



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

LÖSEMİ TEDAVİSİNDE KEMORADYOTERAPİNİN
ENDOKRİN KOMPLİKASYONLARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. H. MEHMET KEZER

KAYSERİ 2006



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

LÖSEMİ TEDAVİSİNDE KEMORADYOTERAPİNİN
ENDOKRİN KOMPLİKASYONLARI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. H. MEHMET KEZER

DANIŞMAN

Prof. Dr. TÜRKAN PATIROĞLU

KAYSERİ 2006

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Löseminin Tarihçesi.....	3
Akut Lösemiler	4
Akut Lenfoblastik Lösemi	8
Akut Miyeloblastik Lösemi.....	13
Ekstramedüller Lösemi.....	16
Lösemi Tedavisinde Komplikasyonlar.....	17
HASTALAR ve YÖNTEM.....	22
BULGULAR	25
TARTIŞMA	32
SONUÇLAR	36
KAYNAKLAR	39
EK TABLOLAR.....	48
TEZ ONAY SAYFASI.....	52

KISALTMALAR

ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut myeloblastik lösemi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BH	: Büyüme hormonu
BH-NSD	: Büyüme hormonu nörosekretuvar disfonksiyonu
FAB	: French-American-British
FSH	: Folikül Stimülan Hormon
İGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
İGFBP-3	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3
Kİ	: Kemik iliği
KT	: Kemoterapi
KRT	Kraniyal Radyoterpi
LH	: Lüteinizan Hormon
MP	: Myeloperoksidaz
OGGT	: Oral Glukoz Tolarerens Testi
PAS	: Periodik-asit-schiff
RT	: Radyoterapi
SB	: Sudan black
SPSS	: Sosyal bilimler için istatistik paket programı
SSS	: Santral sinir sistemi
sT ₃	: Serbest T ₃
sT ₄	: Serbest T ₄
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	: Tiroid stimülan hormon

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Akut Lösemilerin Ayırımında Kullanılan Morfolojik ve Sitokimyasal Özellikler.....	5
Tablo 2.	Akut Lösemilerde Sitogenetik Bulgular.....	8
Tablo 3.	FAB'a Göre ALL Sınıflaması	10
Tablo 4.	ALL'li Hastalarda Risk Faktörleri.....	12
Tablo 5.	FAB'a Göre AML Sınıflaması	14
Tablo 6.	Lösemi Tedavisinde Erken Komplikasyonlar.....	17
Tablo 7.	Vakaların Genel Özellikleri.....	26
Tablo 8	Vakaların Büyüme Durumu ve L-dopa Uyarı Testi Sonuçları	27
Tablo 9.	Vakaların Büyüme Hormonu Uyku Profili	28
Tablo 10.	Vakaların Cinsel Gelişimleri ve Hormon Düzeyleri.....	29
Tablo 11.	Vakaların Açlık Kan Şekeri ve OGTT Değerleri	31
Tablo 12.	Vakaların Tiroid Hormon Düzeyleri ve TRH Uyarım Testine TSH Cevapları.....	31
Tablo 13.	Lösemi Tedavisinde Kemoradyoterapinin Uzun Dönem Endokrin Etkileri	32

EK TABLOLAR

Ek Tablo 1 :	Vakaların Tanıları ve Tedavi Protokolleri	46
--------------	---	----

Ek Tablo 2 : Vakaların IGF1 ve IGFBP3 Değerleri	47
Ek Tablo 3: Vakaların Büyüme Hormonunu Uyku Profili.....	48
Ek Tablo 4:Vakaların Açlık Kan Şekeri ve OGTT sonuçları.....	49
Ek Tablo5:Vakalarda Görülen Endokrin Yan Etkiler.....	50
Ek Tablo6:Vakaların Tiroid Hormon Hüzeyleri ve TRH Uyarım Testine TSH Cevapları	51

ÖZET

Amaç: Lösemi tedavisindeki gelişmeler nedeni ile son 30 yılda prognoz belirgin şekilde iyileşmiştir. Yaşam süresinin uzaması tedavinin geç etkilerinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Bu durum kemoterapi ve radyoterapinin çocukların normal fizyolojik fonksiyonlarını ve büyümelerini koruyacak şekilde düzenlenmesi gerektiğini göstermiştir. Bu nedenlerle yapılan bu çalışmada kemoterapi ve kraniyal radyoterapinin uzun dönem endokrin komplikasyonları araştırıldı.

Yöntem: Çalışmaya, 1988-2000 yılları arasında Erciyes Üniversitesi, Pediatri Hematoloji/Onkoloji Bilim dalında lösemi tedavisi sırasında 1800-2400 cGy radyoterapi almış 21 hasta (17 erkek, 4 kız) dahil edildi. Olguların tümünde ağırlık, boy ölçümü ve kemik yaşı tayini yapıldı. Büyüme değerlendirilmesi için büyüme hormonu düzeyleri ve uyku profili çıkarıldı. Bütün hastalara L-dopa uyarı testi yapıldı. Olguların cinsel gelişmeleri tanner kriterlerine göre belirlendi. FSH, LH testesteron, östradiol düzeyleri bakıldı. Glikoz metabolizmasını değerlendirmek için açlık kan şekeri ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. Ayrıca olguların tiroid fonksiyonları serbest T₃, T₄, TSH, tiroglobulin düzeylerine bakılarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 15.7 ± 7.3 yıl olup, 11.6-24.2 yıl arasında değişmekte idi. Yirmi bir hastanın 16 (% 76.4) sında en az bir endokrin bozukluk saptandı. Yedi (% 33.3) olgunun boyu 5. persentil altında olup, tüm olguların ağırlık persentilleri normaldi. Kemik yaşı iki (% 9.5) olguda geri olarak değerlendirildi. Dokuz (%42.9) olgunun IGF-1 değerleri 5 persentilin altında idi ve 8 (% 38.1) olguda büyüme hormonu uyku profili yetersiz bulundu. Tanner kriterlerine göre 15 (% 71.4) olguda cinsel gelişim evre 5, 4 (%19.0) olguda evre 2, iki (% 9.5) olgu da evre 1 olarak değerlendirildi. Üç (% 9.5) olguda FSH ve LH düzeyleri çok yüksek, altı (%28.5) olguda prepubertal düzeyde tespit edildi. OGTT yapılan hastalardan birinde tip 2 diabetes mellitus saptandı. Bakılan tiroid fonksiyonlarında bir(%4.7) olguda hipotiroidi, iki (% 9.5) olguda kompanse hipotiroidi, üç (% 14.3) olguda da subklinik hipotiroidi tespit edildi.

Sonuç: Lösemi tedavisinde kemoradyoterapi uzun süreli sağ kalımda önemli yan etkilere sebep olmaktadır. Tedavinin ardından yaşam kalitesini olumsuz etkileyecek ve erişkin yaşlarda ortaya çıkabilecek olumsuz etkileri erken tedavi edebilmek için olguların uzun süreli takipler gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lösemi, Çocukluk Çağı, Endokrin, Kemoradyoterapi, Komplikasyon

ENDOCRINE COMPLICATIONS OF CHEMORADIOTHERAPY IN PEDIATRIC
PATIENTS WITH LEUKEMIA

ABSTRACT

Background: During 30 years, changes in the treatment of children and adolescents with leukemia have led to substantial improvements in survival with 5-year survival rates approaching 80%. With this improvement in survival, increasing attention is now being focused on issues relating to long-term morbidity and mortality associated with the treatments responsible for that increased survival.

Aims: To evaluate endocrine outcomes in long-term survivors of childhood leukemia treated at a single institution.

Patients and Methods: 21 patients (17 male, 4 female) that had 18-24 Gy radiotherapy during their treatment of leukemia between 1988 and 2004 were included in this study. Following the completion of their therapy, the mean follow up period of the patients was 6.4 ± 3.0 years. All patients were investigated according to somatic growth by anthropometric measurement and sexual maturation by Tanner-Marshall's criteria. Serum growth hormone (GH) levels and sleeping profile were determined for evaluation of

growth. Serum FSH, LH, testosterone, estradiol levels were measured in all patients. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis was evaluated by assessing thyroid function tests (T₃, T₄, TSH). Oral glucose tolerance test was applied to patients who had elevated fasting blood glucose levels.

Results: The age range of patients was 11.6 to 24.2 years with a mean age of 15.7 ± 7.3 years. 16 (76.4%) of patients had at least one endocrine abnormality. Seven (33.3%) patients had short stature and all patients had normal weight. Bone age was retarded in two patients (9.5%). Serum IGF-1 levels were found low in 8 (42.9%) of patients. According to Tanner-Marshall's criteria, 15 (71.4%) patients had stage V, 4 (19.0%) patients had stage II, and 2 (9.5%) patients had stage I pubertal development. Serum FSH and LH levels were very high in 3 (13.5%) patients and significantly lower than basal pubertal levels in 6 (28.5%) patients. Diabetes mellitus type II was established in one (4.7%) patients. Hypothyroidism in one patient and compensated hypothyroidism in two patients were determined also.

Conclusions: Endocrine sequel is common in leukemia survivors. Incidence and prevalence rates over time remain difficult to predict because of small study sizes and variable treatment regimens. Periodical controls and carefully endocrine follow up of these patients are essential especially for determination of the candidates for hormonal replacement therapy.

Key Words: Leukemia, Childhood, Endocrine, Chemoradiotherapy, Complications

GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağında en sık karşılaşılan malign hastalık olan lösemilerin çoğunluğunu akut lösemiler, az bir kısmını da kronik ve indifferansiye lösemiler oluşturur. Çocukluk çağı ölüm nedenleri arasında kanserler kazalardan sonra ikinci sırada yer alır. Ülkemizde ise kazalar ve enfeksiyonlardan sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Son yıllarda 20 yaşındaki her 1000 kişiden biri çocukluk çağı kanserinden hayatta kalmıştır.

Malign hastalıklarda tedavi ile yaşam süreleri uzadıkça tedaviye bağlı gelişen yan etkilerin görülme sıklığı da artmaktadır. Gerek kemoterapotik ajanlar gerekse radyoterapi çeşitli sistem ve dokuları etkileyerek değişik yan etkiler oluştururlar. Endokrinolojik sistem ile ilgili yan etkiler bunlar içinde önemli bir yer tutar. Özellikle çocukluk döneminde görülen malign hastalıkların tedavisinde kullanılan kemoradyoterapinin yan etkilerinin saptanması ve uzun dönem etkilerinin araştırılması erken tanı ve erken tedavi için önemlidir.

Bu çalışmada, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalında lösemi tanısıyla takip ve tedavi edilen çocuk ve adölesanlarda özellikle geç

yan etki olarak ortaya çıkan hipofiz, tiroid, pankreas, gonadal işlev bozukluklarının incelenmesi ve tedavi edilmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

2.1. LÖSEMİNİN TARİHÇESİ

Lösemnin ilk tanımı 1827'de Dameshek ve Gunz tarafından yapılmıştır. İlk kez Velpeau 1827 yılında ateş, güçsüzlük, karın şişliği olan erişkin bir hastanın otopsisinde dalak ve karaciğerinin çok büyük olduğunu ve kanının kıvamının artmış, adeta lapa gibi olduğunu bildirmiştir. Bin sekiz yüz kırkbeş yılında Bennet tarafından “tüm kan hücrelerinde bir takım değişiklikler ve değişik büyüklükte yuvarlak hücrelere asetik asit eklendiğinde nükleusun, bir büyük granül ve genellikle de birden fazla granül içerdiği” şeklinde tanımlanan lösemik blastlar, daha sonra Virchow tarafından beyaz küre anlamına gelen “leukemia” olarak tanımlanmıştır(1-3). Erlich'in 1877'de boyama yöntemlerini keşfinden sonra lösemnin morfolojik özelliklerini tanımlamak mümkün olablmıştır. Bin dokuz yüz yılında Naegelli, lenfoblastların lenfoid hücre dizisine, myeloblastların ise myeloid hücre dizisine ait olduğunu söylemiştir(2). İlk kez 1873'te kan transfüzyonu lösemi tedavisinde kullanılmıştır. Daha sonra Röntgen tarafından X-ışınının bulunması lösemi tedavisine büyük katkı sağlamıştır. Bin dokuz yüz kırk ikide Gilman ve ark. nitrojen mustard derivelerinin lenfoid doku üzerindeki etkilerini klinik olarak gözlemlemişler, Farber ise folik asit antagonisti aminopterinini kullanmıştır(3,4).

Yaklaşık 200 yıllık geçmişi olan lösemnin yıllar içinde patofizyolojisinin daha iyi incelenmesi ile heterojen bir hastalık olduğu anlaşılmış, uygun tedavi yöntemleri geliştirilerek hastalara daha uzun yaşam imkanı sağlanmış ve diğer kanserlerin tedavisi için önemli bir model olmuştur(1-4).

2.2. AKUT LÖSEMİLER

Çocukluk çağı kanserleri arasında akut lösemiler yeni kanser tanısı alan vakaların % 25-30'unu oluşturur. İnsidansı beyaz ırkta $0/00003.4$ olup 15 yaşından küçük çocuklarda 100,000'de 3,4 tür. Erkeklerde ve beyaz ırkta daha fazla görülür. Ülkemizde çocukluk çağında lösemi insidansı $0/00001.5$ dir. Çocukluk çağı malign hastalıkları, ABD'de yenidoğan dönemi dışında, 15 yaşın altındaki çocuklarda kazalardan sonraki en sık ölüm nedenini oluşturmaktadır(1-7). ABD'de her yıl 7000 yeni çocuk kanser tanısı almakta ve bu da her bir milyon çocukta 126 yeni vaka anlamına gelmektedir. ALL tüm dünyada genel olarak kuzey Amerikalı ve beyaz Avrupalılarda, Asya toplumlarına göre daha sık rastlanmaktadır. ALL görülme sıklığı 1-4 yaş arasındaki çocuklarda en fazla olup, ileri yaşlarda azalmaktadır. AML insidansı da yaşla değişiklik gösterir. En sık ilk 2 yaş civarında görülürken sıklık 9 yaşa kadar azalır, daha sonra tekrar artar(4-6,8,9).

Bir çok genetik bozukluğu olan (Down sendromu, nörofibromatozis, Scwachman, Klinefelter, ataksi telanjektazi, bloom sendromu) çocuklarda artmış ALL ve AML sıklığı bildirilmektedir. Vakaların % 80'inde kromozomal anomali saptanır. Son yıllarda çocukluk çağı lösemileri tedavi edilebilir hastalıklar arasında yer almaktadır(1-4). ALL'li vakalarda beş yıllık sağkalım % 80'e ulaşmıştır. Lösemik hücrelerin karyotipi tanı, prognoz ve tedavi açısından önemlidir. Lösemnin doğru şekilde sınıflandırılması hem hastalığın fizyopatolojisinin anlaşılması, hem de tedavinin şekillendirilmesi için şarttır. Çocukluk çağı lösemileri akut ve kronik olarak iki gruba ayrılır. Lösemiler, genelde lenfoid veya hematopoetik hücrelerin, farklılaşma aşamasında duraklayıp klonal proliferasyonu olarak tanımlanır. Baskın hücre tipine göre vakaların % 80'i ALL, % 15'i AML, % 3-5'i de kronik myeloid lösemi ve indiferansiye karakterdedir. Hastalığın başladığı yaşa göre doğumu takiben ilk dört haftada ortaya çıkan lösemilere ise konjenital lösemi adı verilir(1-6,8,9)

Akut lösemilerde FAB sınıflaması(4)

ALL:

L1: %85

L2: %14

L3: %1

AML: MO-Minimal diferansiyasyon gösteren myeloblastik lösemi

M1-Maturasyon göstermeyen myeloblastik lösemi

M2- Maturasyon gösteren myeloblastik lösemi

M3-Akut promyelositik lösemi

M4-Myelomonositer lösemi

M5-Monositer lösemi

M6-Eritrolösemi

M7-Megakaryositik lösemi

Hastalık tanısı koyarken blastik hücrelerin karakterini detaylı olarak belirleyebilmek için morfolojik değerlendirmeye ek olarak sitokimyasal boyamalar, hücre yüzeyi ve sitoplazma özelliklerinin immünolojik ve biyokimyasal metodlarla belirlenmesi yanında kromozom ve sitogenetik çalışmaların da uygulanması gerekmektedir(2-4).

Morfolojik ve Sitokimyasal Sınıflama:

Lenfoblastlar nispeten daha küçük olup, açık bazofilik renkli ve az miktarda sitoplazmaya sahiptir, ayrıca homojen çekirdek materyeli, ince kromatin yapısı ve belirsiz çekirdeçik izlenir. Bazen lenfoblastlarda stoplazmik vakuoller ve granüller görülebilir(1-6,8). Myeloblastlar lenfoblastlardan daha büyüktür, mavi-gri sitoplazmaları, 1-4 arasında değişen sayıda yuvarlak çekirdekçikleri, sitoplazmik granülleri vardır. Stoplazmalarında auer rod varlığı, miyeloblastlar için patognomoniktir. Lenfoblastlar ile myeloblastları birbirinden ayırmak her zaman kolay olmayabilir. Bu durumda sitokimyasal boyalardan faydalanılır.

Sitoplazmik glikojen, PAS ile, sitoplazmik granül enzimleri MP ile, sitoplazmik lipitler ise SB ile boyanırlar. Spesifik veya nonspesifik esteraz boyaları da granülleri ve Auer çubukçuklarını boyar. Morfolojik olarak lenfoid ya da myeloid ayırımı yapılamayan ve PAS, MP, SB, nonspesifik esteraz ile boyanmayan immatür hücreler indifferansiye kabul edilirler. Akut lösemilerin ayırımında kullanılan morfolojik ve sitokimyasal özellikler tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1: Akut Lösemilerin Ayırımında Kullanılan Morfolojik, Sitokimyasal Özellikler(2)

	<u>ALL</u>	<u>AML</u>
MORFOLOJİK		
Çekirdek/sitoplazma oranı	Artmış	Azalmış
Çekirdek kromatini	Kümelî	Süngerimsi
Çekirdekçik sayısı	0-2	2-5
Granül	-	+
Auer çubukçukları	-	+
Sitoplazma rengi	Mavi	Mavi-gri
SİTOKİMYASAL		
Periodik-asit-schiff	+/-	-
Sudan-black	-	+
Peroksidaz	-	+
Terminal deoksitidil esteraz	+	-

İmmünofenotipik Sınıflama:

Lenfoblastlarının immunofenotipleri, morfolojik alt gruplardan bağımsızdır. Lösemilerin immünofenotipik olarak sınıflandırılması belirli bir hücre dizininin antijenlerinin ekspresyonuna dayanır. ALL özgül monoklonal antikorlar kullanılarak öncelikle T veya B kökenli olmak üzere ikiye ayrılır. Daha sonra da diferansiyasyon evresine göre alt sınıflara ayrılır(1-5,8).

B hücreli ALL: Vakaların % 2-3’ünü oluşturur ve morfolojik açıdan L₃ tipi blastlarla karakterizedir. Bu tipin karakteristik özelliği IgM karakterinde yüzey immünglobülinler taşırlar. Hücreler genellikle CD19, CD20 ve HLA-DR gibi diğer B hücre antijenlerini de ekspere eder. Tüm vakalarda translokasyonlar [t(8;14), t(2;8), t(8;22)] saptanır. Kemik iliği tutulumu yapan burkitt lenfomayla karışabilirler. Ekstramedüller hastalık insidansı

fazla ve tedaviye cevapları zayıftır. B hücreli blastlar yüksek proliferatif aktiviteye sahip olup prognozları kötüdür(1,3-6).

Pre B hücreli ALL: Vakaların % 15-20'sini oluşturur. Sitoplazmik immünglobülin ağır zinciri sentezlerler ve B hücreleri kadar maturasyon göstermezler. Vakaların çoğu CD 10 ekspreseder ve L₁ morfolojisine sahiptir(1-5,8,10-12).

Erken Pre B hücreli ALL: Çocukluk çağı ALL vakalarının üçte ikisini oluşturur, hücre yüzeyinde veya stoplazmada immünglobulin bulunmaz, CD10, CD19 ve CD20 yüzey antijenlerini içerir ve en iyi prognoza sahip olan gruptur(4,5,8,10,12).

T hücreli ALL: Yeni tanı alan vakaların % 15'ini oluştururlar, on yaşın üzerinde erkek çocuklarda gözlenmesi, mediastinal kitle ile birlikte seyri, SSS tutulum sıklığı, beyaz küre sayısının yüksek ve hemoglobin düzeylerinin normal olmasıyla karakterizedir. Blastlar genellikle CD2, CD5, CD7 veya CD3 antijenini içerir ve prognozu kötüdür, CD2 antijeni içerenlerde prognoz daha iyidir. T lenfoblastlar morfolojik olarak L1 ve L2 alt grubundandır(3-5,10-12).

Bifenotipik lösemi: Vakaların % 5-20'sini oluşturur. Morfolojik, sitokimyasal, immünofenotipik ve genetik belirleyicilerle hem lenfoid hem de myeloid seri özellikleri gösterebilen blastların bulunduğu tiptir. Pediatrik AML hastalarının %90'nından fazlasında myeloblastlarda CD13, CD14, CD33ve HLA-DR antijenleri ekspreseder. Myeloblastik sendrom, sekonder lösemi ve t(4;11), t(9;22), t(15-17), t(8-21) translokasyonları ile birlikteliği sık olup prognozu kötüdür(3-5,8,10-12).

Sitogenetik:

Son yıllarda gelişen sitogenetik ve moleküler tekniklerin lösemi, lenfoma diğer hematolojik malignitelerin çoğunda kazanılmış kromozomal anomaliler olduğu gösterilmiştir(2-5,13,14). Bu anomalilerin tanınması doğru tanı konulmasına yardımcı olmakta, hastalığın izlemi ve prognozu hakkında bize önemli bilgiler vermektedir. Teknik olarak oldukça pratiktir ve bulguların saptanmasında ideal şartlar içerir ve bu yolla çocukluk çağı lösemilerinde görülen kromozomal düzensizlilerin yaklaşık % 80-90 kadarı tesbit edilebilir(13). Translokasyonlar, lösemilerde gözlenen en sık karyotipik değişikliklerdir ve bazı tiplerinde diagnostik amaçla kullanılacak kadar sık ve spesifik görülebilirler. Sitogenetik anomaliler ve prognoza etkisi Tablo 2'de verilmiştir(13,14).

Tablo 2 : Sitogenetik Bulgular ve Prognozla ilişkisi (14)

	<u>Kromozomal anomali</u>	<u>Görülme sıklığı</u>	<u>Prognozla ilişkisi</u>
ALL	Hipodiploid (23-29 kromozom)	%7	Kötü
	Diploid	%8	
	Psödodiploid	%42	
	Düşük hiperdiploid (47-50K)	%15	
	Yüksekhiperdiploid(51-65K)	%27	Kötü
	Trisomi 11		İyi
	Monozomi 20		Kötü
	Kromozom X, 4, 6, 10'a ait sayısal düzensizlik		
AML	Monozomi 5, 5q		Kötü
	Monozomi 7		Kötü
	Delesyon 21q, 9p		

2.3. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ

Genellikle 2-5 yaş arasındaki beyaz çocuklarda görülür. Prognoz son 50 yılda artmış ve şifa oranı % 80'lere ulaşmıştır. Etiyolojide değişik ajanlar suçlanmıştır: genetik yatkınlık, çevresel faktörler (radyasyon, enfeksiyonlar, toksinler, diyet), kazanılmış etkiler (immunsupresyon) bunların en çok bilinenleridir(1-5,8,9,15).

Klinik Bulgular: Başlangıç semptomları, ani olabildiği gibi oldukça sinsi de gelişebilirler. Hastaların % 50-60'ında görülen en sık bulgu ateş olup, en az 2/3'ünde lösemiye bağlıdır ve tedavi başlandıktan sonra 72 saat içerisinde ortadan kalkar. Hastaların nötropenik olması nedeniyle ateşli hastalara enfeksiyon ayırımı yapılana kadar geniş spektrumlu antibiyotik vermek gerekir. Kemik iliğinin blastik hücrelerle işgali nedeniyle oluşan yetersizliği (anemi, nötropeni, trombositopeni), doku ve organ infiltrasyonu ve metabolik değişiklikler sonucu çeşitli klinik tablolar oluşabilir. Hastaların çoğunda başlangıçta anemiye bağlı olarak solukluk, halsizlik, yorgunluk ve iştahsızlık izlenir. Hastaların 1/3'ünde kemik tutulumu ile ilgili olarak kemik ağrısı, yürüyememe olabilir. Kanama bir çok hastada görülebilmekte, genelde mukozal kanamalar şeklinde olmaktadır. Nötropeniye bağlı olarak ciddi enfeksiyonlar izlenir. Splenomegali, hepatomegali ve lenfadenopati saptanır. Ayrıca oküler tutulum çeşitli göz bulguları şeklinde kendini gösterir. Retinal hemoraji, orbital lösemik infiltrasyon sonucu optik sinir, retina, konjiktiva irisi etkilemekte, fotofobi, gözde ağrı, görme bulanıklığı gelişebilmektedir. Daha az görülen semptomlar, baş ağrısı, kusma, oligüri, anüri, subkutan nodüller, tükürük bezlerinde büyüme, kranial sinir paralizileri,

priapizm, paraparazi ve paraplejidir. T hücreli ALL’de mediastinal kitle, konjenital lösemide cilt tutulumu sıklıkla tespit edilebilir. Bazen hiçbir bulgu olmaksızın rutin muayenede hastalık fark edilebilir. Tanı anında % 15-20’sinde SSS tutulumu gözlenirken % 2’sinde testis tutulumu vardır(8,9,15).

Akut lösemilerde şikayetlerin dağılımı:

- Ateş..... %61
- Solukluk..... %55
- Kanama..... %52
- İştahsızlık..... %33
- Halsizlik..... %30
- Kemik ağrısı..... %23
- Karın ağrısı..... %19
- Eklem ağrısı..... %15
- Lenfadenopati... %15
- Kilo kaybı.....%5

Tanı: Çoğu vakada kemik iliği ve periferik yaymanın morfolojik ve histokimyasal olarak incelenmesi tanı için yeterlidir. Eritrosit, trombosit ve beyaz küre sayıları vakadan vakaya değişkenlik gösterebilir. Normal kemik iliğinde blastik hücre oranı % 5’in altında iken, bu oran lösemik ilikte genellikle % 30’un üzerindedir. Kemik iliği yetersiz veya hiposelüler ise kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır(1-5,8,9,16). ALL tanısı, morfoloji, histokimyasal boyalar, immünofenotipleme çalışmaları, kromozom analizi ve moleküler çalışmalar ile lösemi tanısı konulmakta ve hastalar risk gruplarına ayrılıp, tedavide ona göre düzenlenmektedir. Göğüs grafisi ile mediastinal tutulum, beyin omurilik sıvısının (BOS) sitolojik incelemesi ile santral sinir sistemi (SSS) tutulumunun varlığı araştırılmaktadır(1-5,8,15)

Tablo 3: FAB'a Göre ALL sınıflaması (2)

	<u>L₁</u>	<u>L₂</u>	<u>L₃</u>
Hücre	Küçük	Büyük	Büyük
Kromatin ağı	Homojen	Heterojen	Homojen
Çekirdekçik	Belirsiz	Bir veya daha fazla, sıklıkla büyük	Bir veya daha fazla, belirgin
Çekirdekçik şekli	Düzenli, bazen yarıklı veya çentikli	Düzensiz, yarıklı ve çentikli	Düzenli, oval veya yuvarlak
Sitoplazma	Dar	Orta genişlikte	Orta genişlikte
Sitoplazma bazofilisi	Hafif-orta	Değişken	Koyu
Sitoplazmik vakuolizasyon	Değişken	Değişken	Belirgin

Ayırıcı Tanı: ALL'nin başlangıç bulguları çocukluk çağında görülen bir çok hastalığı düşündürbilir. Klinik ve laboratuvar bulguların yeterli olmadığı şüpheli durumlarda kemik iliği aspirasyonu genellikle tanıya kesinlik kazandırır(1-4).

Malign olmayan hastalıklar

- Juvenil romatoid artrit
- İnfeksiyöz mononükleoz
- İdiopatik trombositopenik purpura
- Pertusis, parapertusis
- Aplastik anemi
- Kala azar

Malign hastalıklar

- Nöroblastom
- Ewing sarkomu
- Retinoblastom
- Rabdomiyosarkom

Tedavi: Tedavinin amacı lösemik hücreleri ortadan kaldırmak ve normal hematopoezin devamını sağlamaktır. ALL heterojen bir hastalık olduğundan, tedavi risk gruplarına göre planlanır. Kemoterapinin (KT) yoğunluğu ve süresi prospektif, randomize klinik

çalışmalar ve prognostik faktörlerin ışığı altında belirlenir. Tedavi dört ana bölüme ayrılır(1-4).

1-Remisyon-indüksiyon: %5'in altında blast elde etmek ve normal hematopoezi sağlamak için yoğun tedavi ile hastalığı remisyona sokmayı amaçlamaktadır. Klinik olarak lösemik yükün azaltılması ve hematolojik olarak saptanamayacak düzeye indirilmesi için düzenlenir. Tedavide genel olarak glukokortikoidler, vinkristin ve L-asparaginaz ile birlikte antrasiklinler kullanılır. Destek tedavisi ve yoğun kemoterapiyle çocukların % 97-99'unda tam remisyon elde edilir(1-5,8,15). İndüksiyon sonucunda remisyon elde edilmeyen ya da geç remisyon sağlanan hastaların relaps ihtimalinin yüksek ve yaşam sürelerinin kısa olduğu bilinmektedir.

2-Konsolidasyon: Remisyonun sağlanmasını takiben kalabilecek rezistans lösemik (1×10^{10} lösemik hücre) klonların yok edilmesi amacıyla uygulanır. Bu tedavide kullanılan yüksek doz metotreksat ile kemik iliği, testis, SSS relaps riskinin azaldığı gösterilmiştir. Genellikle remisyonun sağlanmasında kullanılan ilaçlarla birlikte epipodofilotoksin, sitozin arabinozid ve tioguanin de kullanılır.

3-İntensifikasyon: SSS koruyucu tedavi, sistemik olarak verilen kemoterapötik ilaçların kan-beyin bariyerini aşamaması BOS'da terapötik konsantrasyona ulaşamaması nedeniyle verilir. Tanı anında BOS sitolojisinde blastik hücreler saptanmasa da meninksler etrafında blastik hücreler mevcuttur. İntrakraniyal ve yüksek doz sistemik ilaç uygulamaları, kranyospinal radyoterapi (RT) veya kombine terapiler SSS lösemisi insidansını %50'lerden %10'lara kadar azaltmış olmakla birlikte, uygulanan tedavi yöntemlerinin erken ve geç yan etkileri göz önüne alınırsa, hala optimal nitelikte SSS profilaksisinin nasıl sağlanacağı bilinmemektedir(1-5,8).

4-Remisyonun idamesi: İdame tedavisinde genel prensip, tedavinin 2-2,5 yıl boyunca risk gruplarına uygun olacak şekilde devam edilmesidir. Metotreksat, vinkristin, prednizolon, 6-merkaptopürin kullanılarak hala vücutta kalması muhtemel blastların yok edilmesi hedeflenir. Yüksek risk grubundaki hastaların idame tedavisinde ise 6 merkaptopurin, prednizolon, metotrexat, vinkristin yanı sıra primidin analogu olan sitarabin ve epipodofilotoksinler dönüşümlü olarak kullanılmaktadır(1-5,8).

Prognoz: Standart risk grubu ALL’li çocukların uzun dönem olaysız sağ kalımları %85 iken, yüksek risk grubu ALL’li hastalarda dahi olaysız sağ kalım % 75’e yakındır. Uluslararası kanser enstitüsü ALL için vakaların 1-9,99 yaş arasında ve lökosit sayısının $50 \times 10^9 /L$ ’den az olmasını en düşük risk kriteri kabul edip; bunun dışındaki diğer vakaları yüksek riskli gruba dahil etmiştir(1-6,8,9). Başlangıç beyaz küre sayısı ve hastanın yaşı en anlamlı prognostik faktörler olmasına rağmen ALL’de prognozu etkileyebilecek bir çok faktör vardır. Tablo 4’te ALL’de prognostik bazı faktörler verilmiştir.

Tablo 4:ALL’li Hastalarda Risk Faktörleri (4)

Düşük	1 –9 yaş arasında olmak B-hücre prekürsör immunfenotipi Lökosit sayısı $\leq 50 \times 10^9 /L$ DNA indeksinin $\geq 1,16$ ve $\leq 1,6$ veya t(12,21) füzyonu olması SSS veya testiküler tutulumu olmayan vakalar Tedaviye erken yanıt verme t(4,11), t(9,22) ya da MLL yeniden rearrangement olmayan vakalar
Standart	T-hücre fenotipi veya B-hücre prekürsör tipinde olup düşük ya da yüksek risk olarak sınıflanmayan vakalar
Yüksek	Bir yaş altı ya da on yaş üzeri olmak Lökosit sayısının $\geq 25 \times 10^9 /L$ t(9;21) ya da BCR-ABL füzyonu olması MLL rearrangement olan infantlar SSS lösemisi Tedaviye yanıt kötü

2.4.Akut Miyeloblastik Lösemi

Çocukluk çağı lösemilerinin %15-20'si AML'dir. Yıllık AML görülme insidansı milyonda 11'dir ve en çok 2 yaş altı çocuklarda görülür. Yenidoğan lösemileri içinde AML, ALL'ye göre daha yaygındır. Çocukluk çağı boyunca insidansı değişmez, ancak erken çocukluk ve geç adölesan dönemde sıklığı hafifçe artar, cinsiyet farkı gözlenmez. AML tedavisinde yoğun tedavi rejimleri ile hastaların %80'den fazlası remisyona girmekte ve yaklaşık yarısında uzun süreli hastalısız yaşam sağlanmaktadır. AML'nin nedeni tam olarak bilinmemese de, gelişiminde çeşitli konjenital veya kazanılmış risk faktörlerinin yer aldığı bilinmektedir(1-4,8,16)

AML gelişiminde risk faktörleri(4,8,9):

Çevresel faktörler

- İyonize radyasyon
- Kemoterapotik ajanlar
 - Topoizomeraz II inhibitörleri
 - Alkilleyici ajanlar
 - Epipodofilotoksinler
- Organik çözücüler
- Nitrozüre

Hereditör durumlar

- Down sendromu
- Fanconi anemisi
- Kostman sendromu
- Diamond-Blackfan anemisi
- Nörofibromatozis-tipl
- Ataksi telenjektazi

- Bloom sendromu
- Ailesel monosomi 7 sendromu
- Klinefelter sendromu

Diğerleri

- Irk
- Aplastik anemi
- Myelodisplastik sendrom
- Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri

Tanı,sınıflandırma: Kemik iliğinde %20'nin üzerinde blast görülmesi tanı koydurucudur. Morfolojik görünüm, sitokimyasal boyama özellikleri, immunfenotiplendirme, sitogenetik analizler lösemilerin farklı tiplerini sınıflandırmak için kullanılmaktadır. AML, FAB sınıflamasına göre sekiz tipe ayrılır(1-3,8,9).

Tablo 5: FAB'a Göre AML Sınıflaması (2-5,8,9)

<u>Tip</u>	<u>Adı</u>	<u>Morfoloji</u>	<u>Histokimya</u>	<u>Sıklık (%)</u>	<u>Kromozomal anomali</u>
M ₀		Büyük, granülsüz	MP (-)	2	del(5) del(7)
M ₁	Myeloblastik	Zayıf diferansiyasyon	MP (+)	10-18	
M ₂	Myeloblastik	Diferansiyasyon var	MP (+)	27-29	t((8;21), (q22;22), t(6;9), t(p23;q34)
M ₃	Promyelositik	Hipergranüler, bol Auer çubukçukları	MP (+)	5-10	t(15;17), (q22;21)
M ₄	Myelomonositik	Myeloblastik,monoblastik (M ₄ E ₀ tipi displastik eozinofili ile birlikte)	MP (+), NSE (+)	16-25	M4Eo, inv(11), (p13;q22), t(16;16)
M ₅	Monoblastik		NSE (+)	21	t(9;11), t(11;19), t(10;11) (p22;q23)
M ₆	Eritrolösemi	Diseritropoez, megaloblastik değişiklik		1-3	
M ₇	Megakaryoblastik	Myelofibroz	Peroksidaz (+)	4-8	t(1;22),(p13;q13)

Ayırıcı tanı:(4)

Myeloproliferatif hastalıklar

Myelodisplastik sendromlar

Lökomoid reaksiyon

Klinik: ALL gibi, non spesifik bulgu ve semptomlara ek olarak, kemik iliği yetersizliği sonucu anemi, trombositopeni ve nötropeniye bağlı semptom ve bulgular gözlenir. En sık yakınmalar ateş, solukluk, iştahsızlık, zayıflama ve kanamadır. Özellikle AML M3'te malign hücrelerden salınan, koagülasyon sistemini aktive eden prokoagulan maddeler nedeniyle dissemine intravasküler koagülasyon gelişebilir. Testis tutulumu, atralji ALL'de görüldenden daha az olmasına karşılık, tanı anındaki SSS tutulumu (%5-15) ALL'ye göre daha siktir. AML'li çocuklarda en sık ekstrameduller tutulum deri, dişeti, SSS, baş ve boyun bölgesinde olmaktadır. İki yaşın altındaki vakaların çoğu M₄ veya M₅ tipi AML'dir. Dişeti hipertrofisi tüm tiplerde görülebilmesine rağmen sıklıkla M₄-M₅'e özgüdür(1-5,8,9).

Prognoz: Klinik, laboratuvar özellikleri ve tedaviyle ilgili faktörlerin AML ile ilişkisini gösteren çalışma sayısı azdır. Başlangıç lökosit sayısı 100.000/mm³ün üzerinde, monosomi 7 ve sekonder AML düşük remisyon oranına neden olmaktadır. Sadece KT ile kür şansı % 45-50' dir, uygun KİT ile kür % 70'lere çıkar.

İyi prognostik kriterler(3,4,9)

- Sitogenetik (t (15;17)- t(8; 21)- inv16)
- Lökosit sayısı < 100.000/mm³
- FAB sub tipi Auer rod ile M1 ve M2, M3, M4Eo
- Remisyon Tek kür ile remisyon

Tedavi: AML tedavisinde amaç minimum toksisite ile yaşam boyu remisyonu sağlamaktır. Sitozin arabinozid ve antrasiklinlerle başlangıçta hedeflenen tam remisyona % 80 vakada ulaşılır, fakat uzun süreli sağkalım % 30-50 arasındadır. Remisyon sağlandıktan sonra tedaviye KT ile veya kemik iliği transplantasyonu ile devam edilir. İlk remisyondan sonra başarılı bir transplantasyonla sağkalımda artış olur. Promyelositik lösemili vakaların tedavisinde retinoik asit kullanımı faydalıdır(3,7,8,16).

2.5.EKSTRAMEDÜLLER LÖSEMİ

Kemik iliği harici organ ve dokuların infiltrasyonuna denir. Klinik tablo tutulum yerine göre şekillenir. Organ infiltrasyonunun derecesi genellikle blastik hücre sayısı ve T-ALL tipi ile koreledir. Dokuların lösemik tutulumu her zaman belirgin klinik bulgu vermeyip sadece histolojik incelemeyle saptanabilecek düzeyde olabilir. Klinik olarak lösemi tanısı almayan hastaların postmortem çalışmalarında ve remisyonda olduğu düşünülen lösemili hastaların doku biyopsisi çalışmalarında rezidüel lösemik odaklar gösterilmiştir. Bu şekildeki gizli hastalık relaps olarak ortaya çıkar(3).

Klinik olarak en sık ekstramedüller tutulumun görüldüğü yer SSS'dir. Tanı anında hastaların %5'inde saptanır ve T hücreli lösemide, AML'de ve iki yaşından küçük olan hastalarda daha sık gözlenir. Başlangıç beyaz küre sayısı ile SSS relapsı arasında anlamlı ilişki vardır. SSS lösemisi olan hastalarda hemiparezi, baş ağrısı, kusma, bulanık görme, fasiyal paralizisi, konvülsiyon gibi diffüz veya fokal nörolojik bulgular olabilir. Timus tutulumu T hücreli lösemide daha sık olup, yeni tanı alan vakaların %10'unda saptanır. Testis tutulumu başlangıçta nadir olmasına rağmen tek veya iki taraflı ağrısız testis şişliği şeklinde olur. Otopsi bulgularında hastalar remisyonda olsalar dahi gizli testiküler infiltrasyon tespit edilmiştir. Renal infiltrasyonlar genellikle asemptomatiktir(8,16).

Lösemi tedavisinde radyoterapi kullanımı

ALL tedavisinde kür oranını artırmak üzere SSS'deki blastların da eradikasyonu gerektiği ve profilaktik SSS tedavisinin hematolojik relapsı engellediği bilinmektedir. SSS profilaksisi için bir çok rejimler denenmiştir. Yüksek doz

metotreksat değişik dozlarda kullanılmış, intratekal tedavi ve radyoterapi uygulanmıştır. Günümüzde kraniyospinal RT yerine kraniyal RT tercih edilmekte ve konsolidasyonda, remisyonun 6. ayında ya da 1. yılında uygulanmaktadır. Yüksek doz metotreksat verilenlerde RT 1. yıl sonunda verilmektedir. RT 1 yaş altına tavsiye edilmemektedir(1-3,8,9,16).

LÖSEMİ TEDAVİSİNDE KOMPLİKASYONLAR:

Çocukluk çağı akut lösemilerinde son yıllarda uygulanan yoğun kemoterapi protokolleri ve destek tedavileri ile erken ölümler azalmış, hastalıksız yaşam süreleri uzamış, bununla birlikte hastalık ve tedaviye bağlı erken ve geç komplikasyonların görülme oranı artmıştır(Tablo 6).

Tablo 6: Lösemi Tedavisinde Erken Komplikasyonlar(1,2,5,8,9)

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

Tanı anındaki majör problemler lösemik yükün neden olacağı metabolik bozukluklar ve organ infiltrasyonlarına bağlı oluşan klinik tablolardır. Karaciğer, dalak, lenf nodları ve barsakların yaygın infiltrasyonu genellikle tanı anında az bir morbiditeye neden olur. Mediastinal yapıların tutulumu hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir(2,4-6,8,9,15).

Tedavinin Geç Yan Etkileri:

Malignite tedavisi için kullanılan kemoradyoterapi, fiziksel büyüme, kas, iskelet büyümesini, tiroid bezi ve pubertel gelişimi etkileyebilir. Lösemi tedavisinde kullanılan kemoradyoterapi tedavi tamamlandıktan sonra orta derecede saptanan büyüme geriliği bir çok çalışmada bildirilmiştir(17-33).

Lösemi tedavisi ve destek tedavisi ile sağkalım oranlarında sağlanan artma ile kemoterapötiklerin ve RT'nin toksik etkilerinde de artış gözlenmiştir. Etkilenen organ sistemlerine göre;

1-Endokrin komplikasyonlar: Yaşa, cinse, puberte evresine, tedavinin süresi ve yoğunluğuna göre etkilenme derecesi değişmekle birlikte, hipotalamus ve hipofizin etkilenmeleri sonucu oluştuğu düşünölen boy kısalıkları, obezite, RT'ye bağlı hipotiroidi, seks hormonu eksiklikleri ve germ hücre disfonksiyonu görölebilir(18,19,21,23,24).

i.Büyüme üzerine etkisi

Malignite tedavisi için kullanılan kemoradyoterapi, fiziksel büyüme, kas, iskelet büyümesini ve pubertel gelişimi etkileyebilir. Lösemi tedavisinde kullanılan kemoradyoterapi sonrası orta derecede saptanan büyüme geriliği bir çok çalışmada rapor edilmiştir(18,20,23-29,31,32). Kranial radyasyon alan veya sadece kemoterapi alan çocuklarda tedavi sırasında büyüme yetersizliği oluşmaktadır. Ancak kemoterapi alan hastalara kranial veya kraniospinal radyoterapi verildiğinde büyüme geriliği daha açık olmaktadır(31,34). Uzun süreli takiplerde RT alanlarda, sadece KT alanlara göre daha fazla büyüme geriliği olması radyasyonun uzun sürede büyüme geriliği açısından önemli faktör olduğunu göstermektedir(23,24).

Tedavide kullanılan glukokortikoidler, beslenmenin bozulması, enfeksiyonlar büyüme ve kemik mineralizasyonunu olumsuz etkiler. Tedavinin bitiminde kilo alımı başlar ve glukokortikoidlerin kesilmesi ile kemik ve yumuşak doku turnover'ı ve büyüme hızı artar. Kanser tedavisinin ardında gelişen büyüme geriliğinin olası nedenleri arasında, radyasyonun uzun kemiklerde ve vertabralarda yaptığı hasar,

malnütrisyon, sitotoksik ilaçlar, kortikosteroidler, puberte prekoks büyüme hormonu eksikliği gösterilmektedir. Bu nedenler arasında en sık büyüme hormonu eksikliği yer almaktadır(12,24,34,35).

Büyüme hormon eksikliğinin şiddeti ve başlama hızı total radyasyon dozu, tedavinin süresi, tedavi esnasındaki yaş ve pubertal durum ile ilişkilidir. Büyüme hormon eksikliği belirtileri, büyüme hızında azalma, fizyolojik büyüme hormon salınımının bozulması, farmakolojik uyarı testlerine büyüme hormon yanıtının azalması şeklindedir(36,37).

Büyüme hormonunun fizyolojik salınımı özellikle uykuda görülen zirve salgı düzeyleri ve aralarda çok düşük bazal düzeyler olarak özetlenebilir. Büyüme hormon serbest fraksiyonu idrarla atılır, değişken olmakla birlikte SSS ışınlaması yapılan çocuklarda anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Büyüme hormonu nöro sekretuar disfonksiyonu geçici olabildiği gibi klasik büyüme hormon eksikliğine dönüşebilir. Bu vakalarda büyüme hormon uyarı testlerine büyüme hormon yanıtı normal olmasına rağmen, fizyolojik salgılanmada zirve salgılanma düşük düzeydedir. Büyüme hormonu nörosekretuar disfonksiyonu vakaların özellikleri aşağıda gösterilmektedir(37-41).

- Boy \leq 1.persentil
- Büyüme hızı \leq 4cm/yıl (prepubertal)
- Kemik yaşı \leq 2 yıl kronolojik yaş
- Uyarı testine BH yanıtı normal
- BH tedavisine yanıt iyi

ii.Tiroid bezi üzerine etkisi; Tiroid bezinin sistemik hastalıklardan etkilenmesi ve buna bağlı olarak tiroid fonksiyonlarında değişiklik olması yaygındır. Tiroid bezi radyosensitiftir, radyoterapiyi takiben hipotiroidizm ve tiroid tümörleri oluşabilir. Boyun bölgesine uygulanan 25 Gy'den yüksek dozlarda radyoterapi özellikle kızlarda benign ve malign tiroid nodülü insidansını artırmaktadır(42). Lösemi ve lenfomalarda tiroid bezinin infiltrasyonu oldukça nadir görülen bir durumdur. Otopsi çalışmalarında akut lösemili hastaların yaklaşık % 5'inde tiroid infiltrasyonu saptanmıştır. Primer tiroid lenfomalarında bir kısmı subklinik olmak üzere

hipotiroidi sık görülür. Tiroid fonksiyonları lösemik infiltrasyon, kemoterapi ve radyoterapiden etkilenebilir(43).

iii.Gonadlar üzerine etkisi:

Lösemi ve lenfomalar Kraniyalradyoterapi kullanılması sonucu gonadal harabiyet gelişebilir, harabiyetin derecesi hastanın yaşına KT total dozuna ve RT'nin doz ve uygulama yerine bağlıdır(18-20,29). Siklofosamid, adriamisin gibi ilaçların gonadlar üzerine etkileri bilinmektedir. Overler KT veya RT etkilerine testislerden daha az hassastır(44). Kanser tedavisine sekonder, testiküler harabiyet ortaya çıkabilir, oligospermi, azospermi ile sonuçlanır. Leydig hücre yetersizliği ve androjen yetersizliği daha az görülür. Leydig hücre disfonksiyonu ise oldukça sık görülür ve hastaların çoğu normal pubertal gelişim gösteririler ve erişkin düzeyde testosteron yaparlar. Testislerin volümü sertoli hücrelerinin sayısını belirler ve harabiyetinde testis volümü azalır(22,24,27,37).

iiii.Pankreas üzerine etki

Pankreas bezi RT veya KT'den geçici olarak etkilenir. L.aspariginaz, kortikosteridler geçici hiperglisemi yapabilir. Tedavi esnasında bozulan pankreas fonksiyonları tedavi bitiminde normale döner(1,3,4,15,18).

2-Kardiyak komplikasyonlar: Antrasiklinlerin kullanımı ile kardiyotoksisite gelişebilir. Akut ve subakut etkisi tedaviden hemen sonra görülür ve doza bağımlı değildir. Geç kardiyak etkiler tedaviden 10-15 yıl sonra görülür, tedavi bitiminde yapılan ekokardiyografide anormal kardiyak fonksiyon gösteren hastalarda risk daha fazladır(15,18).

3-Pulmoner komplikasyonlar: Kemoradyoterapi akciğer fonksiyonlarında akut ve kronik değişikliklere neden olur. RT progressif fibrozise neden olur, KT'lerden ise bleomisin, klorambusil, nitrozüre pulmoner toksisiteden sorumludur(15,18,32).

4-Sekonder maligniteler: Sıklıkla beyin tümörü, özellikle gliomlar görülür. Diğerleri arasında RT ile ilişkili olduğu düşünülen tiroid ve paratiroid tümörleri vardır. Tedavi edilmiş ALL vakalarında sonradan AML gelişebileceği de bilinmektedir(12,31,32).

4-İmmun yetmezlik: Akut lösemi tedavi sonrasında kısa süreli immün fonksiyonlarda bozukluk saptanmaktadır, çoğu 6 ay ile 1 yılda düzelirken, 5 yıla kadar devam edebilir(6).

5-İskelet anomalileri: Kranial radyoterapi, yüksek doz steroid, metotreksat, siklofosamid tedavileri kemik demineralizasyonuna yol açabilmektedir.Kemik ve eklem ağrısı olan lösemili hastalarda avasküler nekroz, osteopeni akla gelmelidir(31).

6-Diğer organ komplikasyonları: Hemorajik sistit, karaciğer fonksiyon bozukluğu(12).

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya, 1988-2000 yılları arasında Erciyes Üniversitesi, Pediatri Hematoloji Onkoloji Bilim dalında lösemi tedavisi sırasında 1800-2400 cGy radyoterapi alan ve iyileşen 21 hasta dahil edildi. Çalışma Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Akademik Kurulu ve Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından onaylandı. Hastalara ve/veya ailelerine çalışma dahilinde yapılacak işlemler anlatılarak onayları alındı.

Hastalarda endokrinolojik sistemin değerlendirilmesi

Büyümenin değerlendirilmesi: Vakaların tümünde ağırlık, boy ölçümü ve kemik yaşı tayini yapıldı. Büyüme değerlendirilmesi için büyüme hormonu düzeyleri ölçüldü ve uyku profili çıkarıldı. Gece uyku esnasında 30'ar dakikalık aralarla 8 kez venöz kan örneği elde edilerek, BH düzeyleri çalışıldı. Bu amaçla L-dopa uyarı testi yapıldı. BH (Sonofi diagnostics Pasteur, İnc-107850K, Chaska) ve IGF-1 (Biocod 1010) düzeyleri çalışıldı ve ng/ml olarak ifade edildi. İGFBP3 düzeyleri RİA yöntemiyle ölçüldü ve ng/ml olarak ifade edildi. Hastaların büyüme hızı Neyzi ve ark. (45) tarafından Türk çocukları için hazırlanan büyüme eğrileri esas alınarak, kemik yaşı Greulich ve Pyle metoduna göre değerlendirildi(46).

L-Dopa uyarı testi; 0. dakikada IGF-1, İGFBP-3 ve BH ölçümü için kan örneği alınmasının ardından ağırlığa uygun L-Dopa verildi 60. ve 90. dakikalarda BH düzeyleri için

venöz kan örneği alındı. Uyarı testine BH yanıtları 5 ng/ml altında kalanlar BH eksikliği, 5-10 ng/ml arasında bulunanlar kısmi BH eksiliğine sahip vakalar olarak değerlendirildi. BH düzeyinin herhangi bir ölçümde 10 ng/ml üzerinde oluşu normal yanıt olarak kabul edildi(47,48).

Pubertenin değerlendirilmesi:

Vakaların cinsel gelişmeleri Tanner kriterlerine göre belirlendi(49). Testis volümlerinin ölçülmesinde Prader orşimetresi, değerlendirmesinde ise Daniel WA ve ark.adaşlarının verileri esas alındı(19) .

Bütün hastalarda tüm gece açlık sonrasında FSH, LH, testesteron (erkeklerde), östradiol (kızlarda) düzeyleri için venöz kan örneği elde edildi. Kızlarda 13, erkeklerde 14 yaş üzerinde hiçbir pubertal gelişim işaretinin olmayışı gecikmiş puberte olarak değerlendirildi. FSH (DSL-4700, Texas) metoduyla çalışıldı ve mIU/ml olarak ifade edildi. LH (DSL-4600, Texas) metoduyla çalışıldı ve mIU/ml olarak ifade edildi, testosteron (DSL-4000, Texas) RIA metoduyla ölçüldü, ng/dl olarak ifade edildi.

Glukoz metabolizmasının değerlendirilmesi:

Vakalarda 8-12 saatlik açlığı takiben alınan kanlarda açlık kan şekeri bakıldı. Ayrıca bütün vakalara oral glukoz tolerans testi yapıldı. Kilo başına 1.75 gr glikoz solüsyonu içerildi ve 30, 60, 90, 120. dakikalarda glukoz düzeyini saptamak amacıyla venöz kan örnekleri alındı. Açlık kan şekeri ve oral glukoz tolarens testi National Diabet Data Group tarafından 1979' da belirlenen kriterlere göre değerlendirildi(48,50).

Tiroid bezi fonksiyonlarının değerlendirilmesi:

Bu amaçla vakalarda serbest T₃, serbest T₄, TSH ve tiroglobulin düzeyleri çalışıldı. Kompanse ve subklinik hipotirodizmin saptanması amacıyla tiroid salgılatıcı hormon (TRH) uyarı testi yapıldı.

TRH (Tirotropin salgılatıcı hormon) stimülasyon testi: Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid aksını değerlendirmek için kullanıldı. Normalde TRH enjeksiyonundan sonra dakikalar içinde serum TSH düzeyleri yükselir. Pik değere 20-30 dakikada ulaşır ve iki üç saatte yavaş yavaş bazal düzeylere iner. Pik serum TSH artışı 2-20 mU/ml veya daha fazladır. TSH düzeylerindeki yükselme, bazal serum TSH konsantrasyonu ile pozitif korelasyon gösterir. Bazal TSH değerinin 20-40 dakika içinde beş katına çıkması normal cevaptır. Primer hipotiroidide bazal TSH düzeyi yüksek, TRH'ye cevap artmıştır (>30 mU/ml) ve çabuk bir yükselme görülür. Sekonder hipotiroidi ve hipertirodide bazal TSH düzeyi düşük, TRH'ye cevap yoktur. Tersiyer hipotiroidide ise bazal TSH düzeyi düşük, TRH'ye cevap artmıştır fakat gecikmiştir(51-53).

Bunun için bazal venöz kan örneği elde edildikten sonra TRH 5-8µg/kg i.v olarak verildi. TRH infüzyonundan sonra 20. 40. 60. dakikalarda venöz kan örnekleri alındı, TSH ölçümü yapıldı. Serbest T₄ düzeyi RİA yöntemiyle (Biokode 1016) çalışıldı; pg/ml olarak ifade edildi. Serbest T₃ düzeyi RİA yöntemiyle (Biokode 1017) çalışıldı; pg/ml olarak ifade edildi. TSH: TSH IRMA C.T. (Biocode S.A., France) markalı kit, IRMA yöntemi ile çalışıldı, miU/ml olarak ifade edildi.

3.7. İstatistik: İstatistikler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows v10.0.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar non-parametrik verilerde ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verildi(54).

BULGULAR

Çalışmaya, 1988-2000 yılları arasında Erciyes Üniversitesi, Pediatri Hematoloji Bilim dalında lösemi tedavisi sırasında 1800-2400 cGy radyoterapi almış ve iyileşmiş olan 17'si (%80.9) erkek ve 4'ü (%19.1) kız olmak üzere 21 vaka dahil edildi. Çalışma Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Akademik Kurulu ve Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından onaylandı. Çocuklara ve/veya ailelerine çalışma dahilinde yapılacak işlemler anlatılarak onayları alındı. Çalışmaya alınan vakaların 4'ü (%19.1) (biri kız, üçü erkek) AML, 17'si (%80.9) (üçü kız, ondördü erkek) ALL idi.

Hastaların lösemi tedavisine başlama yaşı 8.4 ± 4.2 yıl, çalışma başlangıcında 16.8 ± 5.1 yıl olup, remisyonda geçen ortalama süre ise 6.4 ± 3.0 yıl idi. Relaps olan hastalar çalışmaya alınmadı ve çalışma esnasında hastaların hepsi remisyonda idi.

Vakaların altısı (%28.6) BFM-90 ALL protokolü, 11'i (%52.4) Texas ALL protokolü ve 4'ü (%19.1) BFM AML protokolü almıştı. Bu protokollerle birlikte 7 (%33.3) vaka 1800 cGy ve 14 (%66.7) vaka 2400 cGy RT aldı. Hastaların genel özellikleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Vakaların Genel Özellikleri

Parametreler	Hasta Grubu n=21
Cins (E/K)	17 / 4
Tanı sırasındaki yaş (Yıl)	8.4 ± 4.2 (0.7-15 yıl)
Çalışma Sırasındaki Yaş (Yıl)	16.8 ± 5.1 (8-25 yıl)
Takip süresi (Yıl)	6.4 ± 3.0 (2-14 yıl)
Lösemi Tipi	
AML	4 (%19.1)
ALL	17 (%80.9)
Pre-B-cell	12 (%70.6)
T-cell	3 (%14,2)
B-cell	2 (%9,53)
Kemoterapi Protokolleri	
BFM-90 ALL protokolü	6 (%28.6)
Texas ALL protokolü	11 (%52.4)
BFM AML Protokolü	4 (%19.1)
Radyoterapi	
1800 cGy	7 (%33.3)
2400 cGy	14 (%66.7)

Yirmibir hastanın 16'inde (%76.2) en az bir endokrin bozukluk saptandı. Dokuz vakada bir, 3(%14,2) vakada (2.4.16.vakalar) iki, 3 (%14,2) vakada üç(3.6.8.vakalar), 1 (%4,7) vakada(11.vaka) dört, 1(%4,7)vakada da (12.vaka) 6 endokrin bozukluk saptandı. Hastaların büyümesi değerlendirildiğinde 7 (%33.3) vakanın boyu 3 persentil altında olup, bu vakaların ikisi (%9.53) tedavi öncesinde de 3 persentil altında boya sahipti, 1(%4.7) vakanın 3-10 persentil, 2 (%9.53) vakanın 10-25 persentil, 2 (%9.53) vakanın 25-50 persentil, diğerlerinin (%38.3) ise 50. persentil ve üzerindediydi. Üç hasta puberte sonrası lösemi tanısı konulup tedavi almıştı, diğerleri prepubertaldi. Hastaların başlangıç beyazküre sayısı ile endokrin yan etki arasında ilişki yoktu (ek tablo 5).Tüm vakaların ağırlık persentilleri normaldi. Bütün vakalara L-dopa uyarı testi yapıldı ve büyüme geriliği olan 5 vakada büyüme hormonu yetersizliği tespit edildi, 5 vakada ise uyarıya parsiyel yanıt vardı. Bu vakaların serum İGF-1 değerleri 5. persentilin altındaydı.

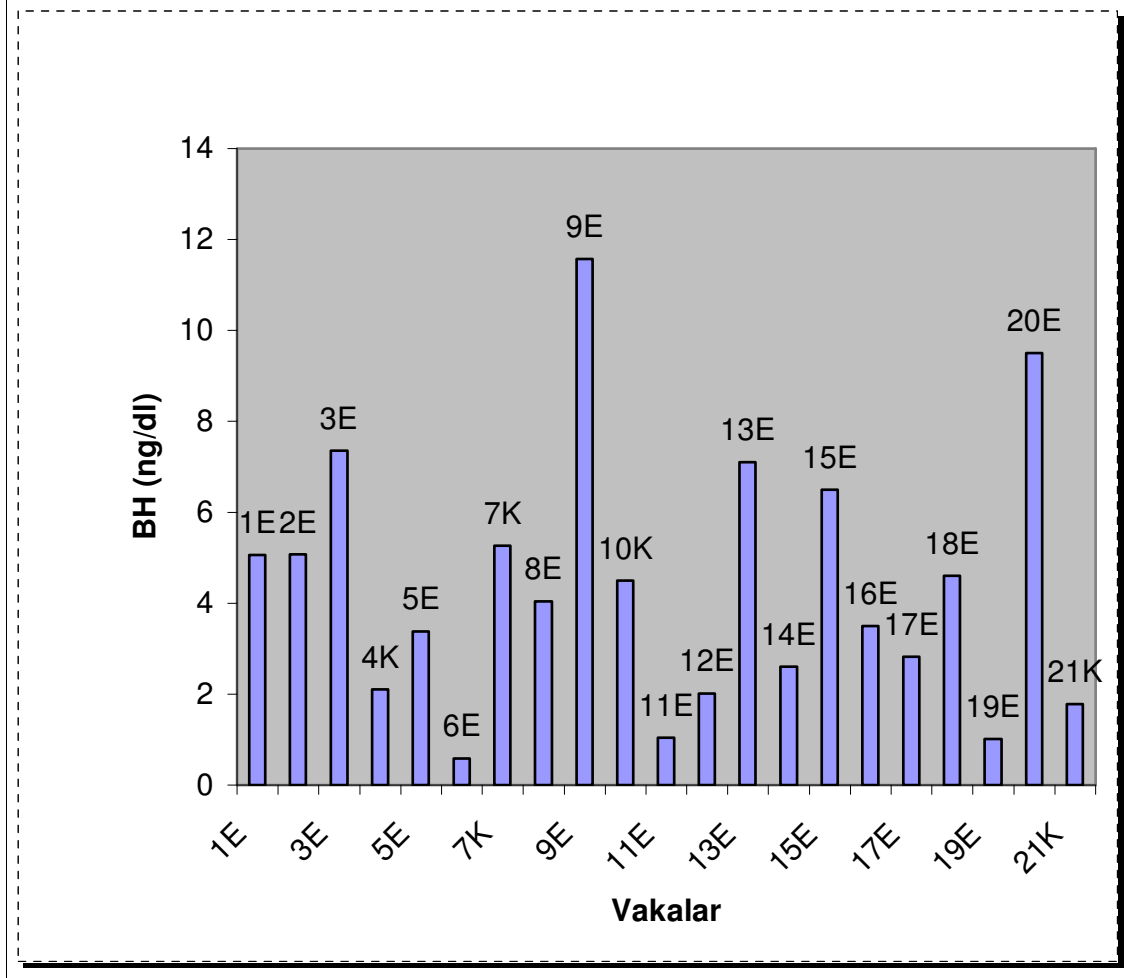
Tablo 8: Vakaların büyüme durumu ve L-dopa uyarı testi sonuçları

Vaka	Kronolojik yaş	Boy (cm)	Boy persantil	Başlangıç Boyu(cm)	Persentil	Ağırlık (kg)	L–Dopa uyarı testi 60.dk	90.dk
1.E-23.2		178	75	155	75-90	72	5.75	11.2*
2.E-17.5		158	<3	134	10-25	53	4.6	8.4 ⁺
3.E-25.3		155	<3	123	10-25	68	4.65	3.12
4.K-17		161	50-75	125	50-75	56	11.39*	8.6
5.E-14.5		145	10-25	99	3-10	28.5	3.6	12*
6.E-24.2		159	<3	118	3-10	52	2.35	3.86
7.K-18.6		172	50	142	50-75	65	11.9*	5.65
8.E-16.2		162	10	118	10-25	49	4.6	3.2
9.E-21		158	<3	121	3-10	51	5.6	8.6 ⁺
10.K-14.5		146	<3	112	<3	28	8.6	10.65*
11.E-25.2		153	<3	152	<3	53	2.36	3.65
12E-19		152	<3	132	12	46	1.21	2.3
13.E-12.2		149	25-50	91	50	34	10.85*	5.6
14.E-13.4		154	25-50	117	6,5	36	3.6	11.25*
15.E-21		179	75	176	75	69	8.65	11.8*
16.E-22		169	50-75	140	50-75	52	10.6*	4.65
17.E-11.5		133	3-10	105	10-25	26	8.2 ⁺	4.19
18.E-11		138	10-25	100	90	31	6.42	9.74 ⁺
19.E-13		145	3-10	10-25	10-25	9.65	7.82 ⁺	5.24
20.E11.5		146	25-50	98	25-50	36	10.56*	6.42
21.K-14,5		162	75	144	50	60	11.25*	5.42

* Uyarı testine tam yanıt

+ Uyarı testine parsiyel yanıt

Tablo 9: Vakaların Büyüme Hormonunu Uyku Profili



Büyüme hormonu uyku profili çıkarıldı, 8 vakanın uykudaki büyüme hormonu fizyolojik salınım düzeyi düşük olarak tesbit edildi (<3 ng/dl), bunların 4'ünde yapılan L-dopa uyarı testine yanıt yoktu. BH eksikliği olarak değerlendirildi.

Tanner kriterlerine göre, 15 (% 71.4) vakada cinsel gelişim evre 5, 4 (%19.0) vakada evre 2, 2 (% 9.5) vakada evre 1 olarak değerlendirildi. Üç (% 14,2) vakada FSH ve LH düzeyleri çok yüksek bulundu bu vakaların birinde hipogonadizm tespit edildi, birinde testesteron düzeyi normal olduğu için leydig hücre disfonksiyonu olarak kabul edildi, diğerinde ise testis tutulumu nedeniyle orşiektomi yapılmıştı. FSH ve LH düzeyleri 6 (%28.5) vakada yaşlarına uygun olarak prepubertal düzeylerde tespit edildi. Diğer vakaların tümü

pubertal evreyi tamamlamıştı. Erkeklerde testis volümü 4 (%19) hastada normalin altında bulundu. Kız vakaların sayısı az olmakla birlikte hiçbirinde oligomenore veya amenore hikayesi yoktu ve bütün vakalarda estradiol düzeyi normaldi.

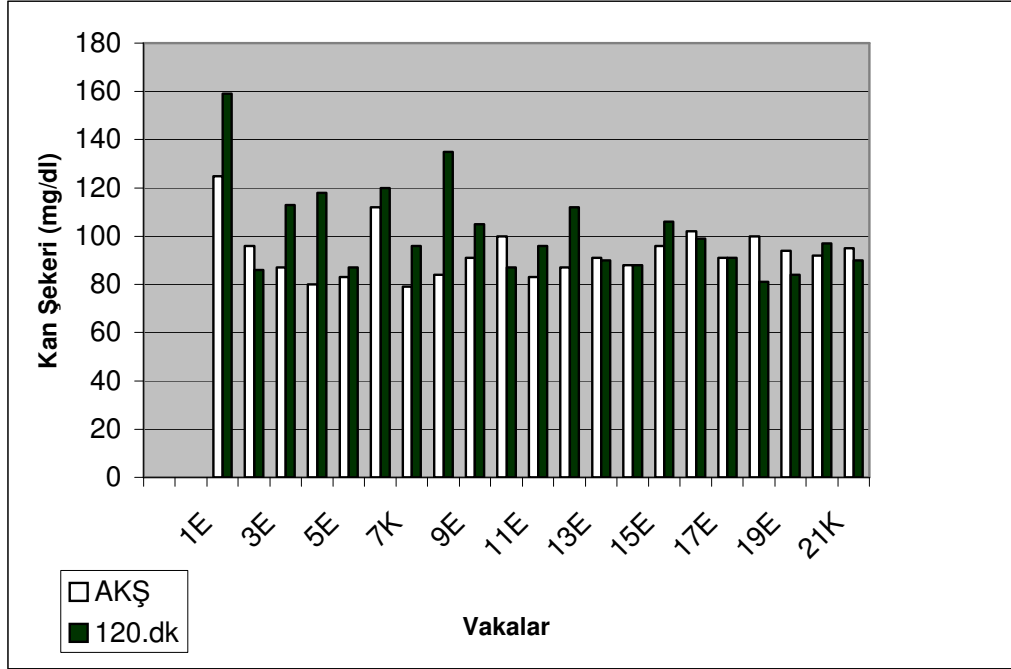
Tablo 10: Vakaların Cinsel Gelişimleri ve Hormon Düzeyleri

Vaka	Testis volümü (ml)	Pubete Evresi	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	Total testesteron (ng/ml)	Ostradiol (ng/ml)
1.E-23.2	20-20	5	6.45	4.2	154	
2.E-17.5	12-15	5	4.56	2.89	144	
3.E-25.3	12-12	5	48.07	38.89	424	
4.K-17		5	5.36	3.21		142
5.E-14.5	12-12	5	9.21	10.42	122	
6.E-24.2	20-20	5	5.65	3.32	224	
7. K –18.6		5	6.2	4.39		142
8.E-16.2	15-20	5	5.42	3.65	188	
9.E-21	20-25	5	6,47	7,14	337	
10.K-14,5		5	4,4	2,3		102
11.E-25,2	20-20	5	3,58	2,1	132	
12E-19	12-12	5	38,56	24,55	55	
13.E-12,2	4-5	2	1,2	0,32	16	
14.E-13,4	5-8	2	1,2	0,38	4	
15.E-21	15-20	5	8,12	6,25	142	
16.E-22	-	5	39,31	16,24	14	
17.E-11,5	2-4	1	0.83	0	3	
18.E-11	2-2	1	2.37	0.07	4	
19.E-13	5-5	2	1.55	0.51	102	
20.E-11.5	4-5	2	3.5	0.3	3	
21.K-14,5		5	4.32	3.21		127

Oral glikoz tolerans testi yapılan hastalardan birinde tip 2 diabetes mellitus saptandı. Diğerlerinin açlık kan şekeri ve oral glikoz tolerans testi normal olarak değerlendirildi.

Ortalama açlık kan şekeri 105 ± 18 , OGTT sonucu 120. dakika ortalam değeri 125 ± 22 olarak tesbit edildi.

Tablo 11: Vakaların Açlık Kan Şekeri ve OGTT sonuçları



Bakılan tiroid fonksiyonlarında 6 (27.3) vakada tiroid fonksiyonlarında bozukluk tesbit edildi. Bunlardan bir vakanın sT_3 , sT_4 düzeyleri düşük, TSH yükselmiş olarak bulundu ve primer hipotiroidi olarak değerlendirildi. İki vakada sT_3 , sT_4 düzeyleri normal, TSH yüksek ve TRH uyarımına TSH yanıtı abartılı bulundu kompanse hipotiroidi olarak değerlendirildi. Üç vakada da sT_3 , sT_4 , TSH normal ve TRH uyarımına TSH yanıtı abartılı olduğundan subklinik hipotiroidi olarak değerlendirildi.

Tablo 12: Tiroid disfonksiyonu saptanan Vakaların Tiroid Hormon Hüzeyleri ve TRH Uyarım Testine TSH Cevapları

Vaka	sT_3 (pg/ml)	sT_4 (pg/ml)	TSH(mIU/ml)	TRH'ya TSH yanıtı (mIU/ml)		
				20.dk	40.dk	60.dk
4K	3.82	11.7	3.33	5.12	18.41	35.08
7K	2.54	14.8	2.79	7.2	23.30	38.30
8E	3.55	11.7	4.13	9.5	30.60	29.60
11E	2.46	5.56	25.16	16	155	186
12E	2.41	9.86	5.15	6.25	20.8	42.2
14E	3.36	9.79	1.20	4.43	24.87	37.48

Tablo13. Lösemi Tedavisinde Kemoradyoterapinin Uzun Dönem Endokrin**Komplikasyonları**

Parametreler	Hasta Grubu n=21 (%)
Büyümenin Değerlendirilmesi	
Boy Kısalığı	7 (%33.3)
Kemik Yaşı Geriliği	2 (%9.5)
IGF-1 Değerleri Düşüklüğü	8 (%38)
Büyüme Hormonu Uyku Profili Yetersiz	8 (%38.)
Büyüme Hormonu Eksikliği (L-dopa testi)	5 (%23.7)
Pubertenin Değerlendirilmesi	
Taner	
Evre 5	15 (%71.4)
Evre 2	4 (%19.)
Evre 1	2 (%9.5)
FSH ve LH Düzeyleri	
Yüksek	3 (%14.2)
Normal	12 (%57,1)
Düşük	6 (%28.5)
Leydig Hücre Disfonksiyonu	1 (%4.7)
Hipogonadizm	1 (%4.7)
Erkelerde (n=17)	
Testesteron Düzeyi	1 (%4,7) vakada düşük
Testis Volümü	4 (%19)
Kızlarda (n=4)	
Östradiol Düzeyi	Bütün vakalarda normal
Oligomenore veya Amenore	Hiçbir vakada tespit edilmedi
Glukoz Metabolizması	
Açlık Kan Şekeri	
Normal	20 (%93.3)
Yüksek	1 (%4.7)
Bozulmuş OGTT	1 (%4.7)
Tiroid Bez Fonksiyonları	
Hipotiroidi	1 (%4.7)
Kompanse Hipotiroidi	2 (% 9.5)
Subklinik hipotiroidi	3 (%14.2)

*OGTT: Oral glukoz tolerans testi

TARTIŞMA

Gelişen, büyüyen dokuların etkilenme oranının daha yüksek olması nedeni ile çocuklarda kanser tedavisinin istenmeyen sonuçları daha ağır olmaktadır. Bu nedenle çocukluk çağı kanserlerinde kullanılan tedavi rejimlerinde özellikle RT uygulamalarında daha düşük RT veya fraksiyone dozların uygulanması gündeme gelmiş ve ALL’li hastalarda, SSS profilaksisinde radyoterapi uygulaması bir çok tedavi protokolünden çıkarılmıştır. Tedavide uygulanan RT ve KT’nin beklenen yan etkileri o sırada hastanın yaşı ve tedavinin tipi ile ilgilidir(21,22). KT’de kısa ve uzun süreli sağ kalımda kullanılan ilaçlara bağlı şişmanlık ve onun metabolik etkileri, hipopitüitarizm, kardiyotoksisite ve sekonder malignite ortaya çıkmaktadır (18,29,32,33,35).

Çocukluk çağında kanser tedavisi almış 290 yetişkinde yapılan bir çalışmada hastaların % 58’inde en az bir medikal problem olduğu bildirilmiştir(22). Sıklıkla endokrin ve metabolik problemler görülmüş, kranial ışınlamaya sekonder olarak büyüme hormonu eksikliği sık görülen problem olarak bildirilmiştir(14,22). Bizim çalışmamızda ise 15 (%71.4) vakada tedavi sonrası en az bir endokrin bozukluk saptandı.

Tüm kraniyal ışınlama, boy kısalığının en önemli nedeni olarak bilinmektedir. Etkiler yaşa ve doza bağlıdır. Beş yaş altı ve 3000 cGy dozunda radyoterapi sonucu ağır büyüme geriliği görülmektedir. ALL hastalarında uygulanan 1800-2400 cGy RT ile tedavi edilenlerde kronik büyüme geriliği daha az veya hafif olmaktadır. Boy kısalığının nedeni olarak BH eksikliği, erken puberte ve spinal ışınlama ile vertebral boyun doğrudan etkilenmesi sayılmaktadır. Adam (33) ve ark. büyüme hormonu. eksikliğinin gelişmesi ve ciddiyetini radyoterapinin dozuna bağlamışlardır. 45-60 Gy RT alan hastaları Grup 1, 30-40 Gy RT alan hastaları Grup 2, 18-24 Gy RT alan hastaları da Grup 3 olarak sınıflamışlardır. Plazma İGF-1 ve B.H zirve değerlerini Grup 3'de daha düşük bulmuşlardır. Tartışmalı bir konu olan B.H nörosekretuar disfonksiyonu (BH-NSD), özellikle kraniyal ışınlama alan vakalarda tanımlanan fizyolojik pulsatil BH salınımının bozukluğu nonklasik BH yetersizliği durumudur. Zadik ve ark. 1997 yılında BH-NSD tanısını koyup 4 yıl takip ettikleri hastaların 3'ünde tam BH eksikliği geliştiğini bildirmişlerdir(55). Hata ve ark. RT alan 28 ALL'li hastanın 27'sinde 24 saatlik B.H salınımını normal bulmuşlar sadece birinde gece yarısı B.H salınımını düşük bulmuşlardır(17). Çalışmamızda ise bütün hastalarda B.H uyku profili çıkarıldı ve sekiz vakada BH uyku salınımı yetersiz olarak değerlendirildi.

Lösemi tedavisinde RT ve KT alan çocuklarda tedavi kesildikten sonra orta derecede büyüme geriliği çalışmalarda rapor edilmiştir. Lineer büyüme azalması sık görülen bir sorundur. Yaşayan beyin tümörlü hastaların % 30-35 kadarında, lösemi nedeniyle tedavi edilenlerin % 10-15 kadarında ağır büyüme geriliği gözlenmektedir (17,20,23,25,28,29). Çalışmamızda 7 vakanın boyu (%33.3) 3. persentil altında bulundu.

Tek başına kemoterapi lineer büyümenin azalmasına katkıda bulunabilir fakat bu hastalarda büyümedeki gecikme genellikle geçicidir. Kraniyal RT'ye bağlı büyümenin azalması BH üretiminin azalması veya üretilmemesine bağlanmaktadır. Kanser tedavisi gören hastaların hipofiz MR'larında, hipofiz hacminin azaldığı gösterilmiştir(21). Bizim çalışmamızda BH (L-dopa) uyarı testinde ise 4 (%14.3) vakada büyüme hormonu eksikliği tespit edildi, dokuz vakanın da IGF-1 değerleri 5. persentil altında idi. Bu oran Weid ve ark. çalışmasında % 5 idi(21). Çalışmalarda sadece KT alan çocuklar ve KT ile birlikte RT alan çocuklar arasında tanıdan sonra 6 ay ile 2 yıl arasındaki dönemde büyüme geriliği açısından fark olmadığı, ancak uzun süreli takiplerde radyasyonun büyüme geriliği oluşmasında daha önemli olduğu bildirilmektedir (18,19,21). Kanser tedavisinden sonra gelişen büyüme geriliği için olası diğer nedenler sitotoksik ajanlar, malnütrisyon, rekürren kanser, puberte prekoks ve büyüme hormonu eksikliği olarak sayılabilir. Bu nedenler arasında en sık büyüme hormonu eksikliği gösterilmektedir (18,20-22). Büyüme hormonu salgılanması 1800 cGy gibi düşük

dozlarda bile etkilenir ve yıllar sonra büyüme hormonu eksikliğine yol açabilir. İlave olarak spinal radyasyon, vertebral büyüme etkileyerek boy kısalığına katkıda bulunabilir (21,22,28).

ALL tedavisi sonrasında gelişen gonadal harabiyetin derecesi çocuğun yaşına, KT dozuna ve RT'nin doz ve uygulama yerine bağlıdır. Overler RT ve KT etkilerine testislerden daha hassastır. RT folikül sayısında azalmaya, foliküler maturasyon kaybına, kortikal fibroz ve atrofiye, jenaralize hipoplazi ve kapsülde hyalinizasyona neden olmaktadır. Gonadların direk ışınlanması infertiliteye neden olur. Quigley (56) ve ark. 20 ALL'li kız hastada tedavi sonrası % 85 FSH yüksekliği göstermiştir. Bölünmüş dozlarda RT'ye bağlı testiküler hasar ve spermatogenezisin düzelmesi RT dozuna ve bölünmüş dozlarda uygulanıp uygulanmadığına bağlıdır. 100 cGy'nin altındaki dozlarda oligospermi, azospermi olur. 1-2 Gy dozunda geri dönüşüm yıllar sonra olabilir. 2 Gy üzerindeki dozlarda ise oligo-azospermi kalıcıdır. Pui CH ve ark. (57) lösemi tedavisi alan kız hastalarda yaptıkları çalışmada normale yakın üreme fonksiyonu gösterdikleri ve meydana gelen over hasarının asemptomatik olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda kız hastalarda gonadal disfonksiyon tespit edilmedi. Bu durum direk gonada RT verilmemesine ve kız hasta sayısının yetersizliğine bağlı olabilir.

Erkek hastalarda ise leydig hücre disfonksiyonu (LH yüksekliği, normal testesteron) oldukça sık görülür, çoğu hasta normal puberteye girer ve testosteron düzeyi normaldir. Leydig hücre yetersizliği ve androjen eksikliği daha az görülür. Leydig hücrelerinin germ hücrelerine göre gonadotoksik ajanlara daha dirençli oldukları düşünülse de çeşitli çalışmalarda leydig hücre hasarını gösteren LH seviyesinin artışı gösterilmiştir(57-59). Darendeliler ve ark. (60)(17'si prepubertal, 33 pubertal) lösemi ve lenfoma nedeniyle KT ve/veya RT alan 50 vakada primer gonad işlev bozukluğunun göstergesi olan FSH yüksekliğinin hem prepubertal hem de pubertal hastalarda yüksek oranda olduğunu göstermişlerdir. Germ hücre harabiyeti dışında kızlarda granüloza, erkeklerde leydig hücrelerinin de yüksek oranda hasar gördüğünü ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda bir vakada leydig hücre disfonksiyonu iki vakada da leydig hücre yetersizliği tespit edildi.

Germinal epiteldeki hücre hasarı sonucu oligospermi, azospermi, FSH artışı olur. Hasarın derecesi ve geri dönüşümü ilaca ve dozuna bağlıdır. Örneğin 25 gr/m² dozunda siklofosamid infertiliteye neden olurken, 7.5 gr/m² dozundaki tedavide gonadal fonksiyonlar geri dönmektedir. Buna rağmen prepubertal erkek hastaların erişkinlere göre daha az kalıcı hasara uğradığı söylenmektedir. Prepubertal dönemde kemoterapotiklere germinal epitelin daha dirençli olduğunu söyleyen çalışmalar yanında zarar gördüğünü gösteren çalışmaların sayısı da artmaktadır. Pubertal gelişimi normal olan iki hastamızda FSH artışı tesbit edildi.

Kompanse gonadal yetmezlik olarak adlandırılan bu durum literatürde de bildirilmektedir(61-63).

Düşük testis volümü tubuler hasar göstergesidir. Çocukluk çağında malignite tedavisi gören hastalarda % 64 oranında küçük testis volümü saptanmıştır(64). Bizim çalışmamızda testis volümü literatüre göre daha az oranda sadece dört (%19) vakada normalin altında bulundu. İse ve ark. 46 ALL'li çocuğun 36'sının testis biyopsisinde siklofosamid kullanımına bağlı gonad hasarı bulmuşlardır(65).

Kraniyal RT'nin bilinen en önemli komplikasyonu hipofiz disfonksiyonudur. Düşük dozlarda RT'nin pubertenin başlamasını regüle eden merkezlerin inhibisyonunu bozarak pubertenin erken başlamasına neden olduğu bildirilmektedir(38,39).

Howard ve Pui'nin çalışmalarında, tedavi sırasında bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet gelişimi daha sık görülürken, tedavi sonrası oldukça nadir olduğu bildirilmiştir(18). Bizim çalışmada bütün hastalara OGTT yapıldı ve bir hastada bozuk bulundu. Bu hastaya induksiyon tedavisi sonrası tip 2 diyabet tanısı konulmuştu ve hasta insülin kullanmakta idi.

Tiroid dışı hastalıklarda (TDH) tiroid bezine ait organik bozukluklar olmamasına ve fizik muayenede ötiroid bulgular bulunmasına rağmen tiroid hormonu düzeyinde değişiklikler saptanabilmektedir(66,67). En sık rastlanan bozukluk serum sT₃ düzeyindeki düşüklüktür. Serum sT₄ ve TSH düzeyinin normal olduğu bu tabloya “düşük T₃” sendromu denilmektedir. Tiroid bezinin RT'ye hassas olduğu bilinmektedir(67). Tiroid bezinin ışınlanması hipotiroidi, tiroidit ve tiroid maligniteleri ile sonuçlanabilir. Tiroid nodülleri 2500 cGy'den yüksek dozlarda ve kız çocuklarında fazla görülmektedir. Vakaların çoğunda artmış TSH ve normal sT₄ düzeyleri ile kompanse hipotiroidi gelişir, bu vakalarda tiroid replasman tedavisinin kronik stimülasyonu önleyerek sekonder tiroid kanseri riskini azaltacağı düşünülmektedir. Ancak KT ve RT'nin birlikte kullanılması durumunda hipotiroidi insidansının arttığına dair veri yoktur. RT'den sonra hipertiroidi daha az rastlanan bir komplikasyondur(25,26,28,68,69). Sklar ve ark. hipertiroidi insidansını kardeşlerine göre sekiz kat fazla bulmuşlar sekiz yıl sonra hipertiroidizm gelişebileceğini bildirmişlerdir(42).

Lando ve ark.'nın çalışmasında 95 ALL'li vakada 4 yıllık takip sonrası tiroid fonksiyonları normal bulunurken (25), Mohn ve ark.'nın çalışmasında 1800 ve 2400 cGy RT alan ALL hastalarında sıra ile % 14 ve % 50 tiroid hipofonksiyonu tespit edilmiştir(26). Shalet ve ark. 25 ALL'li hastayı tedavi bitiminde değerlendirmişler, beş hastada TSH yüksekliği üç hastada TRH testine abartılı TSH yanıtı tesbit etmişlerdir(70). Livesey ve ark (71), 119 kraniyal tümürlü çocuğu tedavileri tamamlandıktan sonra değerlendirilmişler, %28 primer hipotiroidi, %3 sekonder hipotiroidi tesbit etmişlerdir. Rose ve ark. baş-boyun tümörü,

solid tümör ve lösemisi olan 208 çocuğu tedavileri tamamlandıktan sonra değerlendirmişler, 160'ında hastada sT₄ değerlerini normalin alt sınırında bulmuşlar, 62'sinde santral hipotiroidi, 33'ünde primer hipotiroidi tesbit etmişlerdir (72). Gözdasoğlu ve ark. kranial RT alan 16 lösemili vakayı tedavi bittikten 4 ile 6 yıl sonra değerlendirmişler 3 hastada santral hipotiroidi, 2 hastada da subkilinik hipotiroidi tesbit etmişler(24). Stevens ve ark. çeşitli çocukluk çağı malignensisi olan 290 hastayı tedavi bitiminden ortalama 15 yıl sonra değerlendirmişler ve vakaların % 9'unda tiroid hormonu replasmanı gerektiğini tespit etmişlerdir(44). Bizim çalışmamızda ise bir (% 4.7) vakada hipotiroidi, iki (% 9.5) vakada kompanse hipotiroidi tespit edildi, üç (14,2) vakadada TRH testine abartılı TSH yanıtı mevcuttu ki bu durum subkilinik hipotiroidi olarak değerlendirildi. Bu vakalardan kompanse hipotiroidi olanlar 1800 cGy, hipotiroidi olan 2400 cGy RT almıştı.

Lösemi tedavisinde kemoradyoterapi uzun süreli sağ kalımda önemli yan etkilere sebep olmaktadır. Bunlar arasında en sık görülen endokrin bozukluk, çalışmamızda da tespit edilen ve literatürde bildirilen büyüme geriliğidir (17-20,22,29-31). Bunu gonadal fonksiyon bozuklukları takip etmektedir. Lösemi tedavisinin ardından yaşam kalitesini olumsuz etkileyecek ve erişkin yaşlarda ortaya çıkabilecek olan olumsuz etkileri erkenden tedavi edebilmek için vakaların uzun süreli takipleri gerekmektedir.

SONUÇLAR

Akut lösemiden iyileşen 21 vakanın hipofiz, tiroid, pankreas ve gonadal fonksiyonlarını değerlendirdiğimiz bu çalışmada aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

- 1-Yedi vakanın boyu 3 persentilin altında idi.
- 2-Hastalara BH uyarı testi (L-Dopa) yapıldığında vakaların dördünde BH eksikliği, beşinde ise parsiyel BH eksikliği tespit edildi.
- 3- Dokuz vakada serum İGF-1 düzeyleri 5 persantil ve altında idi .
- 4-Vakaların birinde tip-2 diabet tesbit edilirken diğer vakaların açlık kan şekeri değerleri ve OGTT'leri normal bulundu.
- 5-Vakaların tiroid fonksiyonları incelendiğinde altı vakada tiroid fonksiyonlarında bozukluk saptandı. Bir vakada hipotiroidi, iki vakada kompanse hipotiroidi, üç vakada ise subklinik hipotiroidi tesbit edildi. Akut lösemilerde hem hastalığa hem de kemoradyoterapi etkisine bağlı tiroid fonksiyon bozukluğunun azımsanamayacak kadar sık olabileceği görüldü.
- 6-Hipofiz-gonadal aks incelendiğinde. üç (% 9.5) vakada FSH ve LH düzeyleri çok yüksek bulundu ve bu vakaların birinde hipogonadizm tespit edildi, birinde testesteron düzeyi normal olduğu için leydig hücre disfonksiyonu olarak kabul edildi. Diğer vakada ise testis tutulumu nedeniyle orşiektomi yapılmıştı. Erkeklerde testis volümü 4 (%23.5)

vakada normalin altında bulundu ki bu durum germ hücre harabiyeti olarak değerlendirildi.

7-İki vakada kemik yaşı geriliği tesbit edildi.

KAYNAKLAR

1. Crist WM, Smithson WA. The leukemias. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed). WB Saunders, Philadelphia, 2002: 487;1694-1698.
2. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds), Pediatric Oncology (2nd ed). JB Lippincott, Philadelphia, 2002: 489-544.
3. Niemeyer CM, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia. In: Nathan DG, Orkin SH (eds), Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. WB Saunders, Philadelphia, 1998: 1245-85.
4. Lanzkowsky P. Manuel of Pediatric Hematology and Oncology(4th ed), New York Churchill Livinstone 2000;14:359-409.
5. Dieter H, Gökbuget N, Ottmann O, Pui CH, et al.Akut lymphoblastic Leukemia. Amer Soc. Hematol edu. book, New York.2002;162-189.
6. Ribeiro RC, Pui CH. Prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia. Hematol Pathol. 1993; 7: 121-42.
7. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 1998; 339: 605-15.

8. Weinstein HJ, Tarbell NJ. Leukemias and lymphomas of childhood. In: Devita VT, Rosenberg SA (eds), *Cancer Principles & Practice of Oncology* (6th ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001: 2235-56.
9. Kebriaei P, Anastasi J, Larson AR. Acute lymphoblastic leukemia: diagnosis and classification. *Best Practice&Res Clin Haematol* ;2003:597-621.
10. Pui CH, Behm FG, Crist WM. Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1993; 82: 343-62.
11. Uckun FM, Gajl-Peczalska KJ, Provisor AJ, Heerema NA. Immunophenotype-karyotype associations in human acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1989; 73: 271-80.
12. Bene MC, Castoli G, Knapp W, et al. European Group For the Immunological Classification of Leukemias (EGIL) Proposal for the Immunological classification of acute leukemias. *Leukemia* 1995;9:1783-1786.
13. Kanerva J, Vattenranta K, Autio K, Knuutila S, Saarinen Pihkala UM. Minimal residual disease by metaphase FISH in children by ALL:clonal cells during or after chemotherapy may not predict relapse. *Leukemia Res*2002;26:545-550.
14. Arber DA, Stein AS, Carter NH, Ikle D, Forman SJ, Slovak ML. Prognostic impact of acute myeloid leukemia classification. Importance of detection of recurring cytogenetic abnormalities and multilineage dysplasia on survival. *Am J Clin Pathol* 2003;119:672-680.
15. Laurie E.Cohen, MD Endocrine late effects of cancer treatment *Curr Opin Pediatr* 2003, 15:3©2003 Lippincott Williams & Wilkins,inc.
16. Pui CH, Schrappe Martin, Ribeiro CR, Neimeyer MC. Childhood and adolescent Lymphoid and Myeloid Leukemia. *Amer Soc Haematol, Philadelphia*:2004;118-145.
17. Hata M, Ogino I, Aida N, et al. Prophylactic cranial irradiation of acute lymphoblastic leukemia in childhood: Out Comes of late effects on pituitary function and growth in long term survivors. *Int J cancer*2001,96 (suppl):117-124.
18. Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev*. 2002; 16: 225-43.
19. Daniel WA Jr, Feinstein RA, Howard-Peebles P, Baxley WD. Testicular volumes of adolescents. *J Pediatr*. 1982;101:1010-2.
20. Gleeson HK, Darzy K, Shalet SM. Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002 ;16:335-48.

21. Von der Weid N. Swiss Pediatric Oncology Group (SPOG). Late effects in long-term survivors of ALL in childhood: experiences from the SPOG late effects study. *Swiss Med Wkly.* 2001 7;131:180-7.
22. Spoudeas HA, The late endocrine consequences of curing childhood cancer. In: Brook CGD, Hindmarsh PC(eds) *Clinical Pediatric Endocrinology* (4th ed)Oxford. Blackwell Science Ltd,2001;267-286.
23. Cohen LE. Endocrine late effects of cancer treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2003 ; 15 (1) :3-9.
24. Gözdaşoğlu S, Aksoylar S, Berberoğlu M, Öcal G, Adıyaman P, Çavdar AO, Babacan E, Ünal E, Taçyıldız N, Yavuz G. Endocrinologic Late Effects of Chemoradiotherapy in Pediatric Acute Leukemia. *Turk J Haematol* 2002;19:293-301.
25. Lando A, Holm K, Nysom K, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Petersen JH, Muller J. Thyroid function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: the significance of prophylactic cranial irradiation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55:21-5.
26. Mohn A, Chiarelli F, Di Marzio A, Impicciatore P, Marsico S, Angrilli F. Thyroid function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Endocrinol Invest.* 1997; 20:215-9.
27. Gleeson HK, Shalet SM, The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocrine-Related Cancer* 2004;11:589-602.
28. Schwartz CL. Long-term survivors of childhood cancer: The late effects of therapy, *The Oncologist* 1999;4:45-54.
29. Giuseppe Minniti, Marie-Lise Jaffrain-Rea. The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenoms. *Clini Endocrinol* 2005;62:210-216.
30. Roman J, Villaizan CJ, Garcia-Foncillas J et al. Growth and growth hormon secretion in children with cancer treated with chemotherapy. *J pediatr* 1997;131:105-112.
31. Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term complications Following Childhood and Adolescent Cancer. *CA Cancer J Clin* 2004;54:208-236.
32. Leung BW, Melissa MH, Donald KS, Sean P, et al. Late effects of treatment in survivors of childhood Acute Myeloid Leukemia. *J Clinical Oncology.* 2000,18:3273-3279.
33. Adan L, Trivin C, Saint-Rose C, et al. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: Factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001,86:5245-5251.

34. Wiersinga WM. Nonthyroidal illness. In: Braverman LE, Utiger RD (eds), Werner & Ingbar's The Thyroid A Fundamental and Clinical Text (8th ed). Lippincott Williams & Wilkins 2000: 281-94.
35. Büyükgebiz A, Böber E. Konstitüsyonel Büyüme ve Puberte Gecikmesi. UED 1996;6:1-10.
36. Gurney JG, Packer RJ, Neglia JP et al. Endocrine and Cardiovascular Late Effects among Adult Survivors of Childhood Brain Tumors: Cancer 2003;97:663-673
37. Oberfield SE, Chin D, Uli N, David R, Sklar C. Endocrine late effects of childhood cancers. J Pediatr 1997;131:37-39.
38. Rosenfeld RG and Cohen P. Disorders of growth /insulin-like growth factor secretion and action. In: Sperling MA (ed) Pediatric Endocrinology (2nd ed) Philadelphia :Saunders Co, 2002:211-288.
39. Bercu BB. Disorders of growth hormone neurosecretion. In: Lifshitz F (ed) Pediatric Endocrinology (3rd ed) New York: Marcel Dekker inc. 1996:45-49.
40. Adachi M, Shiomura T, Shimada H, et al. Adult T-cell leukaemia with various abnormalities in endocrine and metabolic systems. Br J Haematol 1994;87: 853-5.
41. Spiliottis BE, August CP, Hung W, et al. Growth hormone neurosecretory dysfunction: A treatable cause of short stature. JAMA 1984;251:2223-2230.
42. Sklar C, Whitton J, Mertens A et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease; data from childhood Cancer Survivor Study. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3227-3232.
43. Wallace W HB, Thomson A B. Preservation of fertility in children treated for cancer. Arch Dis Child 2003;88:493-496.
44. Stevens MC, Mahler H, Parkes S. The health status of adult survivors of cancer in childhood. Eur J Cancer. 1998 Apr; 34(5): 694-8.
45. Neyzi O. Büyüme ve Gelişme . In: Neyzi O, Ertuğrul TY (eds), Pediatri. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi 2002.
46. Greulich WW, Pyle SI Radiographic Atlas of Skeletal Development of the hand and Wrist (2nd ed) California. Stanford University Press, 1959.
47. Blum WF. Insulin-like growth factors and their binding proteins. In: Ranke MB (ed) Functional Endocrinologic Diagnostics in Children Adolescent. Mannheim Germany J&J Verlag. 1992; pp102-119.

48. Chasalow FI, Ginsberg LJ. Laboratory aids and tolerance testing in Pediatric Endocrinology: A Practical Approach. In: Lifshitz F (ed) Pediatric Endocrinology (3rd ed) USA. Marcel Dekker Inc, 1996; pp 861-885.
49. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969;44:291-303.
50. Heinze E, Holl RW. Tests for β -cell function in childhood. In: Functional Endocrinologic Diagnostics in Children and Adolescent. Mannheim Germany J&J Verlag, 1992; pp 37-60.
51. Brown RS. The thyroid gland. In: Brook CGD, Hindmarsh PC (eds), Clinical Pediatric Endocrinology (4th ed). Blackwell Science, London, 2001: 288-320.
52. Fort PF, Brown RS. Thyroid Disorders in Infancy. In: Lifshitz F (ed), Pediatric Endocrinology: A clinical guide (3rd ed), Marcel Dekker, New York, 1996: 369-82.
53. Davies HA, Didcock E, Didi M, et al. Thyroid function in children treated for acute lymphoblastic leukemia Arch Dis Child. 1994;70:472-5.
54. Bhatia S, Tichelli A, Schover LR. Cancer Survivorship-Pediatric Issues: Hematol 2005;507-514.
55. Zadik Z, Zun A, Barel R, Cooper M: Evolving growth hormone deficiency in children with subnormal secretion of GH. J Pediatr. 1997;379:126-135.
56. Quigley C, Cowell C, Jimenes M, et al. Normal or early development despite gonadal damage in children treated for ALL. N Engl J Med 1989;321:143-151.
57. Pui CH, Crist WM. Biology and treatment of ALL. J Pediatr 1994;124:491-503.
58. Chatterjee R, Mills W, Katz M, et al. Germ cell failure and Leydig cell insufficiency in post-pubertal males after autologous bone marrow transplantation with BEAM for lymphoma. Bone Marrow Transplant 1994;13:519-522.
59. Pasqualini T, Chemes H, Domane H, et al. Evaluation of Testicular function following long-term treatment for ALL. Am J Pediatr Hematol Oncol 1983;5:11-20.
60. Darendeliler F, Özdemir Ö, Poyrazoğlu Ş. ve ark.. Çocukluk dönemi hematolojik malign hastalıklarda tedaviye bağlı gelişen gonad işlev bozuklukları. Çocuk Dergisi 2003; 3:246-253.
61. Bene MC, Bernier M, Casanovas R O, et al, European Group for the immunological Classification of leukemias The reliability and specificity of c-kit for the diagnosis of acute myeloid leukemias and undifferentiated leukemias. Blood;1998; 92:596-599.
62. Brown RS. The thyroid gland. In: Brook CGD, Hindmarsh PC (eds), Clinical Pediatric Endocrinology (4th ed). Blackwell Science, London, 2001: 288-320.

63. Hayran M, Özdemir O. Bilgisayar İstatistik ve Tıp (İkinci baskı), Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1996.
64. Relander T, Callavin- Stahl E, Garwicz S, Olsson AM, Willen M. Gonadal and sexual in man treated for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:52-63
65. İse T, Kishi K, İmahuku S, et al. Testicular histology and function following long-term chemotherapy of acute leukemia in children and outcome of patients who received testicular biopsy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 8:288-293 1986;
66. Docter R, Krennig E.P, Jong G. et al. The sick euthyroid syndrome: Changes in thyroid hormone metabolism. *Clinical Endocrinology* 39:499-518, 1993.
67. Yılmaz S, Özet G, Aylı M, Dağdaş S, Dinçer S, Alanoğlu G. Akut Lösemilerde Tiroid Hormonların İncelenmesi. *Gülhane Tıp Dergisi* 1999;41:57-60.
68. Hameed R, Zacharin MR. Long-term endocrine effects of cancer treatment: Experience of the Royal Children's Hospital, Melbourne. *J Pediatr, Child health* 2005;41,36-42.
69. Khoshnyat M, Larijani B, Ghavamzadeh A, Tabatabaei O. Thyroid, Parathyroid and Gonadal Function, and Glucose Tolerance After Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy *Int J Endocrinol Metab* 2003;1:14-21.
70. Shalet SM, Beardwell CG, Twomey JA, Jones PH, Pearson D. Endocrine function following the treatment of acute leukemia in childhood. *J Pediatr* 1977; 90: 920-923.
71. Livesey EA, Brook CG. Thyroid dysfunction after radiotherapy and chemotherapy of brain tumours. *Arch Dis Child*. 1989; 64: 593-5.
72. Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewanont P, et al. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Dec; 84: 4472-9.

EK TABLOLAR

Ek Tablo 1: Vakaların Tanıları ve Tedavi protokolleri

VAKA	Başlangıç yaşı	İzlem	Tip	Radyasyon dozu	Tedavi protokolü
S.D	1997	9	ALL	2400	Texas ALL
E.D	1999	7	ALL	2400	BFM 90
K.B	1989	17	ALL	1800	Texas ALL
M.S	1996	10	ALL	1800	Texas ALL
E.T	1996	9	AML	2400	BFM- AML
B.A	1990	16	ALL	2400	Texas ALL
Z.Ü	1999	7	ALL	2400	BFM-90
M.A	1996	10	ALL	2400	Texas ALL
O.T	1994	12	AML	1800	BFM AML
B.Y	1998	7	ALL	2400	BFM-90
İ.S	1996	10	ALL	2400	Texas ALL
A.O.B	1992	14	ALL	2400	Texas ALL
T.Ö	1995	11	AML	2400	BFM AML
A.K	1999	7	ALL	1800	BFM90
S.D	1998	8	ALL	2400	BFM90
M.AK	1993	12	ALL	2400	Texas ALL
A.H	1999	7	ALL	1800	BfFM 90
A.B.S	1998	8	ALL	2400	Texas ALL
B.T	1998	7	AML	2400	Texas ALL
A.K	1998	7	ALL	2400	Texas ALL
T.Ö	1995	9	AML	1800	BFM-AML

Ek Tablo 2: Vakaların İGF1 ve İGFBP3 Değerleri

Vaka	yaş	İGF1	Persentil	İGFBP3	Persentil
1E	23.2	176	10-50	4521	80-95
2E	17.5	82	<0.1	3216	50-75
3E	25.3	136	10-50	2785	20-50
4K	17	242	0.1-5	2337	5-20
5K	14.5	373	10-50	2604	5-20
6E	24.2	125	5-10	2270	5-20
7K	18.6	168	10-50	2765	20-50
8E	16.2	466	50-90	4296	80-95
9E	21	538	95	4543	80-95
10K	14,5	420	50-90	3660	50-80
11E	25,2	67	5	2020	5-20
12E	19	118	5	3033	50
13E	12,2	351	10-50	3654	50-80
14E	13,4	97	5	4820	80-95
15E	21	202	5-10	3856	50-80
16E	22	283	50	1976	<5
17E	11,5	395	50-90	3108	50-80
18E	11	224	5-10	4578	>95
19K	13	206	0.1-5	3556	50-80
20E	11.5	117	0.1-5	4269	>95
21K	14,5	176	5	3996	50-80

Ek Tablo 3: Vakaların Büyüme Hormonunu Uyku Profili

VAKA	0.dk	30.dk	60.dk	90.dk	120.dk	150.dk	180.dk	210.dk
1E	2,1	1,16	6,23	0,78	6,87	14,7	6,32	2,34
2E	1,33	0,19	0,9	16,24	17,09	3,45	1,22	0,17
3E	4,56	7,9	17,8	2,96	5,49	2,45	0,8	16,86
4K	0,32	2,16	4,42	3,36	1,17	2,46	2,15	0,89
5E	0,01	0,01	1,61	1,76	14,3	6,58	0,02	2,76
6E	0,17	2,19	0,86	1,17	0,3	0,01	0,07	0,19
7K	3,12	1,76	4,56	7,25	6,44	12,14	0,32	6,5
8E	2,45	9,63	4,35	1,36	6,24	3,84	0,38	4,21
9E	0,24	9,56	14,24	17,36	18,2	13,8	11,94	9,13
10K	3,56	6,4	1,16	0,25	2,76	11,4	6,32	4,16
11E	1,2	4,12	2,16	0,16	0,11	0,1	0,4	0,2
12E	0,01	2,78	4,49	0,51	0,49	0,8	3,94	3,13
13E	0,55	5,1	5,31	2,26	8,56	13,8	11,78	9,62
14E	0,4	3,75	1,2	0,12	9,45	2,1	3,85	0,42
15E	2,24	7,81	4,18	9,84	7,53	3,11	12,44	4,85
16E	0,32	2,36	6,96	1,32	4,87	2,83	3,64	5,81
17E	0,46	1,1	4,35	3,56	2,1	3,79	4,42	3,12
18E	10,92	0,81	6,84	0,01	10,27	4,4	0,76	3,89
19E	0,01	1,61	1,71	0,24	0,02	0,8	2,76	0,96
20E	0,04	16,31	18,31	15,69	11,84	6,83	3,05	0,35
21K	0,2	00,2	2,31	1,53	2,25	1,16	4,32	2,21

Ek Tablo 4: Vakaların Açlık Kan Şekeri ve OGTT sonuçları

OGTT	A.K.Ş	30.dk	60.dk	90.dk	120.dk
1E	125	187	189	167	159
2E	96	106	115	114	86
3E	87	90	142	139	113
4K	80	110	156	137	118
5E	83	91	109	98	87
6E	112	150	136	130	120
7K	79	116	132	106	96
8E	84	102	144	150	135
9E	91	114	134	105	105
10K	100	135	150	132	87
11E	83	102	126	98	96
12E	87	96	116	102	112
13E	91	116	141	105	90
14E	88	135	142	99	88
15E	96	121	120	115	106
16E	102	126	135	113	99
17E	91	99	114	96	91
18E	100	142	136	95	81
19E	94	105	114	89	84
20E	92	123	132	84	97
21K	95	130	125	96	90

Ek Tablo 5: Vakalarda Görülen Endokrin Yan Etkiler

Vaka	Tedavi yaşı	Beyaz küre	Hipofiz,Büyüme	Tiroid	Gonad Pankres
1.E-23.2	13,2	3700			Tip 2 diabet
2.E-17.5	10,5	1100	Boy kısalığı,		Hipogonadizm
3.E-25.3	8,3	27 200	Boy kısalığı		Hipergonadotropik hipogonadizm
4.K-17	7	3000	BH-NSD	Subklinik hipotiroidi	
5.E-14.5	4,5	28 700			Hipogonadizm
6.E-24.2	8,5	20300	Boy kısalığı BH eksikliği BH-NSD		
7.K-18.6	11,5	16500		Subklinik hipotiroidi	
8.E-16.2	6,5	2000	BH eksikliği, NSD	Kompanse hipotiroidi	
9.E-21	9	3700	Boy kısalığı		
10.K-14.5	7,5	346000	Boy kısalığı		
11.E-25.2	15,2	90100	Boy kısalığı, BH eksikliği,NSD	Hipotiroidi	
12E-19	12	20 500	Boy kısalığı, BH eksikliği, BH-NSD	Kompanse hipotiroidi	Hipergonadotropik,hipogonadizm
13.E-12.2	2,5	86 800			
14.E-13.4	6,5	8 200		Subklinik hipotiroidi	
15.E-21	14	1 500			
16.E-22	10	134 900			Hipergonadotropik,hipogonadizm
17.E-11.5	5	11300	BH-NSD		
18.E-11	3	3300			
19.E-13	5	62800	BH-NSD		
20.E11.5	4	7200			
21.K-14	5	2500	BH-NSD		

Ek Tablo 6. Vakaların Tiroid Hormon Hüzeyleri ve TRH Uyarım Testine TSH Cevapları

Vaka	s T ₃ (pg/ml)	s T ₄ (pg/ml)	TSH (uIU/ml)	Tiroglobulin	TRH'ya TSH yanıtı (mIU/ml)		
					20.dk	40.dk	60.dk
1E	3.2	13.74	1.63	4.52	11.72	9.13	6.71
2E	4.3	12.8	0.28	6.69	6.44	5.19	3.56
3E	2.41	13.6	1.51	9.7	18.73	15.91	10.03
4K	3.82	11.7	3.33	5.12	18.41	35.08	20.37
5E	3.4	12.61	1.9	3.36	23.86	16.60	12.10
6E	3.05	13.8	0.96	4.09	11.72	9.13	6.71
7K	2.54	14.8	2.79	7.2	23.30	38.30	33.20
8E	3.55	11.7	4.13	9.5	30.60	29.60	27.20
9E	3.52	10.93	0.54	9.21	15.33	12.76	7.13
10K	2.4	10.8	0.91	12	10.15	6.51	3.14
11E	2.46	5.56	25.16	16	155	186	255
12E	2.41	9.86	5.15	6.25	20.8	42.2	29.16
13E	3.09	7.49	2.24	17.5	13.11	10.07	7.04
14E	3.36	9.79	1.20	4.43	24.87	37.48	27.31
15E	2.56	13.1	1.2	9.23	12.76	8.47	7.04
16E	3.12	12.47	3.47	6.43	2.77	0.69	1.26
17E	2.98	12.4	2.92	9.09	18.74	16.99	9.80
18E	4.06	13.14	3.96	8.23	17.66	16.23	9.65
19E	1.76	10.25	2.92	11.2	11.32	6.86	4.76
20E	3.33	14.12	2.72	2.48	7.70	6.53	3.40
21K	2.23	11.3	1.08	4.13	4.21	3.86	2.76

TC.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

**HACI MEHMET KEZER'ait "LÖSEMİ TEDAVİSİNDE
KEMORADYOTERAPİNİN ENDOKRİN KOMPLİKASYONLARI" adlı çalışma,
jürimiz tarafından Çocuk sağlığı ve Hastalıkları,Anabilim Dalı'nda Tıpta
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tarih :

İmza

Başkan..... İmza

Üye İmza

Üye İmza

Üye İmza

Üye İmza

