solid tümörler grubunun ortalama boy değeri diğer tanı gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuş olup bu durum çalışma sırasında solid tümör vakalarının yaş ortalamasının diğer gruplara göre daha düşük olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Boy kısalığına hem endokrin hem endokrin olmayan faktörler neden olabilir. Endokrin faktörler arasında büyüme hormonu eksikliği, puberte prekoks ve hipotiroidi yer alırken, endokrin olmayan faktörler arasında yoğun kemoterapi ve iskelet yapılarının radyasyon maruziyeti yer almaktadır. Hipotalamus ve hipofiz bölgesi yakınında ortaya çıkan kraniyofarengiomaslar, germinomlar ve optik gliom gibi tümörler ve bu tümörlerin cerrahi tedavisi sonucu doğrudan büyüme hormonu eksikliği gelişebilir. Kraniyal

radoterapiden sonra hipotalamohipofizer bölge hasarlanmışsa sıklıkla ilk olarak büyüme hormonu eksikliği gelişir. Özellikle bu tedaviyi genç yaşta almak büyüme hormonu eksikliği geliştirme riskini artırır (167). Bizim çalışmamızda da boy kısalığı saptanan olguların tanı gruplarına göre dağılımına baktığımızda yarısı SSS tümörü grubunda ve tedavi aldıkları dönemlere göre dağılımına baktığımızda yarısı prepubertal dönemde oldukları saptadık. Prepubertal ve pubertal dönemde hipotalamohipofizer aksın daha radyosensitif ve merkaptopürin, metotreksat gibi kemoterapilerin büyüme inhibisyonuna yol açabilmesi nedeni ile boy kısalığı açısından bu dönemlerde kanser tanısı ve tedavisi almak daha riskli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (171-173).

Radyasyon tedavisi ile bozulmuş büyüme hızı veya kısa son boy arasındaki ilişkinin kanıtları, beyin kanseri hastaları üzerinde yapılan diğer çalışmalarda ve diğer kanser türlerini inceleyen takip çalışmalarında bildirilmiştir (174-176). Çalışmamızda boy SDS ortalaması, RT alan hastaların (-0.946) iken sağlıklı kontrol grubundaki olguların 0,243 idi. Biz de literatür ile uyumlu olarak boy SDS 'ye göre RT alan vaka grubunun sağlıklı kontrole göre daha kısa boylu olduğunu saptadık. Kranial, boyun bölgesinde hormon üreten hücrelerin ve spinal bölgedeki kemik yapının radyoterapi sonrası hasarlanması büyüme geriliğine yol açabilmektedir. Nitekim Livesey ve ark. yaptığı radyoterapi ile tedavi edilen 144 beyin tümörü sağ kalanlarında 140 hastada büyüme hormonu eksikliği saptandığı bildirilmiştir (177). Benzer şekilde Laughton ve ark. yaptığı hipotalamohipofizer bölgeye ortalama dozun 44 Gy olduğu beyin tümörlü çocuklarda yapılan bir çalışmada 4 yılda kümülatif büyüme hormonu eksikliği insidansı %93 olarak bildirilmiştir (178). Radyasyon tedavisi hem zamana hem doza bağlı bir şekilde büyüme hormonu eksikliğine yol açar (179). Hipotalamohipofizer bölgeye 18 Gy gibi düşük doz radyoterapi verilmesi GHRH tonusu etkileyerek büyüme hormonu eksikliğine yol açarken, hipofiz bezi daha yüksek dozlarda hasar görür (180, 181). Ayrıca >30 Gy gibi yüksek radyoterapiden genellikle 5 yıl sonra büyüme hormonu eksikliği gelişirken, 18-24 Gy arası daha düşük dozlarda 10 yıl ve sonrasında büyüme hormonu eksikliği belirgin hale gelir

(182). Bizim çalışmamızda kraniyal RT alanların %27,7'i kısa boylu ve bu olguların ortalama dozu 55,5 Gy olarak saptanmıştır. Ancak kısa boylu olgularda kraniyal RT alan ve almayan hastaların ortalama RT dozaj değerleri arasındaki farklılık anlamlı saptanmamıştır. Bu durum örneklemimizin küçük olmasından kaynaklanmaktadır. Ancak tüm kraniyal RT tedavisi alan hastalar büyüme hormonu eksikliği açısından yakın takip edilecektir.

Literatürde birçok çalışmada spinal ışınlamanın yetişkin boyu kısalığına neden olduğu bildirilmiştir (183). Bizim çalışmamızda spinal RT alanların %28,8'i kısa boylu ve bu olguların ortalama dozu 54 Gy olarak saptanmıştır. Ancak kısa boylu olgularda spinal RT alan ve almayan hastaların ortalama RT dozaj değerleri arasındaki farklılık anlamlı saptanmamıştır. Ayrıca kraniyal bölgenin yüksek dozlarda (>30-40 Gy) ışınlanmasına bağlı olarak puberte prekoks ve büyüme hormonu eksikliğinden daha az sıklıkla da olsa TSH eksikliği gelişebildiği bildirilmiştir (184, 185). Boyun bölgesinde tiroid bezinin radyasyona bağlı hasarlanması sonucu oluşan hipotiroidi de çocukluk döneminde boy kısalığının nedenleri arasındadır. Bizim çalışmamızda boyun RT alanların %11,7'si kısa boylu ve bu olguların ortalama dozu 47 Gy olarak saptanmıştır. Ancak kısa boylu olgularda boyun RT alan ve almayan hastaların ortalama RT dozaj değerleri arasındaki farklılık anlamlı saptanmamıştır. Bu durumun nedeni hem örneklem büyüklüğünün küçük olması hem de hipotiroidiye sekonder boy kısalığı olması için kronik hipotiroidi olması gerekmesi olarak düşünülmektedir.

Kemoterapi uygulaması genellikle hafif ile orta derecede azalmış büyüme ile ilişkili olup birçok durumda, gözlenen büyüme yavaşlaması sadece geçicidir. Ancak büyüme üzerindeki olumsuz etkiler daha uzun süre devam edebilir (171, 172, 186). Gleeson ve arkadaşlarının çocukluk çağı beyin tümöründen kurtulanlarda yaptığı bir çalışmada kemoterapinin ayakta boy kaybının önemli bir nedeni olduğu bildirilmiştir (172). Bunun aksine Gurney ve ark. çocukluk çağı beyin tümöründen kurtulanlarda çalışmada ise adjuvan kemoterapinin erişkin boy kısalığı için bağımsız bir risk faktörü

olmadığı belirtilmiştir (171). Hokken-Koelega ve meslektaşlarının ALL için tedavi edilen çocuklar üzerinde yaptıkları bir çalışmada kemoterapiden sonra geçici bir boy kaybı meydana gelebileceği ancak ergenlik döneminde normal yetişkin boyuna ulaşmak için bir yakalama görülebileceği bildirilmiştir (187). Başka bir çalışmada ise kraniyal ve kranyospinal RT ile birlikte uygulanan kemoterapinin boya bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir (167).

Kemoterapinin hem osteoblast ve osteoklast aktivitesini baskılayarak hem de GH-IGF-1 sistemindeki değişiklikler yoluyla doğrudan kemik büyümesi üzerinde etkili olabileceğini düşündürürken büyüme geriliğine neden olan mekanizma hala tam olarak net değildir (173). Ek olarak yüksek doz kemoterapinin büyüme plağı üzerine doğrudan etkisi net olarak belirlenmemiştir (169, 172). Literatürde kemoterapinin boya etkisi açısından net bir görüş birliği olmamasına rağmen bizim çalışmamızda ise KT alan vaka grubunun sağlıklı kontrole göre istatistiksel olarak ortalama boy SDS değerinin daha düşük olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda vaka grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında VKİ SDS ve vücut ağırlığı SDS ortalama değerleri arasında yapılan karşılaştırmada VKİ SDS ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken sağlıklı kontrol grubunun vücut ağırlığı SDS ortalama değerinin vaka grubuna göre daha yüksek saptanması anlamlı bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda KT alan vaka grubu ile sağlıklı kontrol grubu ile ve RT alan vaka grubu ile sağlıklı kontrol grubu ile VKİ SDS ortalama değerleri arasında anlamlı saptanmıştır. Literatüre baktığımızda bizim çalışmamızdan farklı olarak bu konuda yapılan çalışmaların büyük bir kısmını ALL ve beyin tümörü tanılı hastalarda yapılan çalışmalar oluşturmaktadır. Van der Sluis ve arkadaşlarının ortalama izlem süresi 9,6 yıl olan 23 ALL'li hastada yaptıkları çalışmada VKİ SDS 'de tanıdakine göre anlamlı fark saptanmamıştır (188). Hastalar yüksek doz steroid ve metotreksat almasına rağmen, tedavinin uzun dönemde boy ve VKİ'de anlamlı bozulma oluşturmadığı bildirilmiştir. Murphy ve ark. yaptığı 37 hematolojik malignite ve 16 solid tümörlü remisyon süresinin 3,2-14,4 yıl arasında değiştiği 53 çocukluk çağı kanserlerinden kurtulanların sağlıklı kontrollere göre VKİ SDS'lerine göre anlamlı farklılık

göstermediği bildirilmiştir (189). Bizim çalışmamız da vücut kitle indeksi açısından farklılık saptanmamış ve Meham ve ark. yaptığı çok merkezli 7195 çocukluk çağı kanserlerinden kurtulanların tedavi bitiminden en az 5 yıl sonra değerlendirildiği, kanserden iyileşmiş olguların çoğunun düşük vücut ağırlığına sahip olduğunu gösterdikleri çalışma ile uyumlu veriler ortaya koymuştur (190).

Malnütrisyon malignitenin tipine, evresine, yerleşimine, tedavisine ve malnütrisyonu tanımlamak için kullanılan parametrelere bağlı olarak insidansı %50'lere varan iyi bilinen bir pediatrik kanser komplikasyonudur (191). Tedavi gören kanserli çocuklarda, yakın tarihli bir literatür tarayan bir çalışmada, antropometrik ölçümler temelinde yetersiz beslenme prevalansının lösemi hastalarında %0-5 ve solid tümör hastalarında %0-30 arasında olduğu bildirilmiştir (15). Malnütrisyonu olan çocuklarda tedaviye uyumda azalma, kemoterapiye yanıtın iyi olmaması, tedavide gecikme, enfeksiyon riskinde artış bildirildiğinden, bu çocukların beslenmesi daha da önem kazanmaktadır. Bu durumun tedavi sonrası dönemde devam etmesi çocukların sağlığı açısından önemli bir risk faktörüdür. Bizim çalışmamızda vaka grubunda malnütrisyon oranı %12,9 olarak saptanmış olup sağlıklı kontrol gruba göre anlamlı olarak farklılık göstermektedir. Malnütre olan vakalara baktığımızda %69,2 'sinin prepubertal dönemde tedavi aldığı görülmektedir. Bu durum bize tanı ve tedavi döneminde oluşan kusma, bulantı, depresyon ve anoreksi gibi akut etkilerin tedavi bitiminden sonraki dönemde beslenme alışkanlıkları üzerinde etkisini sürdürdüğünü düşündürmüştür. Düşük enerji alımı ve beslenme alışkanlıkları açısından bu hastaların yakın takibi, tedavi sonrası dönemde diyetisyen, çocuk hekiminin, çocuk psikiyatri hekiminin içinde bulunduğu multidisipliner bir ekip tarafından tüm desteklerin verilmesi kanaatindeyiz.

Kanser hastalarında tümörün kendisine ya da kemoterapiye bağlı oluşan malnütrisyon veya obezite sık görülen bir durumdur. Tedaviye bağlı olarak tedavi sırasında ve sonrasında bu hastalarda obezite görülebilmektedir. Kranial radyoterapi sonrasında hipofiz aksın zarar görmesi, leptin deregülasyonu, kortikosteroidlere maruziyeti obeziteye yol

açan edenler arasındadır (192). Obez yetişkinlerde bozulmuş glikoz toleransı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, bazı kanser türlerinin daha yüksek oranları ve kanser geliştiklerinde daha düşük sağkalım yaşadıklarından, hayatta kalanlarda obeziteyi önlemek için tüm çabalar gösterilmelidir (193). Ayrıca çocukluk kanserinden sağ kalan erişkinlerin, kardeşlerine göre daha yüksek kardiyovasküler hastalık ve ikinci malignite riski taşımaktadırlar (194, 195). Çocukluk çağı kanserinden kurtulanlarda obezitenin insidansı tam olarak bilinmemektedir ve tanıdan takibe kadar hastalarda vücut kompozisyonu üzerine uzunlamasına prospektif çalışmalar gerekmektedir (196). Oeffinger ve meslektaşları, çocukluk çağı ALL'sinden kurtulan 1.765 yetişkin vakanın olduğu çalışmada, > 20 Gy üzeri dozda kraniyal radyoterapi, erken yaşta (<4 yaş) tedavi ve kız cinsiyeti obezite açısından risk faktörü olarak saptamışlardır (37). Çalışmamızda vaka ve sağlıklı kontrol grubu arasında obezite açısından anlamlı fark saptamadık. Obez olan vaka grubundaki olguların %62'si prepubertal dönemde tedavi alması literatür ile uyumlu saptandı. Ancak obez olan vakalarımızın sadece 2'si kraniyal RT tedavisi almış olup ortalama doz 54 Gy olarak hesaplandı. Ancak obezite gibi geç etkilerin tedavi türü ve alınan tedavi yoğunluğuna ek olarak, hayatta kalan kişinin yaşadığı kanser türüyle ilişkili olduğu bilinmekte ve genetik ve yaşam tarzının rolü giderek daha fazla araştırılmaktadır. Spesifik olarak, obezite gibi tedaviyle ilgili bazı geç etkilerin, yüksek yağlı diyetler ve fiziksel hareketsizlik gibi yüksek riskli sağlık davranışlarıyla şiddetlendiğine inanılmaktadır (197-199). Örneğin, Hoffman ve ark. pediatrik sarkomların uzun süreli sağ kalanlarında azalmış fiziksel aktivite düzeylerinin metabolik sendrom gelişimi ile ilişkili olduğunu saptarken benzer şekilde literatürde birçok çalışmada çocukluk çağı kanserlerinden kurtulanların genel popülasyona göre fiziksel aktiviteleri daha az bulunmuştur (197-199). Sonuçlarımız bu açıdan bakıldığında anlamlı bulunabilir.

Çocukluk çağı endokrin geç etkilerden birisi de tiroid sorunlarıdır. Tiroid sorunları tiroid maligniteler, hipertiroidi ve hipotiroididir. Hipotiroidi bunlar arasında en sık görülenidir. Bizim çalışmamızda vaka grubunda

hipertiroidi ve tiroid malignitesi saptamadık. Ancak vaka grubunda olguların 23'ünde (%22,7) hipotiroidi saptanmış olup 11'i santral hipotiroidi, 12'si primer hipotiroidi olarak değerlendirilmiştir. Vaka grubunda 23 hipotiroidili olgunun 13'ü (%56,5) radyoterapiye bağlı, 8'i (%34,7) kitleye veya cerrahiye bağlı, 1'i (%4,4) kemoterapiye bağlı ve 1'i (%4,4) ise başka bir nedene bağlı olarak geliştiği saptanmıştır. Baş ve boyun bölgesi tümörleri nedeniyle radyoterapi ile tedavi edilen çocukların yaklaşık %40'ında uzun dönem izleminde hipotiroidi gelişmektedir. Radyoterapiye ikincil olarak tiroid bezinin etkilenmesiyle primer hipotiroidi gelişebileceği gibi, hipofizer etkilenme nedeniyle santral hipotiroidi de gelişebilmektedir (200). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hipotiroidi oranı en yüksek olan tanı grubu %40 ile SSS tümörleri, ikinci ise %27,5 ile lenfoma grubudur. Santral hipotiroidinin hipotalamohipofizer radyasyon verilmesinden sonra en sık görülen ikinci endokrin bozukluğu olduğu bildirilmektedir (201). Bizim çalışmamızda kraniyal RT tedavisini en çok kullanıldığı SSS tümörleri grubunda santral hipotiroidi oranı %36 olup, diğer tanı gruplarına göre santral hipotiroidi görülme sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.002$). Primer hipotiroidi ise tiroid bezinin radyasyon maruziyeti olan hastalarda ortaya çıkan en yaygın tiroid bozukluğudur. Genellikle, Hodgkin lenfoma, boyun RT, beyin tümörleri için kranyospinal RT olan hastalarda saptanmaktadır. Literatürde birçok çalışmada periservikal bölgede ışınlamadan sonra tiroid disfonksiyon ve bunlardan en sık olarak primer hipotiroidi geliştiği bildirilmiştir (202, 203). Literatüre baktığımızda boyun RT tedavisinin en sık kullanıldığı Hodgkin hastalığında hipotiroidi geliştiğini görebiliriz ki bizim çalışmamızda lenfoma grubu en primer hipotiroidinin görüldüğü vaka grubu olup diğer tanı gruplarına göre primer hipotiroidi görülme sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.002$).

Van Santen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ve diğer birçok çalışmada radyoterapi sonrası tiroid hasarı gelişimi için adjuvan risk faktörleri daha yüksek radyasyon dozu, radyoterapi öncesi tanısal lenfanjiyografi, genç yaş, kadın cinsiyet ve önceden var olan TSH yüksekliği olarak saptanmıştır (204–207). Kemoterapinin ise tiroid bezi üzerinde ek bir zararlı etkisinin olup

olmadığı hala tartışma konusudur. Birkaç çalışma, antineoplastik ilaçların tiroid fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkilerini göstermiştir (208, 209). Başka çalışmalarda ise beyin tümörlü çocuklarda alkileyici ajanlar, vinka alkaloidleri, antimetabolitler ve sisplatin gibi bazı kemoterapi ilaçlarının RT ile birlikte veya RT sonrasında uygulanmasının hipotiroidi geliştirme riskini arttırdığı saptanmıştır (200, 210, 211). Ancak bunun aksine Van Santen ve ark. yaptığı çalışmada radyoterapiye ek olarak herhangi bir ilaç veya kemoterapi şemasının tiroid ekseninde kalıcı bir zararlı etkisi bulunmamıştır (204). Bizim çalışmamızda KT alan vaka grubunda 15 hasta çalışma öncesi (%17,6) hipotiroidi tanısı almış olup RT almayıp sadece KT alan 42 hastadan sadece 1'inde primer hipotiroidi saptanmıştır. Kemoterapinin tiroid ekseninde herhangi bir kalıcı ek yan etkisi çalışmamızda saptanmadı ve bulgularımız literatür ile uyumlu idi. Fakat tiroid bezinin kemoterapiye duyarlılığının diğer endokrin organlara göre görünüşte daha düşük olduğunun farkına varmak önemlidir ve kemoterapi ile tedaviden sonra kanserden kurtulmuşlarda bu diğer endokrin fonksiyonların sürekli olarak izlenmesi gerekir (65). Biz de çalışmamızda bunu destekler biçimde KT alanların muayene anında ortalama TSH değeri KT almayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (p=0.042). Benzer şekilde çalışmamızda muayene anında bakılan ortalama TSH değeri lenfoma grubunda diğer vaka gruplarına göre daha yüksek saptanmıştır. Bu iki durum literatürdeki bazı çalışmalarda bahsedildiği gibi çocukluk çağında kanser tedavisinden kurtulan hastalarda tanınmayan veya subklinik hipotiroidi vakalarının olabileceğini, belki de bu hastaların uzun dönem takiplerinde çocukluk çağında büyüme ve gelişme gibi birçok durumu ciddi etkileyebilecek tiroid sorunlarının gelişebileceğini düşündürmüştür (212, 213).

Hipotalamohipofizer bölgenin ışınlanmasına sekonder gelişen hipotiroidi 30-40 Gy ve üzerindeki dozlarda geliştiği literatürde belirtilmiştir (184,185). Radyasyon tedavisini izleyen diğer işlev bozukluklarında olduğu gibi, prevelans öncelikle tiroide verilen toplam doz ve takip süresi ile belirlenir. Hodgkin hastalığından kurtulan 1.791 genç erişkin üzerinde yakın zamanda yapılan bir çalışmada, kümülatif bir hipotiroidi insidansı %28 olarak

gözlenmiştir (214). Ayrıca, tedaviden 20 yıl sonra >45 Gy dozlarında tiroid ışınlanması alanlarda hipotiroidi geliştirme riski olarak %50 olarak saptanmıştır (214). Çalışmamızda RT alan vaka grubunda 15 hastada (%32,6) hipotiroidi saptanmıştır ancak bunlardan 13'ünde radyoterapiye bağlı geliştiği saptanmıştır. RT bölgelerinden kraniyal RT alanlarda bu oran %27,7, mediasten RT alanlarda %50, boyun bölgesine RT alanlarda ise %58,8 olarak saptanmıştır. Bu olgularda kraniyal RT için ortalama radyasyon dozu 150 Gy, boyun RT için ortalama radyasyon dozu 40 Gy, mediasten RT ortalama radyasyon dozu 37,5 Gy olarak saptanmıştır. Ancak bu bölgelerde RT alanlar ile almayanlar arasında hipotiroidi açısından doz karşılaştırmalarımız istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır. Bu durum literatür ile karşılaştırdığımızda örneklem büyüklüğümüzün küçük olmasına bağlı olabilir. Bununla beraber bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olarak çıkmasa da literatürde hipotiroidi için boyun ve çevresi bölgelerin yüksek doz radyasyon maruziyetinin risk faktörü olması ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da bu bölgelere RT alanlarda hipotiroidi saha sık görülmektedir.

Kanserden sağ kalanlarda hipofiz yetmezliğini en kuvvetli öngören faktör kraniyal radyasyonun toplam dozudur. Radyasyon dozunun yanı sıra fraksiyon büyüklüğü ve sayısı, radyasyon tedavisinin anatomik konumu, alta yatan ön hipofiz bezi patolojisi varlığı ve tedaviden sonra geçen zaman da hipofiz yetmezliğini öngörmekte önemli faktörlerdir. RT sonrası en az 5 yıl sağ kalımı olan, birincil hipofizer veya hipotalamik tümörleri olan ve yüksek total radyasyon dozuyla ve az sayıda fraksiyonla doğrudan hipotalamus ve hipofize radyasyon almış çocuklar; çok sayıda endokrinopati geliştirme açısından riski en yüksek olanlardır (215). Kraniyofarengiom, germinom, hipotalamus veya hipofizin yakınındaki optik gliom gibi tümörlerde kitlenin kendi etkisinin, ablatif veya rezeksiyonel cerrahinin doğrudan etkisi ile hipofizer yetmezlik gelişebilir. Bununla birlikte hipotalamohipofizer bölgenin ışınlanması GH eksikliğine daha sıklıkla neden olur. Kraniyal radyasyondan sonra ön hipofiz hormonlarından en sık GH eksikliği gözükmektedir (178, 186). Çalışmamızda vaka grubunda 101 hastanın 18'inde (%17,8) hipofizer

yetmezlik saptanmıştır. Bu olguların 9'u (%50) kitleye bağlı, 2'si (%11,1) radyoterapiye bağlı, 7'si (%38,9) cerrahi tedaviye bağlı olarak gelişmiştir. SSS tümörleri hem yerleşim olarak hem de kraniyal radyoterapi tedavisinin sıklıkla uygulandığı bir tümör grubu olmasından dolayı literatür ile uyumlu olarak hipofizer yetmezlik olgularının %72'sini SSS tümörü grubunda olduğunu saptadık. Literatürde 50 Gy üzerindeki radyoterapi dozlarında doğrudan hipofizer hasar gözlemlendiği, 70 Gy üzerinde kraniyal RT alan çocuklarda tipik olarak hipofizer yetmezlik görüldüğü bildirilmektedir (215). Bizim çalışmamızda 18 kraniyal RT alan üçte birinde hipofizer yetmezlik saptanmış olup bu olgularda kraniyal RT için ortalama radyasyon dozu 120 Gy olarak hesaplanmıştır. Bu durum literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Ancak kraniyal RT alanlarda hipofizer yetmezlik olup olmama durumuna göre ortalama RT dozajları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. 18 kraniyal RT alanların oluşturduğu örneklem büyüklüğü azlığı sebebiyle istatistiksel olarak anlamlı saptanmadığını düşünüyoruz. Literatürde ulaşabildiğimiz çalışmalarda 18 Gy altında radyasyon alan çocuklarda hipofizer işlevlerin bozulmadan kaldığı gösterilmiştir. 18-24 Gy radyasyon dozları radyasyona en hassas olan GH eksenini etkileyerek izole GH eksikliğine neden olurken, 30-50 Gy dozlara çıkan dozların ek olarak LH ve FSH yetmezliğine neden olmasıdır. 50 Gy üzerindeki dozlar ek olarak ACTH ve TSH eksikliği riskini arttırır (215). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ve hipofizer hasarlanmanın tipik paternine uygun olarak hipofizer yetmezlikli olgularda en sık GH eksikliği, onu takiben LH ve FSH eksikliği, daha sonra TSH eksikliği ve en az sıklıkla ACTH eksikliği geliştiğini saptadık.

Endokrin sekelleri sıklıkla çocukluk çağı kanseri ve tedavilerini takiben ortaya çıkar. Kanser tedavisinin büyüme ve ergenlik gelişimi üzerindeki sonuçlarının yanı sıra vücut kompozisyonunda neden olduğu değişiklikleri anlamamız, son birkaç yılda önemli ölçüde artmıştır. Radyasyon tedavisi ve kemoterapi endokrin sistemlere zarar verebilir ve bu endokrin anormallikler yıllarca subklinik kalabilir. Çocukları veya ergenleri takip eden doktorlar kanser için kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisi görmüş kişiler,

hastaları potansiyel endokrin hastalığı için yaşam boyu sürveyansı sürdürmeye teşvik etmelidir. Bu komplikasyonların önlenmesi, erken tanınması ve tedavisi, uzun vadeli morbiditeyi azaltmaya ve çocukluk çağı kanserinden kurtulanların yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olacaktır.

Pubertal bozukluklar ve diğer endokrin geç etkilerin çocukluk çağı kanserlerinde en sık saptanan geç görülen geç etkilerden birisi olmasına rağmen, Türkiye'deki çocukluk çağı kanserlerinden kurtulanların prevalansı tam olarak belirli değildir. Bu durum pubertal ve buna eşlik edebilecek endokrin geç etkiler açısından bilgi ve farkındalık eksikliği nedeniyle hem çocuk hekimleri hem erişkin hekimler tarafından düşünülmemesi ve bu nedenle gerekli müdahalelerin yapılmaması ile ilişkilendirilebilir. Bu nedenle çocukluk döneminde kanser tanısı ve tedavisi almış olan bireylerde kanser tipine, yerleşimine, tanı aldığı yaşa, aldığı tedavilere ve tedavi bitiminden sonra geçen zamana göre hastaları risk gruplarına göre değerlendirmek ve bu açıdan bireyi bilgilendirerek takip edilmeli ve araştırılmalıdır.

Sonuç olarak; çocukluk çağı kanserlerinde tedavi ile ilişkili geç etkiler arasında pubertal bozukluklar, tiroid sorunları, obezite, malnütrisyon, hipotalamohipofizer bozukluklar, büyüme geriliği gibi endokrin geç etkilerin önemli yer tutmaktadır. Bu çalışma, çocukluk çağı malign hastalıklarının tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçların ve radyoterapinin erkek ve kız hastalarda tedaviden sonraki dönemde endokrin geç etkilerin gelişebileceğini bir kez daha göstermiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında, çalışmanın tasarımı ve süresi incelenen bazı laboratuvar tetkiklerinin tüm hastalarda çalışılmamış olması, çalışma popülasyonunun küçük olması sayılabilir.

Çalışmamız, Türk pediatrik kanserden kurtulan popülasyonunda pubertal ve endokrin geç etkiler geliştirme olasılığına sahip hastaların belirlenmesi ve izleminin önemine dikkat çekmektedir. Riskli grupların geç etkileri açısından taramanın bu bireyler için önemini vurgulamaktadır. Çocukluk çağı kanserlerinden kurtulanlarda endokrin geç etkiler açısından farkındalığın artırılması sayesinde bu hastaların hem onkoloji hem de endokrinoloji gibi sık rutin poliklinik ziyaretleri ve tetkikler ve tüm bunlara

bağlı maliyetler azaltılabilir. Bu durum hastalar ve aileleri üzerinde de olumlu etki yatacak, farkındalığın artması sayesinde taranmaları da mümkün olacaktır. Bu bilgilerden yola çıkacak çalışmamızın çocukluk çağı kanserlerinden kurtulan olgularının tanı, tedavi, takip ve danışmanlık konularına katkı sağlayacağı, ayrıca gelecekte ülkemizde daha geniş ve farklı çalışma popülasyonlarında yapılacak olan daha çok çalışmanın, geç etkiler ile ilgili mevcut bilgilerin daha fazla aydınlatılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. G. Gatta, L. Botta, S. Rossi, *et al.* "Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE-5-a population-based study," *Lancet Oncol.* 2014;15(1): 35-47.
2. E. Ward, C. DeSantis, A. Robbins, B. Kohler, and A. Jemal, "Childhood and adolescent cancer statistics 2014," *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):83-103.
3. Kevin C. Oeffinger, Ph. D. Ann C. Mertens, M. D., Charles A. Sklar, and M. S. Toana Kawashima, "Chronic conditions in adult survivors of

- childhood cancer”, *New England Journal of Medicine*. 2006; 355:1572-82.
4. K. C. Oeffinger, P. C. Nathan, and L. C. M. Kremer, “Challenges after curative treatment for childhood cancer and long-term follow up of survivors,” *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010; 24(1):129-49.
 5. G. T. Armstrong, E. J. Chow, and C. A. Sklar, “Alterations in Pubertal Timing following Therapy for Childhood Malignancies”, *Endocrine Development*. 2009; 15; 25-39.
 6. G. T. Armstrong, J. A. Whitton, A. Gajjar, *et al.*, “Abnormal timing of Menarche in survivors of central nervous system tumors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study,” *Cancer*. 2009;115(1):2562–70.
 7. R. Kebudi, “Pediatric oncology in Turkey,” *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34(1):12-14.
 8. “SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2017.” <https://www.seer.cancer.gov>. 28 Ocak 2022 tarihinde erişilmiştir.
 9. E. Steliarova-Foucher, M. Colombet, L. A. G. Ries, *et al.*, “International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study,” *Lancet Oncol*. 2017;18(6):719-31.
 10. M. S. Linet, L. A. G. Ries, M. A. Smith, R. E. Tarone, and S. S. Devesa, “Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States,” *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(12):1051-58.
 11. M. T. Kutluk and M. A. Yeşilipek, “Pediatric Cancer Registry in Turkey (Turkish Pediatric Oncology Group & Turkish Pediatric Hematology Association),” *Journal of Global Oncology*. 2018;4(2).
 12. “Incidence Rates by Year of Diagnosis- SEER Cancer Statistics Review (CSR)1975-2017.” <https://www.seer.cancer.gov>. 28 Ocak 2022 tarihinde erişilmiştir.
 13. S. H. Armenian, L. C. Kremer, and C. Sklar, “Approaches to reduce the long-term burden of treatment-related complications in survivors of childhood cancer,” *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015;35:196-204.

14. M. M. Hudson, K. K. Ness, J. G. Gurney, *et al.*, "Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer," *JAMA*. 2013;309(22):2371-81.
15. W. Landier, S. Armenian, and S. Bhatia, "Late effects of childhood cancer and its treatment," *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):275-300.
16. G. T. Armstrong, Q. Liu, Y. Yasui, *et al.*, "Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study," *J Clin Oncol*. 2009;27(14):2328-38.
17. G. T. Armstrong, Q. Liu, Y. Yasui, *et al.*, "Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study," *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(13):946-58.
18. K. C. Oeffinger, A. C. Mertens, C. A. Sklar, *et al.*, "Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer," *New England Journal of Medicine*. 2006;355:15.
19. J. R. Carver, C. L. Shapiro, A. Ng, *et al.*, "American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects," *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3991-4008.
20. T. O. Henderson and P. C. Nathan, "Childhood cancer survivors: considerations for surgeons in the transition from pediatric to adult care," *Semin Pediatr Surg*. 2015;24(2):93-9.
21. O. Oberlin, A. Rey, J. Anderson, *et al.*, "Treatment of orbital rhabdomyosarcoma: survival and late effects of treatment--results of an international workshop," *J Clin Oncol*. 2001;19(1):197-204.
22. N. Barnes and W. Chemaitilly, "Endocrinopathies in survivors of childhood neoplasia," *Frontiers in Pediatrics*. 2014; 2:101.
23. R. Nandagopal, C. Laverdière, D. Mulrooney, M. M. Hudson, and L. Meacham, "Endocrine late effects of childhood cancer therapy: A report from the children's oncology group," *Hormone Research*. 2008;69(2):65-74.

24. R. C. Reulen, C. Frobisher, D. L. Winter, *et al.*, "Long-term risks of subsequent primary neoplasms among survivors of childhood cancer," *JAMA*. 2011;305(22):2311-19.
25. L. L. Robison and M. M. Hudson, "Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities," *Nat Rev Cancer*. 2014;14(1):61-70.
26. E. Brignardello, F. Felicetti, A. Castiglione, *et al.*, "Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics", *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):465-72.
27. M. J. Haller and D. A. Schatz, "Endocrine complications of childhood cancer therapy: evaluation and management," *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007;4(3):196-204.
28. P. G. Murray and P. E. Clayton, "Disorders of Growth," *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. 2019:199-234
29. R. Nandagopal, C. Laverdière, D. Mulrooney, M. M. Hudson, and L. Meacham, "Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group," *Horm Res*. 2008;69(2):65-74.
30. L. S. Constine, P. D. Woolf, D. Cann, *et al.*, "Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors," *N Engl J Med*. 1993;328(2):87-94.
31. M. L. Vance, "Hypopituitarism," *N Engl J Med*. 1994; 330(23):1651-62.
32. J. C. Han, D. A. Lawlor, and S. Y. Kimm, "Childhood Obesity – 2010: Progress and Challenges," *Lancet*. 2010;375(9727):1737.
33. C. L. Ogden, M. D. Carroll, L. R. Curtin, M. M. Lamb, and K. M. Flegal, "Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008," *JAMA*. 2010;303(3):242-49.
34. A. Bereketoğlu and Z. Atay, "Current status of childhood obesity and its associated morbidities in Turkey," *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4(1):1-7.

35. J. C. Han and R. Weiss, "Obesity, Metabolic Syndrome and Disorders of Energy Balance," *Sperling Pediatric Endocrinology*. 2021: 939–1003.
36. D. Barnea, N. Raghunathan, D. N. ovetsky Friedman, and E. S. Tonorezos, "Obesity and Metabolic Disease After Childhood Cancer," *Oncology (Williston Park)*. 2015;29(11):849.
37. K. C. Oeffinger, A. C. Mertens, C. A. Sklar, *et al.*, "Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study," *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1359-65.
38. L. R. Meacham, C. A. Sklar, S. Li, *et al.*, "Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report for the childhood cancer survivor study," *Arch Intern Med*. 2009;169(15):1381-88.
39. G. Stevens, S. Downes, and A. Ralston, "Thyroid dose in children undergoing prophylactic cranial irradiation," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42(2):385-390.
40. S. R. Rose, R. H. Lustig, P. Pitukcheewanont, *et al.*, "Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer," *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4472-79.
41. D. M. Green, W. Liu, W. H. Kutteh, *et al.*, "Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study," *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1215-23.
42. L. B. Kenney, L. E. Cohen, M. Shnorhavorian, *et al.*, "Male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: A report from the Children's Oncology Group," *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(27):3408-16.
43. M. L. Metzger, L. R. Meacham, B. Patterson, *et al.*, "Female reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: guidelines for the assessment and management of female reproductive complications," *J Clin Oncol*. 2013;31(9):1239–1247.

44. H. K. Gleeson and S. M. Shalet, "Endocrine complications of neoplastic diseases in children and adolescents," *Curr Opin Pediatr.* 2001;13(4):346-51.
45. W. Chemaitilly, Z. Li, M. J. Krasin, *et al.*, "Premature Ovarian Insufficiency in Childhood Cancer Survivors: A Report From the St. Jude Lifetime Cohort," *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2242-50.
46. C. A. Sklar, A. C. Mertens, P. Mitby, *et al.*, "Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study," *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(13):890-96.
47. A. L. Ogilvy-Stuart, P. E. Clayton, and S. M. Shalet, "Cranial irradiation and early puberty," *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(6):1282-86.
48. C. Roth, H. Schmidberger, M. Lakomek, *et al.*, "Reduction of gamma-aminobutyric acid-ergic neurotransmission as a putative mechanism of radiation induced activation of the gonadotropin releasing-hormone-pulse generator leading to precocious puberty in female rats," *Neurosci Lett.* 2001;297(1):45-48.
49. M. M. Geenen, M. C. Cardous-Ubbink, L. C. M. Kremer, *et al.*, "Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer," *JAMA.* 2007;297(24):2705-15.
50. J. F. Fowler, "The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy," *Br J Radiol.* 1989;62(740):679-94.
51. J. M. O'Brien and D. Tomlinson, "Radiation Therapy," *Pediatric Oncology Nursing.* 2005:195-200.
52. S. Shalitin, E. Laur, Y. Lebenthal, *et al.*, "Endocrine complications and components of the metabolic syndrome in survivors of childhood malignant non-brain solid tumors," *Hormone research in paediatrics.* 2014; 81(1):32–42.
53. A. Gajjar, R. J. Packer, N. K. Foreman, *et al.*, "Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: central nervous system tumors," *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(6):1022-26.
54. J. G. Gurney, N. S. Kadan-Lottick, R. J. Packer, *et al.*, "Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain

- tumors: Childhood Cancer Survivor Study,” *Cancer*. 2003;97(3):663-73.
55. W. Chemaitilly and C. A. Sklar, “Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers”, *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(3):141-59.
 56. M. M. Hudson, D. A. Mulrooney, D. C. Bowers, *et al.*, “High-Risk Populations Identified in Childhood Cancer Survivor Study Investigations: Implications for Risk-Based Surveillance,” *J Clin Oncol*. 2009;27: 2405-14, 2009.
 57. A. P. Panandiker, H. Ning, A. Likhacheva, *et al.*, “Craniospinal irradiation with spinal IMRT to improve target homogeneity,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(5):1402-09.
 58. N. Fukunaga-Johnson, H. M. Sandler, R. Marsh, and M. K. Martel, “The use of 3D conformal radiotherapy (3D CRT) to spare the cochlea in patients with medulloblastoma,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41(1):77-82.
 59. S. C. Clement, R. A. Schoot, O. Slater, *et al.*, “Endocrine disorders among long-term survivors of childhood head and neck rhabdomyosarcoma,” *Eur J Cancer*. 2016;54:1-10.
 60. S. Mostoufi-Moab, K. Seidel, W. M. Leisenring, *et al.*, “Endocrine Abnormalities in Aging Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study,” *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3240-47.
 61. C. Mauz-Körholz, M. L. Metzger, K. M. Kelly, *et al.*, “Pediatric Hodgkin Lymphoma,” *J Clin Oncol*. 2015;33(27):2975-85.
 62. S. Shalitin, E. Laur, Y. Lebenthal, *et al.*, “Endocrine complications and components of the metabolic syndrome in survivors of childhood malignant non-brain solid tumors,” *Hormone research in paediatrics*. 2014;81(1):32-42.
 63. C. A. Sklar, L. L. Robison, M. E. Nesbit, *et al.*, “Effects of radiation on testicular function in long-term survivors of childhood acute

- lymphoblastic leukemia: a report from the Children Cancer Study Group," *J Clin Oncol*. 1981;8(12):1981-87.
64. P. C. Adamson, "Improving the outcome for children with cancer: Development of targeted new agents," *CA Cancer J Clin*. 2015; 65(3): 212-20.
 65. S. C. J. Yeung, A. C. Chiu, R. Vassilopoulou-Sellin, and R. F. Gagel, "The endocrine effects of nonhormonal antineoplastic therapy," *Endocr Rev*. 1998;19(2):144-72.
 66. M. L. de Bruin, J. Huisbrink, M. Hauptmann, *et al.*, "Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma," *Blood*. 2008;111(1):101-108.
 67. C. L. Sisk and D. L. Foster, "The neural basis of puberty and adolescence," *Nat Neurosci*. 2004;7(10):1040-47.
 68. W. A. Marshall and J. M. Tanner, "Variations in the pattern of pubertal changes in boys," *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23.
 69. W. A. Marshall and J. M. Tanner, "Variations in pattern of pubertal changes in girls," *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303.
 70. M. T. Dattani and C. G. D. (Charles G. D. Brook) "Brook's clinical pediatric endocrinology". 7th edition, London; 2020
 71. S. F. Witchel and A. K. Topaloglu, "Puberty: Gonadarche and Adrenarche," in *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management: Eighth Edition*, 2019.
 72. M. R. Palmert, L. Dunkel, and S. F. Witchel, "Puberty and its disorders in the male," in *Pediatric Endocrinology. Fourth Edition*, 2014.
 73. O. Neyzi, H. Alp, and A. Orhon, "Sexual maturation in Turkish girls", *Ann Hum Biol*. 1975;2(1):49-59.
 74. J. D. Wilson, D. W. Foster, H. M. Kronenberg, and P. R. Larsen, *Williams textbook of endocrinology.*, 9th ed. Philadelphia: Saunders; 1998.
 75. L. Aksglaede, L. W. Olsen, T. I. A. Sørensen, and A. Juul, "Forty years trends in timing of pubertal growth spurt in 157,000 Danish school children," *PLoS One*. 2008;3(7):e2728.

76. M. M. Grumbach, "The neuroendocrinology of human puberty revisited," *Horm Res.* 2002;57(2):2-14.
77. D. Zivkovic and F. Hadziselimovic, "Development of Sertoli cells during mini-puberty in normal and cryptorchid testes," *Urol Int.* 2009;82(1):89-91.
78. A. S. Parent, G. Teilmann, A. Juul, *et al.*, "The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration," *Endocr Rev.* 2003;24(5):668-93.
79. M. R. Palmert and J. N. Hirschhorn, "Genetic approaches to stature, pubertal timing, and other complex traits," *Mol Genet Metab.* 2003;80(1-2):1-10.
80. B. A. Kaminski and M. R. Palmert, "Genetic control of pubertal timing," *Curr Opin Pediatr.* 2008;20(4):458-64.
81. M. Tena-Sempere, "Kisspeptin signaling in the brain: recent developments and future challenges," *Mol Cell Endocrinol.* 2010;314(2):164-69.
82. T. M. Plant, "Neuroendocrine control of the onset of puberty," *Front Neuroendocrinol.* 2015;38:73-88.
83. N. P. di Giorgio, S. J. Semaan, J. Kim, *et al.*, "Impaired GABAB receptor signaling dramatically up-regulates Kiss1 expression selectively in nonhypothalamic brain regions of adult but not prepubertal mice," *Endocrinology.* 2013;155(3):1033-44.
84. "Normal puberty - UpToDate." <https://www.uptodate.com>. 13 Ocak 2022 tarihinde erişilmiştir.
85. T. D. Nebesio and E. A. Eugster, "Current concepts in normal and abnormal puberty," *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2007;37(2):50-72.
86. P. A. Lee and C. P. Houk, "Puberty and its disorders," in *Pediatric Endocrinology: Fifth Edition*, 2013.
87. C. A. Sklar, S. L. Kaplan, and M. M. Grumbach, "Evidence for dissociation between adrenarche and gonadarche: Studies in patients

- with idiopathic precocious puberty, gonadal dysgenesis, isolated gonadotropin deficiency, and constitutionally delayed growth and adolescence,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1980;51(3):548.
88. M. R. Palmert, D. L. Hayden, M. J. Mansfield, *et al.*, “The longitudinal study of adrenal maturation during gonadal suppression: evidence that adrenarche is a gradual process,” *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4536-42.
 89. J. P. Adelman, A. J. Mason, J. S. Hayflick, and P. H. Seeburg, “Isolation of the gene and hypothalamic cDNA for the common precursor of gonadotropin-releasing hormone and prolactin release-inhibiting factor in human and rat,” *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(1):179-83.
 90. E. Hazum and P. M. Conn, “Molecular mechanism of gonadotropin releasing hormone (GnRH) action. I. The GnRH receptor,” *Endocr Rev*. 1988;9(4):379-386.
 91. S. R. Ojeda, A. Lomniczi, C. Mastronardi, *et al.*, “Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach,” *Endocrinology*. 2006;147(3):1166-74.
 92. N. A. Bridges, D. R. Matthews, P. C. Hindmarsh, and C. G. D. Brook, “Changes in gonadotrophin secretion during childhood and puberty,” *J Endocrinol*. 1994;141(1):169-76.
 93. D. B. Lubahn, D. R. Joseph, M. Sar, *et al.*, “The human androgen receptor: complementary deoxyribonucleic acid cloning, sequence analysis and gene expression in prostate,” *Mol Endocrinol*. 1988;2(12):1265-75.
 94. J. D. Veldhuis, S. M. Pincus, R. Mitamura, *et al.*, “Developmentally delimited emergence of more orderly luteinizing hormone and testosterone secretion during late prepuberty in boys,” *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):80-89.

95. W. R. Huckle and P. M. Conn, "Molecular mechanism of gonadotropin releasing hormone action. II. The effector system," *Endocr Rev.* 1988;9(4):387-95.
96. E. O. Reiter, H. E. Kulin, and S. M. Hamwood, "The absence of positive feedback between estrogen and luteinizing hormone in sexually immature girls," *Pediatr Res.* 1974;8(8):740-45.
97. "Williams Textbook of Endocrinology," *Williams Textbook of Endocrinology*. Thirteen Edition. 2016.
98. M. Filicori, J. P. Butler, and W. F. Crowley, "Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion," *J Clin Invest.* 1984;73(6):1638-47.
99. M. S. Mahendroo, C. R. Mendelson, and E. R. Simpson, "Tissue-specific and hormonally controlled alternative promoters regulate aromatase cytochrome P450 gene expression in human adipose tissue.," *Journal of Biological Chemistry.* 1993;268(26):19463-70.
100. A.-M. Andersson, J. Toppari, A.-M. Haavisto, *et al.*, "Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men," *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;83(2):675-81.
101. M. E. Herman-Giddens, E. J. Slora, R. C. Wasserman, *et al.*, "Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: A study from the pediatric research in office settings network," *Pediatrics.* 1997;99(4):505-12.
102. A. S. Parent, G. Teilmann, A. Juul, *et al.*, "The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration," *Endocr Rev.* 2003;24(5):668-93.
103. B. Ersoy, C. Balkan, T. Gunay, A. Onag, and A. Egemen, "Effects of different socioeconomic conditions on menarche in Turkish female students," *Early Human Development.* 2004;76(2):115-25.
104. D. Mul, A. M. Fredriks, S. van Buuren, *et al.*, "Pubertal development in The Netherlands 1965-1997," *Pediatr Res.* 2001;50(4):479-86.

105. R. Bundak, F. Darendeliler, H. Günöz, *et al.*, "Puberty and pubertal growth in healthy Turkish girls: no evidence for secular trend.," *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2008;1(1):8-14.
106. S. Semiz, F. Kurt, D. T. Kurt, M. Zencir, and Ö. Sevinç, "Pubertal development of Turkish children," *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2008;21(10):951-61.
107. Z. Atay, S. Turan, T. Guran, A. Furman, and A. Bereket, "Puberty and influencing factors in schoolgirls living in Istanbul: end of the secular trend?" *Pediatrics.* 2011;128(1):40-45.
108. D. M. Sloboda, R. Hart, D. A. Doherty, C. E. Pennell, and M. Hickey, "Age at menarche: Influences of prenatal and postnatal growth," *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):46-50.
109. L. A. Proos, Y. Hofvander, and T. Tuvemo, "Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden. I. Menarcheal age," *Acta Paediatr Scand.* 1991;80(8-9):852-58.
110. R. S. Sutherland, B. A. Kogan, L. S. Baskin, *et al.*, "The effect of prepubertal androgen exposure on adult penile length," *J Urol.* 1996;156(2):783-787.
111. K. K. Ong, D. Bann, A. K. Wills, *et al.*, "Timing of voice breaking in males associated with growth and weight gain across the life course," *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2844-52.
112. J.-C. Carel and J. Léger, "Clinical practice. Precocious puberty," *N Engl J Med.* 2008;358(22):2366–77.
113. M. Berberoğlu, "Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management," *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(4):164-74.
114. R. L. Rosenfield, D. W. Cooke, and S. Radovick, "Puberty and its disorders in the female," in *Pediatric Endocrinology: Fourth Edition*, 2014.
115. A. Alikasifoglu, D. Vuralli, E. N. Gonc, A. Ozon, and N. Kandemir, "Changing Etiological Trends in Male Precocious Puberty: Evaluation

- of 100 Cases with Central Precocious Puberty over the Last Decade,” *Hormone research in paediatrics*. 2015;83(5):340-44.
116. L. P. Valadares, C. G. Meireles, I. P. de Toledo, *et al.*, “MKRN3 Mutations in Central Precocious Puberty: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *J Endocr Soc*. 2019;3(5):979-95.
 117. E. Simsek, M. Demiral, S. Ceylaner, and B. Klrel, “Two Frameshift Mutations in MKRN3 in Turkish Patients with Familial Central Precocious Puberty,” *Hormone research in paediatrics*. 2017;87(6):405-11.
 118. Z. Aycan, Ş. Savaş-Erdeve, S. Çetinkaya, *et al.*, “Investigation of MKRN3 Mutation in Patients with Familial Central Precocious Puberty,” *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(3):223-29.
 119. E. A. Eugster, “Peripheral precocious puberty: causes and current management,” *Horm Res*. 2009;71(1):64-67.
 120. D. M. Styne and M. M. Grumbach, “Physiology and Disorders of Puberty,” In: Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky(eds). *Williams Textbook of Endocrinology*.14th edition. 2016.1023-1164.
 121. C. Volta, S. Bernasconi, M. Cisternino, *et al.*, “Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls,” *J Endocrinol Invest*. 1988;21(3):180-83.
 122. A. Khokhar and A. Mojica, “Premature Thelarche,” *Pediatr Ann*. 2018;47(1):12-15.
 123. C. A. Sáenz de Rodriguez, A. M. Bongiovanni, and L. C. de Borrego, “An epidemic of precocious development in Puerto Rican children,” *J Pediatr*. 1985;107(3):393-96.
 124. D. v. Henley, N. Lipson, K. S. Korach, and C. A. Bloch, “Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils,” *N Engl J Med*. 2007;356(5):479-85.
 125. D. v. Henley and K. S. Korach, “Physiological effects and mechanisms of action of endocrine disrupting chemicals that alter estrogen signaling,” *Hormones (Athens)*. 2002;9(3):191-205.

126. F. Paris, L. Gaspari, N. Servant, P. Philibert, and C. Sultan, "Increased serum estrogenic bioactivity in girls with premature thelarche: a marker of environmental pollutant exposure?", *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(8):788-92.
127. M. E. Sømmod, E. T. Vestergaard, K. Kristensen, and N. H. Birkebæk, "Increasing incidence of premature thelarche in the Central Region of Denmark - Challenges in differentiating girls less than 7 years of age with premature thelarche from girls with precocious puberty in real-life practice," *Int J Pediatr Endocrinol.* 2016;2016:4.
128. P. Utriainen, S. Laakso, J. Liimatta, J. Jääskeläinen, and R. Voutilainen, "Premature adrenarche--a common condition with variable presentation," *Hormone research in paediatrics.* 2015;84(4):221-31.
129. R. Voutilainen and J. Jääskeläinen, "Premature adrenarche: Etiology, clinical findings, and consequences," *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2015;145:226-36.
130. R. L. Rosenfield, "Normal and almost normal precocious variations in pubertal development premature pubarche and premature thelarche revisited," in *Hormone Research.* 1994;41(2):7-13.
131. A. Vottero, M. Capelletti, S. Giuliadori, *et al.*, "Decreased androgen receptor gene methylation in premature pubarche: A novel pathogenetic mechanism?," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2006;91(3):968-72.
132. P. R. Evans, "Transient Sexual Precocity In Girls," *The Lancet.* 1954;263(6812):599-601.
133. A. A. Nella, P. B. Kaplowitz, M. S. Ramnitz, and R. Nandagopal, "Benign vaginal bleeding in 24 prepubertal patients: Clinical, biochemical and imaging features," *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2014;27(9-10):821-25.
134. S. Ejaz, A. Lane, and T. Wilson, "Outcome of isolated premature menarche: A retrospective and follow-up study," *Hormone Research in Paediatrics.* 2015;84(4):217-22.
135. P. B. Kaplowitz, "Delayed puberty," *Pediatr Rev.* 2010;31(5):189-95.

136. M. R. Palmert and L. Dunkel, "Clinical practice. Delayed puberty," *N Engl J Med*. 2012;366(5):443-53.
137. Z. K. Z. Gajdos, K. D. Henderson, J. N. Hirschhorn, and M. R. Palmert, "Genetic determinants of pubertal timing in the general population," *Mol Cell Endocrinol*. 2010;324(1-2):21-29.
138. I. L. Sedlmeyer, M. R. Palmert, and C. N. S. Hospital, "Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center," *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1613-20.
139. U. Boehm, P. M. Bouloux, M. T. Dattani, *et al.*, "Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment," *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11(9):547-64.
140. J. M. Tanner, "Trend towards earlier menarche in London, Oslo, Copenhagen, the Netherlands and Hungary," *Nature*. 1973;243(5402):95-96.
141. L. D. Kotan, C. Cooper, Ş. Darcan, *et al.*, "Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism caused by inactivating mutations in SRA1," *JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2016;8(2):125-34.
142. S. R. Howard and L. Dunkel, "Management of hypogonadism from birth to adolescence," *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;32(4):355-372.
143. W. H. B. Wallace, R. A. Anderson, and D. S. Irvine, "Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered?," *Lancet Oncol*. 2005;6(4):209-18.
144. A. D. Leiper, D. B. Grant, and J. M. Chessells, "Gonadal function after testicular radiation for acute lymphoblastic leukaemia," *Arch Dis Child*. 1986;61(1):53-56.
145. S. M. Shalet, A. Tsatsoulis, E. Whitehead, and G. Read, "Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age," *J Endocrinol*. 1989;120(1):161-65.

146. H. S. Nicholson and J. Byrne, "Fertility and pregnancy after treatment for cancer during childhood or adolescence," *Cancer*. 1993;71(10):3392-399.
147. S. Viviani, A. Santoro, G. Ragni, *et al.*, "Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD," *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1985;21(5):601-605.
148. W. H. B. Wallace, S. M. Shalet, M. Lendon, And P. H. Morris-Jones, "Male fertility in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia," *Int J Androl*. 1991;14(5):312-19.
149. M. Lendon, I. M. Hann, M. K. Palmer, S. M. Shalet, and P. H. Morris Jones, "Testicular histology after combination chemotherapy in childhood for acute lymphoblastic leukaemia," *Lancet*. 1978;2(8087):439-41.
150. W. H. B. Wallace, S. M. Shalet, L. J. Tetlow, and P. H. Morris-Jones, "Ovarian function following the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia," *Med Pediatr Oncol*. 1993;21(5):333-39.
151. Darandeliler F, Aycan Z, Özen S, and Eren E (eds)., *Çocuk endokrinolojisi ve diyabet*, 2nd ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri, 2021.
152. K. Oktay and M. Sönmezer, "Chemotherapy and amenorrhea: Risks and treatment options," *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2008;20(4):408-15.
153. G. Bedoschi, P. A. Navarro, and K. Oktay, "Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact," *Future Oncol*. 2016; 12(20):2333-44.
154. J. Y. Yoon, H. J. Park, H. Y. Ju, *et al.*, "Gonadal and sexual dysfunction in childhood cancer survivors," *Cancer Research and Treatment*. 2017;49(4):1057-64.
155. T. T. Sy Ortin, C. A. Shostak, and S. S. Donaldson, "Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: the Stanford experience," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19(4):873-880.

156. W. H. B. Wallace, S. M. Shalet, J. H. Hendry, P. H. Morris-Jones, and H. R. Gattamaneni, "Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte," *Br J Radiol.* 1989;62(743):995-98.
157. W. H. B. Wallace, S. M. Shalet, E. C. Crowne, P. H. Morris-Jones, and H. R. Gattamaneni, "Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: natural history and prognosis," *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1989;1(2):75-79.
158. E. Thibaud, M. Ramirez, R. Brauner, *et al.*, "Preservation of ovarian function by ovarian transposition performed before pelvic irradiation during childhood," *J Pediatr.* 1992;121(6):880-84.
159. S. J. Horning, R. T. Hoppe, H. S. Kaplan, and S. A. Rosenberg, "Female reproductive potential after treatment for Hodgkin's disease," *N Engl J Med.* 1981;304(23):1377-82.
160. M. D. Damewood and L. B. Grochow, "Prospects for fertility after chemotherapy or radiation for neoplastic disease," *Fertil Steril.* 1986;45(4):443-59.
161. B. Yu, R. Fritz, M. Vega, and M. Merino, "Dissociation of Pubertal Development Abnormality and Gonadal Dysfunction in Childhood Cancer Survivors," *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology.* 2020;9(4):490-95.
162. N. A. Bridges, J. A. Christopher, P. C. Hindmarsh, and C. G. D. Brook, "Sexual precocity: sex incidence and aetiology," *Arch Dis Child.* 1994;70(2):116-18.
163. C. Trivin, A. C. Couto-Silva, C. Sainte-Rose, *et al.*, "Presentation and evolution of organic central precocious puberty according to the type of CNS lesion," *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(2):239-45.
164. S. E. Oberfield, D. Soranno, A. Nirenberg, *et al.*, "Age at onset of puberty following high-dose central nervous system radiation therapy," *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150(6):589-92.
165. A. L. Ogilvy-Stuart, P. E. Clayton, and S. M. Shalet, "Cranial irradiation and early puberty," *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(6):1282-86.

166. L. de Vries, L. Lazar, and M. Phillip, "Craniopharyngioma: presentation and endocrine sequelae in 36 children," *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16(5):703-10.
167. E. M. Noorda, R. Somers, F. E. van Leeuwen, T. Vulsma, and H. Behrendt, "Adult height and age at menarche in childhood cancer survivors," *European Journal of Cancer.* 2001;37(5):605-12.
168. S. L. Knijnenburg, S. Raemaekers, H. van den berg, *et al.*, "Final height in survivors of childhood cancer compared with height standard deviation scores at diagnosis," *Annals of Oncology.* 2013;24(4):1119-26.
169. J. G. Gurney, K. K. Ness, M. Stovall, *et al.*, "Final Height and Body Mass Index among Adult Survivors of Childhood Brain Cancer: Childhood Cancer Survivor Study," *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4731-39.
170. V. Papadakis, C. Tan, G. Heller, and C. Sklar, "Growth and final height after treatment for childhood Hodgkin disease," *J Pediatr Hematol Oncol.* 1996;18(3):272-76.
171. J. G. Gurney, K. K. Ness, M. Stovall, *et al.*, "Final height and body mass index among adult survivors of childhood brain cancer: childhood cancer survivor study," *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4731-39.
172. H. K. Gleeson, R. Stoeter, A. L. Ogilvy-Stuart, *et al.*, "Improvements in final height over 25 years in growth hormone (GH)-deficient childhood survivors of brain tumors receiving GH replacement," *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3682-89.
173. P. M. Crofton, S. F. Ahmed, J. C. Wade, *et al.*, "Effects of intensive chemotherapy on bone and collagen turnover and the growth hormone axis in children with acute lymphoblastic leukemia," *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3121-29.
174. C. A. Sklar, A. C. Mertens, P. Mitby, *et al.*, "Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study," *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3136-41.

175. L. Hovi, U. M. Saarinen-Pihkala, K. Vettenranta, M. Lipsanen, and P. Tapanainen, "Growth in children with poor-risk neuroblastoma after regimens with or without total body irradiation in preparation for autologous bone marrow transplantation," *Bone Marrow Transplant.* 1999;24(10):1131-36.
176. C. A. Alter, P. S. Thornton, S. M. Willi, N. Bunin, and T. Moshang, "Growth in children after bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia as compared to acute lymphocytic leukemia," *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996;9(1):51-57.
177. E. A. Livesey, P. C. Hindmarsh, C. G. D. Brook, *et al.*, "Endocrine disorders following treatment of childhood brain tumours," *British Journal of Cancer.* 1990;61(4):622-25.
178. S. J. Laughton, T. E. Merchant, C. A. Sklar, *et al.*, "Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after risk-adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and high-dose chemotherapy with stem-cell rescue on the SJMB-96 trial," *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1112-18.
179. P. E. Clayton and S. M. Shalet, "Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency," *J Pediatr.* 1991;118(2):226-28.
180. G. Costin, "Effects of low-dose cranial radiation on growth hormone secretory dynamics and hypothalamic-pituitary function," *Am J Dis Child.* 1988;142(8):847-52.
181. A. L. Ogilvy-Stuart, W. H. B. Wallace, and S. M. Shalet, "Radiation and neuroregulatory control of growth hormone secretion," *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(2):163-68.
182. B. M. D. Brennan, A. Rahim, E. M. Mackie, O. B. Eden, and S. M. Shalet, "Growth hormone status in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia in childhood," *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48(6):777-83.

183. A. L. Ogilvy-Stuart and S. M. Shalet, "Growth and puberty after growth hormone treatment after irradiation for brain tumours," *Arch Dis Child*. 1995;73(2):141-46.
184. C. A. Sklar and L. S. Constine, "Chronic neuroendocrinological sequelae of radiation therapy," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.1995;31(5):1113-21.
185. M. Schmiegelow, U. Feldt-Rasmussen, A. K. Rasmussen, H. S. Poulsen, and J. Müller, "A population-based study of thyroid function after radiotherapy and chemotherapy for a childhood brain tumor," *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;88(1):136-40.
186. C. A. Sklar, "Growth And Neuroendocrine Dysfunction Following Therapy For Childhood Cancer," *Pediatric Clinics of North America*. 1997;44(2):489-503.
187. A. C. S. Hokken-Koelega, J. W. D. van Doorn, K. Hählen, *et al.*, "Long-term effects of treatment for acute lymphoblastic leukemia with and without cranial irradiation on growth and puberty: a comparative study," *Pediatr Res*. 1993;33(6):577-82.
188. I. M. van der Sluis, S. M. P. F. de Muinck Keizer-Schrama, M. M. van den Heuvel-Eibrink, and A. Koltan, "Bone mineral density in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) during and after treatment (multiple letters) [5]," *Pediatric Blood and Cancer*. 2004;43(2):182-83.
189. A. J. Murphy, M. White, S. A. Elliott, *et al.*, "Body composition of children with cancer during treatment and in survivorship," *Am J Clin Nutr*. 2015;102(4):891-96.
190. L. R. Meacham, J. G. Gurney, A. C. Mertens, *et al.*, "Body mass index in long-term adult survivors of childhood cancer: a report of the Childhood Cancer Survivor Study," *Cancer*.2005;103(8):1730-39.
191. A. Brinksma, G. Huizinga, E. Sulkers, *et al.*, "Malnutrition in childhood cancer patients: a review on its prevalence and possible causes," *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;83(2):249-75.

192. E. Co-Reyes, R. Li, W. Huh, and J. Chandra, "Malnutrition and obesity in pediatric oncology patients: Causes, consequences, and interventions," *Pediatric Blood & Cancer*. 2012;59(7):1160-67.
193. P. C. Rogers, L. R. Meacham, K. C. Oeffinger, D. W. Henry, and B. J. Lange, "Obesity in pediatric oncology," *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(7):881-91.
194. P. M. Janiszewski, K. C. Oeffinger, T. S. Church, *et al.*, "Abdominal obesity, liver fat, and muscle composition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia," *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3816-21.
195. L. Diller, E. J. Chow, J. G. Gurney, *et al.*, "Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings," *J Clin Oncol*. 2009;27(14):2339-55.
196. C. A. J. Brouwer, J. A. Gietema, W. A. Kamps, E. G. E. de Vries, and A. Postma, "Changes in body composition after childhood cancer treatment: impact on future health status--a review," *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;63(1):32-46.
197. K. E. Hoffman, J. Derdak, D. Bernstein, *et al.*, "Metabolic syndrome traits in long-term survivors of pediatric sarcoma," *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(2):341-46.
198. K. C. Oeffinger, P. C. Nathan, and L. C. M. Kremer, "Challenges after curative treatment for childhood cancer and long-term follow up of survivors," *Pediatr Clin North Am*. 2008;55(1):251-73.
199. T. A. Florin, G. E. Fryer, T. Miyoshi, *et al.*, "Physical inactivity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study," *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(7):1356-63.
200. A. L. Ogilvy-Stuart, S. M. Shalet, and H. R. Gattamaneni, "Thyroid function after treatment of brain tumors in children," *J Pediatr*. 1991;119(5):733-37.
201. "Thyroid Dysfunction as a Late Effect in Survivors of Pediatric Medulloblastoma/Primitive Neuroectodermal Tumors A Comparison of

- Hyperfractionated versus Conventional Radiotherapy”, *Cancer*. 1997;80(4):798-804.
202. S. M. Shalet, J. D. Rosenstock, C. G. Beardwell, D. Pearson, and P. H. Morris Jones, “Thyroid dysfunction following external irradiation to the neck for Hodgkin’s disease in childhood,” *Clin Radiol*. 1977;28(5):511-55.
203. M. Demirkaya, B. Sevinir, H. Sağlam, L. Özkan, and O. Akaci, “Thyroid functions in long-term survivors of pediatric hodgkin’s lymphoma treated with chemotherapy and radiotherapy,” *JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2011;3(2):89-94.
204. H. M. van Santen, T. Vulsma, M. G. Dijkgraaf, *et al.*, “No damaging effect of chemotherapy in addition to radiotherapy on the thyroid axis in young adult survivors of childhood cancer,” *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3657-63.
205. D. A. Fein, A. L. Hanlon, B. W. Corn, W. J. Curran, and L. R. Coia, “The influence of lymphangiography on the development of hypothyroidism in patients irradiated for Hodgkin’s disease,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36(1):13-18.
206. C. Sklar, J. Whitton, A. Mertens, *et al.*, “Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin’s disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study,” *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3227-32.
207. K. Nishiyama, E. Tanaka, Y. Tarui, K. Miyauchi, and K. Okagawa, “A prospective analysis of subacute thyroid dysfunction after neck irradiation,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34(2):439-44..
208. S. C. J. Yeung, A. C. Chiu, R. Vassilopoulou-Sellin, and R. F. Gagel, “The endocrine effects of nonhormonal antineoplastic therapy,” *Endocr Rev*. 1998;19(2):144-72.
209. N. S. A. Stuart, C. M. Woodroffe, R. Grundy, and M. H. Cullen, “Long-term toxicity of chemotherapy for testicular cancer--the cost of cure,” *Br J Cancer*. 1990;61(3):479-84.

210. E. A. Livesey and C. G. D. Brook, "Thyroid dysfunction after radiotherapy and chemotherapy of brain tumours," *Arch Dis Child*. 1989;64(4):593-95.
211. A. C. Paulino, "Hypothyroidism in children with medulloblastoma: a comparison of 3600 and 2340 cGy craniospinal radiotherapy," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(3):543-47.
212. S. R. Rose, "Cranial irradiation and central hypothyroidism," *Trends Endocrinol Metab*. 2001;12(3):97-104.
213. S. R. Rose, R. H. Lustig, P. Pitukcheewanont, *et al.*, "Diagnosis of Hidden Central Hypothyroidism in Survivors of Childhood Cancer 1," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(12):4472-79.
214. C. Sklar, J. Whitton, A. Mertens, *et al.*, "Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study," *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3227-32.
215. K. H. Darzy and S. M. Shalet, "Hypopituitarism as a consequence of brain tumours and radiotherapy," *Pituitary*. 2005;8(3-4):203-11.

EKLER

EK-1: KISALTMALAR

SEER: Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Kanser Enstitü 'sünün kanser istatistikleri için sürveyans, epidemiyoloji ve son sonuçlar adlı bir çalışmasıdır.

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

TPHD: Türk Pediatrik Hematoloji Derneği

TPOG: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

SSS: Santral sinir sistemi

HL: Hodgkin lenfoma

HDL/ NHL: Hodgkin dışı lenfoma

CHARGE: Koloboma, kalp defekti, koanal atrezi, büyüme ve gelişme geriliği, genital hipoplazi, kulak anomalileri veya sağırılık, ekstremitte anomalilerinde oluşan bir sendrom.

AIDS: İnsan immün yetmezlik sendromu

KT: Kemoterapi

RT: Radyoterapi

Gy: Gray, Radyoterapide absorbe edilen radyasyon birimi (1 Gy, 1 kg dokuda absorblanan 1 joule'lük enerji miktarıdır.)

SDS: Standart deviasyon skoru

VKİ: Vücut kitle indeksi

GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

LHRH: Lüteinize edici hormon salgılatıcı hormon

PRL: Prolaktin

GH: Büyüme hormonu

FSH: Folikül stimüle edici hormon

LH: Lüteinize edici hormon
TSH: Tiroid stimule edici hormon
ACTH: Adrenokortikotropik hormon
HCG: İnsan koryonik gonadotropin
AMH: Anti müllerian hormon
IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
ST4: Tiroksin
E2: Östradiol
DHT: Dihidrotestosteron
DHEA: Dehidroepiandrosteron
DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat
SHBG: Seks hormon bağlayıcı globülin
MKRN3: Makorin yüzük parmağı proteini 3 geni
KISS1: Kisseptin 1 geni
KISSR: Kisseptin reseptör geni
GNAS: Guanin nükleotid bağlayıcı protein, alfa uyarıcı geni
CYP11B1: Sitokrom P450 ailesi 11 alt ailesi B üyesi 1 geni
DNA: Deoksiribonükleik asit
GABA: Gama aminobütirik asit
CMIA: Kemilüminesan mikropartikül immünolojik test
L: Litre
mU: Miliünite
ng: Nanogram
IU: İnternasyonal Ünite
pg: Pikogram
cm: Santimetre
kg: Kilogram
Ort: Ortalama
ark: Arkadaşları

EK-2: ŞEKİL DİZİNİ

Şekil-1: Tanner-Marshall Pubertal evreleme sistemi, meme gelişimi standartları.....	31
Şekil-2: Tanner-Marshall Pubertal evreleme sistemi, pubik kıllanma gelişimi standartları.....	31
Şekil-3: Prader Orşidometresi.....	32
Şekil-4: Vaka grubunda tanı gruplarına göre daŐılımı.....	53
Şekil-5: Vaka grubunda hipotiroidi nedenleri.....	67
Şekil-6: Vaka grubunda hipofizer yetmezlik nedenleri.....	69
Şekil-7: Vaka ve kontrol grubunun ilk muayenede Tanner evrelerine göre daŐılımı.....	70
Şekil-8: Vaka ve kontrol grubunun ikinci muayenede Tanner evrelerine göre daŐılımı.....	71

EK-3: TABLO DİZİNİ

Tablo-1: Türkiye İstatistik Kurumunun verilerine göre 2019 yılında 0-14 yaş grubu arasında çocuk ölüm sayısı ve oranları.....	4
Tablo-2: TPOG/TPHD pediatrik kanser kayıtlarına göre kanserlerin sıklığı 2009-2018.....	4
Tablo-3: Geç etkiler için risk grupları.....	7
Tablo-4: En sık gözlenen geç yan etkiler.....	9
Tablo-5: Kemoterapi ilaçların sınıflandırılması.....	19
Tablo-6: Tanner-Marshall pubertal evreleme sistemi, Kız.....	30
Tablo-7: Tanner-Marshall pubertal evreleme sistemi, Erkek.....	33
Tablo-8: Gonadotoksik tedavi ajanları ve kullanıldıkları maligniteler.....	42
Tablo-9: Pubertal dönemde FSH değer aralıkları.....	47
Tablo-10: LH normal değer aralıkları.....	47
Tablo-11: Pubertal dönemde LH değer aralıkları.....	48
Tablo-12: Pubertal dönemde kızlarda östradiol normal değer aralıkları.....	48
Tablo-13: Pubertal dönemde erkeklerde testosteron normal değer aralıkları.....	49
Tablo-14: Pubertal dönemde IGF-1 normal değer aralıkları.....	49
Tablo-15: Pubertal dönemde Prolaktin normal değer aralıkları.....	50
Tablo-16: Vaka ve kontrol grubundakileri olguların sayısı ve cinsiyet dağılımı.....	51
Tablo-17: Vaka ve kontrol grubu ortalama yaş değerleri karşılaştırılması.....	51
Tablo-18: Vaka grubunda tanı yaşı ve remisyonda geçen sürenin ortalaması	52
Tablo-19: Vaka grubunda tedavi alanların sayısı ve oranları.....	53
Tablo-20: Vaka ile kontrol grubunun ortalama boy, boy SDS oranları karşılaştırılması.....	54
Tablo-21: Vaka grubunun tanı gruplarının ortalama boy, boy SDS oranları karşılaştırılması.....	55

Tablo-22: Boy kısalığı (BOY SDS<-2) olanların tanı gruplarına göre dağılımı.....	56
Tablo-23: Boy kısalığı (BOY SDS<-2) olanların kraniyal, spinal ve boyun RT alanların RT dozlarının karşılaştırılması.....	57
Tablo-24: Vaka ile kontrol grubunun ortalama vücut ağırlığı, VKİ, VKİ SDS oranları	58
Tablo-25: Vaka grubunun tanı gruplarının vücut ağırlığı, VKİ, VKİ SDS oranları.....	59
Tablo-26: Vaka ve kontrol grubunda obez ve malnütre olanların karşılaştırılması.....	59
Tablo-27: Vaka tanı gruplarında obez ve malnütre olanların karşılaştırılması.....	60
Tablo-28: Malnütre vakalarda mediasten, boyun ve kraniyal RT dozajlarının karşılaştırılması.	61
Tablo-29: Obez vakaları için Mediasten, boyun ve kraniyal RT dozajlarının karşılaştırılması	62
Tablo-30: Vaka tanı gruplarında muayene anındaki ortalama TSH, T4 ortalamaları.....	63
Tablo-31: Vaka tanı gruplarında hipotiroidi oranları.....	64
Tablo-32: SSS tümörleri ve Lenfoma tanı grubunda hipotiroidi tanısı anındaki ortalama TSH, T4 ortalamaları	64
Tablo-33: KT alanlar ve almayanlarda muayene anında bakılan TSH ve T4 değerlerinin karşılaştırılması	66
Tablo-34: Boyun RT, Kraniyal RT, Mediasten RT alanlarda ortalama RT cGy dozajlarının karşılaştırılması.....	66
Tablo-35: Hipofize yetmezlikli vakaların ortalama GH, IGF-1, FSH, LH, Prolaktin, ACTH, Testosteron, Östradiol değerleri.....	68
Tablo-36: Gonadal yetmezlik olan vakalarda ortalama FSH, LH ve östradiol değerleri.....	70
Tablo-37: Vaka ve kontrol grubunda, testis volümü ve ortalama menarş yaşı.....	71

Tablo-38: Vaka ve kontrol grubunun ilk muayenelerinde telarş evrelerine göre incelenmesi.....	72
Tablo-39: Vaka ve kontrol grubunun ikinci muayenelerinde telarş evrelerine göre incelenmesi.....	72
Tablo-40: Abdomen RT alanlar ve kontrol grup göre ortalama menarş yaşı.....	73
Tablo-41: Abdomen RT alanların kontrol grubuna göre ilk muayenede telarş evrelerine göre dağılımı.....	73

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlama, yürütme ve değerlendirme safhalarında değerli katkılarını, bilgi ve deneyimlerini ve sabırlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Betül Berrin Sevinir ve Prof. Dr. Erdal Eren'e, her zaman iyi insan olmadan iyi doktor olunamayacağını vurgulayan ve çalışma disiplinini örnek aldığım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nilgün Köksal'a, asistanlığım süresince manevi desteğini hep hissettiğim, eğitim sürecimde emeği geçen tüm değerli hocalarıma, değerli uzman ağabey ve ablalarım, birlikte zorlu zamanlar geçirdiğim tüm asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımda en büyük yere sahip olan, her zorlukta bana destek olan, sevgisini her zaman yüreğimde hissettiğim eşim Ferihan Aydoğdu'ya sevgilerimi sunarım. Bu günlere gelmemde büyük emekleri olan aileme teşekkür eder, sonsuz saygılar sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

31/10/91 tarihinde Van'ın Erciş ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Hatay'da Mehmet Akif Ersoy İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi Kahramanmaraş İMKB Süleyman Demirel Fen Lisesi'nde tamamladım. Lisans eğitimimi ise 2009-2016 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamladım. 2016 yılında mezun olduktan sonra devlet hizmet yükümlüsü olarak Hassa Toplum Sağlığı Merkezi'nde 11 ay çalıştıktan sonra Eylül 2016 Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasını kazandım. Ağustos 2017 tarihinden itibaren Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya devam etmekteyim.