



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

ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE TEDAVİNİN BÜYÜME VE KEMİK
SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Filiz KART

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Betül SEVİNİR

Bursa-2006

İÇİNDEKİLER

| | |
|-------------------|--------|
| İÇİNDEKİLER | i |
| TÜRKÇE ÖZET | ii-iii |
| İNGİLİZCE ÖZET | iv-v |
| KISALTMALAR | vi |
| GİRİŞ | 1-19 |
| GEREÇ VE YÖNTEM | 20-23 |
| BULGULAR | 24-54 |
| TARTIŞMA VE SONUÇ | 55-79 |
| EKLER | 80-82 |
| KAYNAKLAR | 83-91 |
| TEŞEKKÜR | 92 |
| ÖZGEÇMİŞ | 93 |

ÖZET

Günümüzde gittikçe artan oranlarda kanser tedavisinden sağ kalan çocuk erişkin yaşa ulaşmaktadır. Hastaların çoğu tanı aldıkları dönemde halen maksimum kemik gelişimi sürecindedirler ve bu hastalarda yetersiz kemik kitlesi birikimi sonucu hayatın ilerleyen dönemlerinde osteoporoz için artmış risk ortaya çıkar. Bu çalışmada, lenfoma ve solid tümör tanısı almış, tedavileri tamamlanmış çocukların büyümeleri ve kemik sağlıkları değerlendirildi.

Ağustos 1997-Temmuz 2004 tarihleri arasında lenfoma ve solid tümör tanısı almış, kemoterapi ve/veya radyoterapi protokolleri ile iyileşmiş, tedavisi sonlandırılmış 71 çocuk çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri (tanıda ve çalışma anında), tedavi protokolleri, izlem süreleri, kırık öyküleri, gün içindeki aktivite ve beslenmeleri değerlendirildi. Ca, P, Mg, ALP, PTH, vit D, TT4, TSH ve IGF 1 değerlerine bakıldı. Kemik yaşı tayini için sol el bilek grafisi ve kemik mineral yoğunluğunu (KMY) değerlendirmek için DEXA çekildi.

Çalışmamızda tanıdan değerlendirmeye kadar geçen sürede hastaların boy persentilinde anlamlı azalma olduğu ve radyoterapinin boy persentilindeki gerilemede önemli bir etken olduğu bulundu. Ağırlık persentilinin steroid alan NHL grubunda anlamlı oranda arttığı, radyoterapi alan grupta ise radyoterapi almayan gruba göre ağırlık persentilinde azalma olduğu saptandı. Hastaların %63'ünde kemik mineralizasyon bozukluğu (osteopeni veya osteoporoz) bulundu. KMY üzerine etkisi olabilecek faktörler değerlendirildiğinde; RT alımının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde KMY düşüklüğüne neden olduğu saptandı ($p=0.049$). Sitotoksik ilaçlar ile osteopeni ve osteoporoz arasında ilişkili bulunmadı. Vit D ve IGF 1 düzeyleri ile KMY ilişkili saptandı. Tedavisiz izlem süreleri arttıkça kemik sağlıklarında düzelme olduğu görüldü. Hastaların %85'inde günlük Ca alımının düşüktü.

Günlük Ca alımı düşük olan hastaların KMY z skorları daha düşük bulundu ($p>0.05$).

Sonuç olarak; bu çalışmada kanserden iyileşen çocuklarda büyüme ve kemik sağlığının önemli ölçüde etkilendiği görüldü. Bu hastaların tanı anından itibaren beslenmelerine ve fiziksel aktivitelerine gereken önem verilmelidir. Oluşabilecek komplikasyonlar açısından takiplerine devam edilmesi ilerideki hayat kalitelerini arttırmak için gereklidir.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı kanseri, osteoporoz, osteopeni, tedavi, geç etkiler

SUMMARY

THE EFFECTS OF PEDIATRIC CANCER THERAPY ON GROWTH AND BONE HEALTH

Recently, many children have been surviving until adult ages with an increasing ratio after cancer therapy. At the time of diagnosis, most of the patients are facing maximum bone development and these patients have increased risk of osteoporosis because of insufficient bone mass deposition related to several factors. In this study; growth and bone health, after the cessation of therapy, of children having lymphoma or solid tumors were evaluated.

In this study, 71 children who had lymphoma and solid tumors and given chemotherapy and/or radiotherapy protocols and became healthy after the cessation of therapies between August 1997 and July 2004 were evaluated. Demographic data (at the diagnosis and during the study), therapy protocols, duration of observation, history of fracture, daily activities and nutrition status of the patients were evaluated. Ca, P, Mg, ALP, PTH, vit D, TT4, TSH and IGF 1 values of patients were studied. Left hand wrist radiography and DEXA were performed to determine the bone ages and the bone mineral densities, respectively.

In this study, the mean length percentiles of all patients were reduced from the time of diagnosis until the study time and this was significantly affected from radiotherapy. The mean weight percentile was significantly increased in NHL group who were treated with steroids; and it was decreased in the radiotherapy group compared to the non-radiotherapy group. Bone mineralization defects (either osteopenia or osteoporosis) were found in 63% of patients. When we evaluated the factors expected to affect bone mineral density, radiotherapy resulted with a statistically significant decrease in bone mineral density ($p=0.049$). There were no correlations

between cytotoxic drugs, osteopenia and osteoporosis. Vit D and IGF 1 levels of patients were significantly correlated with bone mineral density. The longer was the time after the cessation of therapies, the greater was the improvement in bone mineral density without any treatment directed against bone health. Daily Ca intake was low in 85% of the patients. Patients having low daily Ca intakes had lower bone mineral density z scores ($p>0.05$).

In conclusion; this study shows that growth and bone health of children who survived after cancer therapy were significantly affected. It is important to be careful about physical activities and nutrition of these patients. It is necessary to follow up these patients for preventing possible complications and improving their quality of life.

Key words: Childhood cancer, osteoporosis, osteopenia, therapy, late effects

KISALTMALAR

| | |
|-------|--|
| RT | : Radyoterapi |
| KT | : Kemoterapi |
| BH | : Büyüme hormonu |
| KMY | : Kemik mineral yoğunluğu |
| Vit D | : Vitamin D |
| IGF 1 | : “Insulin like growth factor 1” |
| KS | : Kortikosteroid |
| PTH | : Parathormon |
| IGFBP | : “Insulin like growth factor binding protein” |
| DEXA | : Dual enerji X-Ray absorpsiyometri |
| Mtx | : Metotreksat |
| ALL | : Akut lenfoblastik lösemi |
| IL 1 | : İnterlökin 1 |
| IL 6 | : İnterlökin 6 |
| SSS | : Santral sinir sistemi |
| HH | : Hodgkin hastalığı |
| VKİ | : Vücut kitle indeksi |
| NHL | : Non Hodgkin lenfoma |
| WT | : Wilms tümörü |
| YDS | : Yumuşak doku sarkomu |
| İT | : İntratekal |

GİRİŞ

Çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalım oranı, çoklu ilaç tedavi ilkelerinin gelişmesi, operasyon tekniklerinin ve radyoterapinin (RT) iyileşmesi ile %60-77'nin üzerine çıkmıştır (1-3). Çocukluk çağı kanserlerinin önemli ölçüde tedavi edilebilir bir hastalık grubu haline gelmesiyle, yaşam süresi uzamış kişilerde hastalığın kendisine ve tedavisine bağlı geç etkilerle karşılaşmaya başlanmıştır. Bu durum da, sağ kalanlarda kanserin kendisinin ve tedavisinin geç dönem etkilerinin değerlendirilmesi ihtiyacını ortaya çıkarmıştır (4-6).

Yaşam süresinin uzaması, kanser tedavilerinin geç etkilerinin olduğunu ve mümkün olduğunca çocukların normal fizyolojik fonksiyonlarını ve büyümelerini koruyacak şekilde tedavilerin düzenlenmesinin gerekliliğini göstermiştir (3). Geç dönem etkilerin bilinmesi toplum sağlığı açısından da önemlidir. Gelişen, büyüyen dokuların hasarlanma eğiliminin daha yüksek olması nedeniyle çocuklarda kanser tedavisinin istenmeyen sonuçları daha ağır olmaktadır. Tedavide uygulanan RT ve kemoterapinin (KT) yan etkileri, uygulandığı sırada hastanın yaşı ve tedavinin tipi ile ilgilidir (3,7).

Son yıllarda gelişen tedavi protokolleri ile kanserden sağ kalım sürelerinin uzaması, kanserin kendisinin ve kanser tedavisinde uygulanan tedavi protokollerinin kısa ve uzun dönemde etkilerinin değerlendirilmesine olanak sağlamıştır (3-5,8). Geç etkilerin başında hastalığa veya tedavisine bağlı gelişebilen ikincil kanserler, hastaların hayat kalitesini etkileyen kognitif fonksiyonlar, seksüel yaşam ile ilgili geç etkiler ve kemik metabolizması üzerindeki geç etkiler gelir (4).

Büyüme ve kemik sağlığındaki bozulma, lenfoma ve solid tümörlü çocuklarda hastalığın kendisinin ve tedavisinin komplikasyonlarıdır (5,9). KT, RT, ciddi enfeksiyonlar, yetersiz beslenme ve fiziksel aktivitenin kısıtlanması tedavi sırasında bu duruma neden olan faktörlerin başında gelir (9). Günümüze kadar yapılan çalışmalara rağmen kanser tedavilerinin

komplasyonlarının insidans ve prevalansı halen tam olarak açığa kavuşmamıştır (10).

Çocuklarda kanser tedavisi sırasında sık karşılaşılan bir sorun da boy uzamasındaki duraklamadır. Bazı durumlarda bu bozukluk kalıcı hatta ilerleyici olabilir. RT, büyüme hormonu (BH) salınmasını bozar (3,5). KT'den sonra boyca büyümedeki duraklama genellikle geçicidir (4). Bazı çalışmalar, kanserden sağ kalan çocuklarda boy uzunluğundan daha fazla vücut ağırlığının etkilendiğini göstermiştir. Uzun dönemde kilo kaybı genellikle intestinal malabsorbsiyon nedeniyle olmaktadır (5,10).

Beyin tümörü olan çocukların bir kısmında obezite geliştiğini gösteren çalışmalar vardır. Bu durum, genellikle tedavi sırasında veya tedaviden sonra ilk yıl içinde görülür. Bu hastaların çoğu kranial veya tüm vücut RT'si almış çocuklardır. Bazı kemoterapötik ilaçların veya kortikosteroidlerin (KS) obeziteye katkısı olduğu düşünülmektedir (3,10).

BH eksikliği, RT ve KT, çocuklarda azalmış kemik mineral yoğunluğuna (KMY) neden olur. Yakın zamanlarda çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalan kişilerde KMY'yi değerlendirmek için yapılmış az sayıda çalışma vardır (5,11).

Kemik kitlesi, çocukluk çağı boyunca progresif olarak artar ve özellikle ergenlik dönemi boyunca tüm kemik kitlesinin yaklaşık %40'ı birikir. Doruk kemik kitlesine geç ergenlik döneminde ulaşılır ve bunun azalması osteoporoza neden olabilir (11). Birçok hastalık çeşitli mekanizmalarla çocukluk çağı ve ergenlik dönemi boyunca kemik kitlesi birikimini etkileyebilir. Kanserli çocuklarda sağ kalım süresinin uzaması bu yaş grubunda azalmış kemik kitlesi insidansında artışla sonuçlanmıştır (6,11). Yapılan bir çok çalışmaya rağmen günümüzde halen çocukluk çağı lenfoma ve solid tümörlerinden hayatta kalanlarda osteoporoz gelişim riski açısından çok az bilgi vardır (6,12,13).

Çocukluk çağında lenfoma ve solid tümörlerin tedavisinde kullanılan KT ve RT'nin kemik metabolizması üzerine olan etkileri araştırılırken öncelikli olarak normal kemik yapısı, mineralizasyonu, metabolizması ve bunları etkileyen faktörler gözden geçirilmelidir.

Kemik Yapısı

Kemik, dinamik bir organdır ve hızlı geri dönüşüme (turnover) sahiptir. Vücut ağırlığını kaldırma ve çeşitli fiziksel aktivitelerin stresine dayanma yeteneği vardır. Kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve magnezyum (Mg) için vücut rezervuarıdır. Kemik büyümesi ve geri dönüşüm oranı çocukluk dönemi boyunca daha yüksek olduğu için metabolik kemik hastalıklarının çeşitli klinik bulguları çocuklarda erişkinlerden daha dikkat çekicidir (14,15).

Kemik dokusu, hücreler, mineral ve matriks içerir. Hücre dışı matriksin %35'i organik ve %65'i inorganiktir. Hücre dışı protein matriksin büyük bir kısmını (%90) tip 1 kollajen oluşturur. Tip 1 kollajeni osteoblastlar sentezler ve mineralize eder. Bunun dışında osteokalsin, osteonektin, proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar ve lipidler bulunur. Osteokalsinin sentezi, vitamin K ve vitamin D (vit D) bağımlıdır. Yüksek kemik geri dönüşüm basamaklarında serum osteokalsin seviyeleri yükselmiştir. Hücre dışı inorganik matriks, hidroksiapatit ve okto kalsiyum fosfatı içeren yüksek oranda organize kalsiyum fosfat kristallerinin birikmesine izin verir. Bunların yanında düşük oranda organize amorf kalsiyum fosfat, kalsiyum karbonat, sodyum, Mg ve sitrat da bulunur. Hidroksiapatit, kemik matriks yapısının derininde bulunurken, amorf kalsiyum fosfat tabakası yeni oluşmuş veya yeniden modellenmiş (remodeling) kemiğin yüzeyinde bulunur (14,16).

Kemik dokusunun hücresel elemanları osteoblastlar ve osteoklastlardır. Yapımın ana hücresi olan osteoblastlar, stromal mezenşiyal hücrelerden gelişir ve kemik matriks proteinlerini salgılar. Yıkımdan sorumlu olan osteoklastlar ise kemik iliğinin mononükleer kök hücrelerinden

kaynaklanır. Osteoklastların farklılaşması ancak osteoblast varlığında mümkün olur (14,16,17).

Kemik büyümesi, çocuklarda kemiklerin ucunda bulunan kıkırdak hücrelerinin kalsifikasyonu sonucu oluşur. Ekstrasellüler sıvıdaki Ca ve P konsantrasyonları uygunsa kondrositler veya kıkırdak hücrelerinde mineral birikerek mineralizasyon meydana gelir. Vit D - paratiroid hormon (PTH) aksının görevi, ekstrasellüler sıvıdaki Ca ve P konsantrasyonlarını mineralizasyona izin verecek uygun seviyede sürdürmektir. BH, somatomedin C (IGF 1), tiroid hormonu, insülin, transforme edici büyüme faktörü β (TGF β), pubertal büyüme atağında androjenler ve östrojenler, kıkırdağın büyüme ve mineralizasyonunda rol alan diğer hormonlardır. Kemikte BH, kondrosit farklılaşması ve lokal büyüme faktörlerinin sentezini uyarır. Buna rağmen BH'nin kemik üzerine direkt etkisi kısıtlıdır. BH, karaciğer ve iskelet hücrelerinden IGF 1 üretimini uyarır. IGF 1, kemik kollajen ve matris sentezini artırır, osteoblastların bölünmesini uyarır. Ayrıca böbreklerde 1α hidroksilaz aktivitesini artırır. KS'lerin fizyolojik konsantrasyonlarının üzerindeki değerleri, kıkırdak fonksiyonunu ve kemik büyümesini bozar (14).

Kortikal ve trabeküler kemik olmak üzere iskelet sisteminde iki tip kemik bulunmaktadır. Kortikal kemik iskelet sisteminin %80'ini oluştururken trabeküler kemik %20'sini oluşturmaktadır. Trabeküler kemik, kafatası, pelvis, vertebra ve uzun kemiklerin uçlarında bulunmasına karşılık kortikal kemik, uzun kemiklerde bulunur. Trabeküler kemikte metabolizma daha hızlıdır ve kemik kitlesindeki değişiklikler bu bölgelerde daha erken saptanır (8,16,17).

Kemik dokusunda sürekli yapım ve yıkım olayları ile kemik döngüsü adı verilen kendini yenileme süreci vardır. Erişkinlerde yapım ve yıkım eşit oranlarda iken çocuklarda ve ergenlerde kemik yapımı her zaman yıkımdan fazladır. Bu da doruk kemik kitlesinin çocukluk ve adolesan dönemde kazanılmasına neden olur (8,17,18).

Kemiklerin büyüme paterni; pubertal dönem boyunca ekstremitelerde kemiklerinde uzunlamasına büyümenin hızlanması, erken adolesan dönemi boyunca vertebrada artmış büyüme ve geç adolesan döneminde kemik mineral depolanmasında artma şeklindedir. Mineral eksikliği, normal kemik mineral depolanma sürecine engel olur (14).

Kemik kitlesi, çocukluk çağı süresince progresif olarak artar ve özellikle adolesan dönemi boyunca total kemik kitlesinin yaklaşık %40'ı birikir. Maksimum kemik kitlesinin %90'ı 18 yaşına kadar tamamlanır ve 30 yaşında %100'e ulaşılır. Bu dönemde kemik kitlesinde meydana gelen değişimler erişkinlerdeki osteoporozun en önemli belirleyicisidir (8,11,19).

Kemik, yaşam boyunca yapımı (formasyon) ve yıkımı (rezorpsiyon) olan dinamik bir dokudur. Bu olaya "yeniden modellenme" denir. Yeniden modellenme, gençlerde en yüksek düzeyde olup yaşam boyunca azalan oranlarda devam eder (3,8). Yeniden modellenme, eski kemik dokusunun sürekli yeni kemik dokusuyla değiştirilmesi yoluyla kemik yapının korunmasında önemli rol oynar ve aktivasyon, yıkım ve yapım olmak üzere üç aşamada gerçekleşir. Aktivasyonun başlaması için tetiği çeken faktörlerin ne olduğu tam olarak bilinmemektedir fakat PTH, vit D, kalsitonin, lokal iyon seviyeleri ve mekanik streslerin rol oynadığı düşünülmektedir. Aktivasyon aşamasından sonra yıkım aşaması gelir. Bu aşamadan sorumlu olan hücreler osteoklastlardır. Kemikteki mineral ve matriksi parçalayarak birbirinden ayırırlar ve bu dönem yaklaşık 3 gün sürer. Bu dönemi 2 haftalık inaktif dönem izler. Yapım döneminde osteoblastlar rol alır. Osteoblastlardan osteoid sentezlenir ve yaklaşık 6 hafta sürer. Osteoblastlar yıkılmış alanları osteoid doku ile doldurur. Ardından bu bölgelerde mineralizasyon başlar ve yaklaşık 10 gün sürer. Tüm bu süreç yaklaşık 3 ayda tamamlanır ve sağlıklı insanlarda yıkım ve yapım oranları denge içindedir (17,18,20).

Kemik Metabolizmasının Biyokimyasal Belirleyicileri

Kalsiyum (Ca): İnsan vücudunda en fazla bulunan elektrolittir. Sağlıklı erişkinlerde vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini (1300 gr) oluşturur. Gelişme döneminde Ca'un her gün 150-200 mg net alımı gereklidir. Vücut Ca'unun %99'u kemik dokusunda bulunur. İnsan vücudunda normal Ca değeri 9-10.6 mg/dl arasındadır. Çocuklarda Ca konsantrasyonu daha yüksektir ve 16-20 yaşlarında erişkin değerlerine düşer. Ca dengesi 3 ana organın (kemik, barsak ve böbrek) arasındaki iletişim ile sürdürülür. Esas olarak PTH ve vit D, daha az oranda da kalsitonin tarafından düzenlenir. Plazma Ca konsantrasyonunun normal sınırlar içinde tutulabilmesinde PTH ve vit D kritik bir öneme ve yüksek duyarlılığa sahiptir (14,15,17,21,22).

Fosfor (P): Karbon, nitrojen ve Ca'dan sonra insan vücudunda en fazla bulunan dördüncü elementtir. Sağlıklı erişkinde vücut ağırlığının yaklaşık %1'ini (600-700 gr) oluşturur. İskelet büyümesi ve birikimi için P dengesi artıda olmalıdır. Fosforun %85'i kemik dokusunda, geri kalan miktarın büyük bir kısmı (%14) hücre içinde bulunur. Plazmada bulunan P, fosfolipidler ve fosfat esterlerinden meydana gelen organik form ve inorganik form olmak üzere iki ana formda bulunur. Toplam plazma P konsantrasyonu yaklaşık 14 mg/dl iken bunun yaklaşık 4 mg/dl'si (yaklaşık %30) inorganik formdur ve klinikte sadece inorganik fosfat formu rutin olarak ölçülür. Vücutta P seviyesi yenidoğanlarda en yüksek iken yaşla birlikte azalarak genç adolesan dönemde erişkin değerlere iner. Fosfor dengesini sağlayan ana organ böbreklerdir. Birçok hormon ve sitokin, P geri emilimini etkiler. Ana görevi Ca dengesini düzenlemek olan PTH, P'un böbreklerden geri emilimi için de en iyi fizyolojik düzenleyicidir. Barsaklardan P emiliminde rol alan faktörler arasında en önemli olanı vit D'nin aktif metaboliti 1,25(OH)2D₃'dür. Hipofosfatemi, böbreklerde 1,25(OH)2D₃ yapımını ve dolayısıyla da barsaklardan P emilimini artırır. Ayrıca direkt olarak kemikten Ca ve P mobilizasyonunu arttırabilir. PTH, 1,25(OH)2D₃ yapımını uyarak dolaylı şekilde P'un barsaklardan emilimini artırır (14,15,17,21,22).

Magnezyum (Mg): İnsan vücudundaki ortalama Mg miktarı 21-25 gr'dır. Mg'un üçte ikisi kemikte, geri kalanı da hücre içinde bulunmaktadır. Büyük oranda intrasellüler katyondur ve sadece %1-2'si ekstrasellüler boşluktadır. Metabolizması öncelikle vit D tarafından düzenlenir. Vit D, Ca ve P'da olduğu gibi Mg'un da barsaklardan emilimini kontrol eder. Mg'un tübüler geri emilimi, Ca ve sodyum ile paraleldir. Plazma Mg seviyesinin yükselmesi, Mg'un böbrekten geri emilimini baskılar. PTH'nun, böbreklerden Mg'un geri emilimini arttırıcı, plazma Ca düzeyinin ise azaltıcı etkisi vardır. Ayrıca PTH kemikten Mg salınımını arttırır. Tiroid hormon seviyesinin yükselmesinde, Mg geri emilimi geçici olarak düşer (14,15,17,21,22).

Parathormon (PTH): Paratiroid bezlerden salgılanan 84 aminoasitten oluşan bir peptittir. Sentezlenen PTH, sekretuar granüllerde depolanır ve gerektiğinde salınır. PTH, karaciğer (%80) ve böbrek (%20) tarafından hızla metabolize edilir. Yarılanma ömrü 2 dakikadır. PTH salınımının ana düzenleyicisi plazmada dolaşan Ca'dur. Katekolaminler ve Mg da PTH salınımının diğer uyarıcı faktörleridir. Orta düzeyde hipomagnezemi, PTH salınımını uyarırken, Mg'daki uzamış baskılanma PTH salınımını durdurur. Hipermağnezemi, PTH salınımını baskılar. PTH'un ana hedef dokuları kemik ve böbreklerdir. İskelet ve böbrekler üzerine direkt olarak, barsaklar üzerine indirekt olarak etki ederek ekstrasellüler Ca düzeyini normal seviyede tutmaya çalışır. Kemikte PTH aktivitesi için vit D'ye gereksinim vardır. PTH'un Ca metabolizmasındaki etkisi, proksimal tubulustaki 1 α hidroksilazı aktive ederek olur. PTH, P'un tübüler geri emilimini baskılayarak fosfatürük bir etki oluştururken Ca'un tübüler geri emilimini arttırır. Osteoblastlar ve osteoklastlar üzerine etki ederek kemik yıkımını arttırır ve kemikten Ca ve P mobilizasyonuna yol açar. PTH'nun iskelet üzerine etkisi dağılım biçimine bağlıdır. Aralıklı PTH salınımı kemik formasyonunu arttırırken kronik hiperparatiroidizm osteitis fibroza, osteomalazi, fokal kemik rezorpsiyonu ve peritrabeküler kemik iliği fibrozisine neden olur (15,17,21).

Vitamin D (Vit D): Kolesterol metabolitidir. Bitkilerden üretilen Vit D₂ (ergokalsiferol) veya insan derisinde 7-dehidrokolesterolden ultraviyole ışınları ile (290-320 nm) dönüşerek oluşan Vit D₃ (kolekalsiferol) şeklinde bulunmaktadır. Bu iki form da biyolojik olarak inaktif prohormonlardır ve aktive olup vit D reseptörlerine bağlanabilmesi için 25 ve 1'inci karbonlarında hidroksilasyonu gereklidir. Karaciğerde, 25 hidroksilasyon birden fazla enzim ile katalize edilir. Meydana gelen 25OHD'nin dolaşımdaki konsantrasyonu öncelikle vit D'nin diyetle alımı ve güneş ışığına maruz kalma ile belirlenir. 25OHD, vit D'nin kanda en fazla bulunan formudur, vit D reseptörlerine bağlanma ve biyolojik yanıt oluşturmada çok düşük kapasitesi vardır. Vit D'nin aktif formu 1,25(OH)2D₃'dir ve dolaşımdaki miktarı öncelikli olarak böbreklerdeki sentezini yansıtır. Keratinositler, makrofajlar ve osteoblastlarda da 1α hidroksilaz aktivitesi bulunur. Vit D'nin biyoaktivasyonunda 1α hidroksilasyon, kontrol basamaktır. Böbreklerde 1,25(OH)2D₃'nin sentezi PTH, Ca, P ve 1,25(OH)2D₃'nin kompleks regülasyonu ile olur. PTH, IGF 1 ve P eksikliği 1,25(OH)2D₃ sentezini uyarırken plazma iyonize Ca ve 1,25(OH)2D₃'nin kendisi sentezi baskılar. 1,25(OH)2D₃, Ca ve P metabolizmasının hormonal düzenlenmesinde rol oynayan başlıca hormondur. Bu nedenle kemik mineralizasyonu ve normal büyüme için kritik öneme sahiptir. Serum 1,25(OH)2D₃ seviyesi çocuklarda erişkinlerden daha yüksektir. Hayatın ilk 1 yılında ve adolesan büyüme atağı süresince zirve yapar. 1,25(OH)2D₃ reseptörleri, barsaklarda, iskelette ve böbreklerde bulunur. Barsaklarda Ca bağlayan protein yardımıyla Ca emilimini sağlar. Ayrıca bu etkiden bağımsız olarak P emilimini de arttırarak ekstrasellüler Ca ve P düzeylerinde artışa neden olur. Kemik hücrelerinin hem fonksiyon hem de metabolizması üzerine birçok etkisi vardır. Vit D'nin ana hedef hücresi osteoblastlardır. Bunun yanında osteoklastlara da etkili olur. Kemik matriks proteinlerinden osteokalsin, indirekt olarak da tip 1 kollajen, alkalen fosfataz (ALP) transkripsiyonu vit D ile uyarılır. Vit D ayrıca önemli bir kemik rezorpsiyon hormonudur. Osteoklastların maturasyon ve formasyonunu arttırır. Bu iki etki sonucunda fokal Ca, P artışı ve osteoblast fonksiyonlarının regülasyonu kemik formasyonunu arttırır (15,17,21).

Kalsitonin: Tiroid bezinde parafoliküler C hücreleri tarafından salgılanır ve 32 aminoasitli bir peptittir. Parafoliküler C hücreleri, paratiroid hücreleri ile aynı Ca reseptörlerini kullanarak Ca düzeylerine duyarlılık gösterir. Hiperkalsemik durumlarda bu hücrelerden kalsitonin salınımı olur. Hedef organları osteoklastlar ve renal tübüler hücrelerdir. Kalsitoninin ana etkisi osteoklastik kemik yıkımını baskılamaktır. Böbreklerde ise P geri emilimini baskılar. Sonuç olarak kalsitonin, Ca ve P düzeylerinde düşmeye neden olur, kemik dokusunda Ca ve P'un depolanmasını sağlar (15,17,21).

Büyüme faktörleri: İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF 1 ve IGF 2), iskelette en fazla bulunan büyüme faktörleri olup kemik formasyonunun parakrin ve otokrin düzenleyicisi olarak etki gösterirler. IGF'ler hücre büyümesi ve metabolizması için önemli, gerekli metabolik ve mitojenik faktörlerdir. Lokal IGF 1 ve 2 osteoblast yapımı ve farklılaşmasında etkili olarak kemik yapımında rol alır. IGF 1, epifizleri etkileyerek büyümeyi tetikler. İnsan IGFBP ailesi 6 proteinden oluşur ve IGFBP3 postnatal yaşamda en önemli bağlayıcı proteindir. IGF'ler, plazmada IGF bağlayıcı proteinlere (IGFBP) bağlı olarak dolaşır ve IGF'lerin çoğu IGFBP3'e bağlanır. IGFBP'ler, IGF'lerin hücre üzerindeki proliferatif ve mitojenik etkilerinin modülasyonunu sağlar. IGFBP5, osteoblastik aktiviteyi artırırken IGFBP4 baskılamaktadır. IGF'ler ve bağlayıcı proteinleri BH eksikliğinde azalır ve fazlalığında artar. BH-IGF 1 aksı kemik kitlesinin devamı için önemlidir (9,23,24).

Alkalen Fosfataz (ALP): Osteoblastlar, karaciğer, barsak ve böbrek hücreleri tarafından salınır. Çocuklarda ALP'nin %80'i kemikteki matür osteoblastlar tarafından salınır. Kemikteki osteoblastik aktivite ile doğru orantılı olarak artar ve kemik yapımının göstergesi olarak sıklıkla kullanılır (16,25).

Kemik Mineralizasyon Bozuklukları

Osteopeni: Aynı yaş, cins ve ırktaki bireyler için normal değerlere oranla kemik kitlesindeki azalmayı ifade eden klinik bir tanıdır. Osteoporozu oluşturan faktörlerden birisidir (26).

Osteoporoz: Sistemik iskelet hastalığı olarak tanımlanmaktadır ve önemli bir halk sağlığı sorunudur. Erişkinlerde yüksek morbidite ve yüksek maliyete yol açan dünya çapında bir problemdir (8,16,17,27). Kemikte mineral-matriks oranında değişiklik olmaksızın organik ve mineral matriks kitlesinde birlikte azalma ve kemik mikroyapısında bozulma ile karakterize bir hastalıktır (14). Kemik yıkım ve yapım sürecinin net yıkım yönüne doğru değişmesi sonucu osteoporoz gelişir (18,21). Kırık riskinde artma ile sonuçlanır. Kanser tedavisi almış ve sonrasında tedavideki uygulamalara bağlı kemik hastalığı geliştiren bireyler sekonder osteoporoz sınıfındadır (14,17).

Osteoporozda kemiğin histolojik kesitlerinde normal derecede mineralizasyon fakat özellikle trabeküler kemikte olmak üzere kemik hacminde azalma göze çarpar (5). Yaşam boyu iskelet sağlığının anahtarı “doruk kemik kitlesi”dir. Gelecek hayattaki kemik mineral yoğunluğu ve sonraki kemik kaybı büyük oranda adolesan dönemde ulaşılan doruk kemik kitlesine bağlıdır (16,17,27). Osteoporoz riskinin %60’ı çocukluk dönemindeki yetersiz kemik mineral yoğunluk gelişimi ile açıklanabilir. Bu nedenle Dent’in deyiimiyle “senil osteoporoz pediatrik bir hastalıktır” (16,17).

Normal Kemik Mineralizasyonu Üzerine Etkisi Olan Faktörler

Çocukluk ve adolesan dönemde doruk kemik kitlesine ulaşma genetik, etnik yapı, hormonlar, beslenme, yaşam tarzı ve fiziksel aktivite gibi faktörlerin etkileşimi sonucunda gerçekleşmektedir (28).

Kalıtım: Ergenlik döneminde doruk kemik kitlesinin kazanılmasında genetik ve yapısal faktörler en büyük etkindir (8,16). İkizler üzerinde yapılan bir çalışmada, maksimum kemik kitlesinin belirleyicisinin kalıtım olduğu, kemik mineral yoğunluğunun %70'inin kalıtım tarafından belirlendiği bildirilmiştir (29-31). Genetiğin kemik kitlesine etkisi yaşla birlikte azalmaktadır. Beyazlar ve Asyalılar etnik grup olarak osteoporoza daha eğilimlidirler (8,17).

Yaş, vücut ağırlığı, pubertal evre ve boy: KMY yaşla, ağırlıkla ve çocukluk çağı boyunca pubertal gelişimle artmaktadır (1). Çocuklarda yıllık KMY artışı, en fazla 1-4 ve 12-17 yaşları arasında meydana gelir (19,32). Yapılan bir çalışmada yaş, kilo ve Tanner evresi, kemik kitlesini etkileyen en önemli faktörler olarak belirtilmiştir. Aile öyküsü, aşırı zayıf veya kilolu oluş, pubertenin başlama yaşı her olguda riskin belirlenmesinde ele alınması gereken yapısal özelliklerdir (15,17,33).

Cinsiyet: Yapılan çalışmalar cinsiyetin kemik mineralizasyonunda önemli olmadığını göstermektedir. Fakat 12 yaş civarında, KMY kızlarda anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, kızların erkeklerden daha önce puberteye girmesine bağlanmıştır (32-34). Başka bir çalışmada erkeklerin her yaşta daha fazla kemik kitlesine sahip olduğu ve KMY'de daha yumuşak düşüşler gösterdiği belirtilmektedir (5).

Beslenme alışkanlığı: Yüksek sodyum içerikli diyetler ve fazla protein alımı hiperkalsüri oluşturarak osteoporoza yol açabilir. Diyetle fazla miktarda fitat ve fosfor içeriği de barsaktan Ca emilimini kötü yönde etkiler. Fazla karbonatlı içeceklerin ve kahve tüketiminin osteoporoza yol açtığı son yıllarda gösterilmiştir (1,8,17). Nutrisyonel yetersizliğe bağlı düşük IGF 1 düzeyleri ile kemik yapımı azalmaktadır. Malnütrisyonun her tipi, osteopeni ve osteoporoz açısından riskin yüksek olduğu durumlardır (17).

Fiziksel aktivite: Çocukluk çağı ve ergenlik dönemi boyunca yapılan orta derecedeki fiziksel aktivite kemik gelişimini olumlu yönde etkilemektedir.

Özellikle ağırlıkla ilgili fiziksel aktiviteler (atlama, basketbol ve voleybol) kemik kitlesini olumlu yönde etkiler (8,16,17,32).

Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Teknikleri

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü, kırık gelişmeden önce osteoporoz tanısını koymak ve kırık riskini belirlemek için kullanılır (11,35). Osteoporoz tanısında kemik kitlesi, kalitesi veya her ikisi birden belirlenmelidir.

KMY'nin değerlendirilmesindeki yöntemlerden birisi transiliak kemik biyopsisidir. Fakat bu teknik oldukça invazivdir ve değerlendirilmesi subjektiftir (21). Basit radyografiler osteoporoz tanısında kullanılan diğer bir yöntemdir fakat osteoporotik görünüm fark edilir hale gelmeden kemik kitlesi %30-50 oranında azalır. Bu nedenle KMY eksiliğinin belirlenmesinde radyografi hassas bir yöntem değildir (1,21).

Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA): Günümüzde DEXA, düşük radyasyon dozu, doğruluk payının yüksek olması ve kısa çekim süresi ile çocuklar için en popüler yöntemdir (16,18,21,32,35,36). DEXA ile KMY ölçümünde standart akciğer grafisinin %5-10'u kadar düşük oranda radyasyon maruziyeti olur (18,32). Birçok çalışmada osteoporoz tanısında kullanılan en iyi teknik olarak kabul edilmektedir. DEXA, kemik minerali, yumuşak dokunun ve yağların planlanmış miktarını ölçmek için foton absorpsiyonunun iki değişik enerjisini kullanır. KMY'yi alandan çok hacim üzerinden hesaplar (1,8,17,21,27).

DEXA, KMY'yi tüm vücutta veya iskeletin bir kısmında değerlendirebilir. En sık olarak lomber vertebra ve femur proksimali ölçülür. Bu bölgeler yüksek oranda trabeküler kemik içerir ve osteoporotik kırıklar açısından en hassas bölgeleri oluşturur (18,21,37,38). KMY, belli bir kemik alanındaki kemik mineral içeriğini ölçer. Birim cm^2 'lik kemik alanındaki gram cinsinden hidroksiapatit miktarını verir. DEXA değerlendirmesi sıklıkla

cinsiyet ve ırk kontrollü standart deviasyon skoru ile oluşturulur. KMY'de her SDS azalması çocuklarda ve erişkinlerde kırık riskinin katlanmasıyla birliktelik gösterir (1). Bu skorlar, T skoru (genç erişkin popülasyondaki doruk kemik kitlesi ile karşılaştırma) veya z skoru (yaş ve cinsiyet kontrollü popülasyonla karşılaştırarak standartizasyon) olmak üzere ikiye ayrılır. Kemik kitlesi çocuk yaş grubunda yaş, cinsiyet ve pubertal evreye göre değiştiğinden aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı kontrollere göre hesaplanan z skorlarıyla yorumlanır. Pediatrik hastalarda z skorlarının değerlendirilmesi önemlidir fakat çocuklara yönelik standartizasyon çok kısıtlıdır (1,11,17,21,32). Her ülkenin z skoru için kendi normlarını oluşturması gerekmektedir (11,17).

Kemoterapinin Büyüme ve Kemik Mineralizasyonu Üzerine Etkisi

KT ile çeşitli kanser gruplarında elde edilen başarılar, araştırmacıları kemoterapötik ilaçların normal dokulardaki olası uzun dönem etkilerini değerlendirmeye yöneltmiştir. KT'nin tedavi aşamaları süresince olan toksik etkileri günümüzde artık iyi bilinmektedir (5,9). Çocuklar, KT aldıkları dönemde sıklıkla keyifsiz, kaşektik, letarjik hale gelirler ve büyümeleri durur. Bununla birlikte KT'nin hangi mekanizma ile büyüme geriliğine neden olduğu tam olarak açık değildir. KT tek başına büyümenin durmasına, kemik yaşının geri kalmasına ve büyüme atağının gecikmesine neden olur (3,5,9).

KT sırasındaki büyüme geriliği birçok araştırmacı tarafından malnütrisyon ile sonuçlanan beslenme bozukluğuna bağlanmaktadır. Bununla birlikte beslenme desteğine ve gastrointestinal akut komplikasyonların ortadan kalkmasına rağmen büyümedeki zayıflık devam eder. Sonuç olarak bu bulgular, KT süresince büyümedeki duraklamanın sadece beslenmedeki yetersizliğe bağlı olmadığını göstermektedir. Yapılan birçok çalışmada, KT'nin tek başına hipotalamus-hipofiz aksını değiştirmedeği ve BH yetmezliğine yol açmadığı gösterilmiştir. KT'ye bağlı malnütrisyon, artmış BH seviyelerine rağmen net olarak büyüme geriliğine neden olur. Ayrıca malnütrisyon, BH rezistansına da neden olmaktadır (3,5).

Çeşitli kemoterapötik ajanların yan etkileri, direkt olarak endokrin organlar veya tropik hormonlara yanıt veren dokular üzerine olur. KS'lerin büyüme için çeşitli mekanizmalarla inhibe ettiği ve kemik mineralizasyonunu azalttığı iyi bilinmektedir (3,5). KT'nin, IGF 1 üretimi ve IGF 1 yanıtını etkileyip etkilemediği açık değildir. Vinkristin ve 6 merkaptopürin tedavisi ile IGF 1 üretiminde anlamlı baskılanma olduğu bildirilmektedir. Prednizolon ve doksorubisinin ise IGF 1'e yanıtı baskıladığı belirtilmektedir. Yapılan bir hayvan deneyinde kemoterapötiklerin, karaciğerden büyüme faktörlerinin üretimini direkt olarak baskıladığı gösterilmiştir (5). KT, genellikle tiroid disfonksiyonu ile ilişkili değildir. Buna rağmen halojenlerin tiroid fonksiyonunu engellediği bilinmektedir (5).

Sitotoksik tedavi sırasında kemik döngüsü üzerine önemli yan etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Fakat KT'den sonra osteoporoz gelişme riski net değildir ve KT'nin kemik mineralizasyonu ile kemik gücü üzerindeki uzun dönem etkileri iyi bilinmemektedir (9,19).

Trabeküler kemik kortikal kemiğe göre daha fazla metabolik olarak aktif olduğundan daha kemosenstiftir (1,8). Kemoterapötik ajanlardan metotreksat (mtx) ve KS'ler kemik mineral metabolizmasını en fazla etkileyen ajanlardır (3,19).

Metotreksat (Mtx): Akut lenfoblastik lösemide (ALL) 1948'de ilk olarak kullanılmaya başlandığından beri kanser kemoterapisinde artan bir öneme sahip olmuştur (39). Mtx, bir folat antagonistidir ve temel fonksiyonu dihidrofolat redüktazı inhibe etmektir. ALL, lenfoma ve osteosarkom tedavilerinde yüksek dozlarda kullanılır (40,41). Mtx'a bağlı ciddi toksisiteyi önceden belirlemenin bir yolu yoktur. Mtx'ın kısa bir zaman diliminde yüksek dozlarda verilmesi akut toksik reaksiyonlara neden olurken kronik kullanımı hepatotoksik, yüksek doz kullanımı nefrotoksik etkiye neden olur. Ayrıca mukozit de ortaya çıkar (40).

Mtx'ın kemik dokusu üzerindeki etkilerine yönelik yapılan çalışmaların sonuçları kesin değildir (10,42). Kemik ağrısı, osteoporoz, kırıklar ve osteonekroz, uzun süre mtx ile tedavi edilen lösemili çocuklarda bildirilen komplikasyonlardır (4,42-43). Mtx alan çocuklarda osteopeni, tedavi başlangıcından en erken 6-15 ay sonra meydana gelir (43). Yapılan bir çalışmada mtx'ın yeni kemik matriksinin sentezine ve mineralizasyonuna engel olarak kemiklerin yeniden yapılanmasını sekteye uğrattığı saptanmıştır (39). Mtx'ın osteoklastlar üzerindeki etkisi ise kesin olarak bilinmemektedir ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (10,41).

Kortikosteroid (KS): Özellikle prednizolon ve deksametazon kanser tedavisinde çok önemli yere sahiptir (8). Uzun süre KS ile tedavi edilen hastaların tümü kemik kitlesi kaybı riski altındadır (44-46). KS'lere bağlı osteoporoz 1932 yılından beri bilinmektedir. İlk olarak Cushing, ACTH üreten hipofiz tümörüne sekonder adrenal hiperplazinin karakteristik özelliği olarak iskelet dekalsifikasyonunu tarif etmiştir (44).

Uzun dönem KS kullanımının başlıca komplikasyonu kemik metabolizmasındaki değişikliktir ve ortaya çıkan kemik kaybının ağırlığı diğer yan etkilerle paraleldir (19,44). KS tedavisi alan hastalarda osteoporozun gerçek insidansı bilinmemektedir (45,46). KS tedavisi alan hastalarla aynı hastalığı olup KS tedavisi almayan hastalar arasında kemik kaybını araştıran az sayıda prospektif çalışma bulunmaktadır ve veriler insidansın %30-50 civarında olduğunu göstermektedir (8,44). En hızlı kemik mineral kaybı tedaviden 6 ay-1 yıl sonra olur fakat bu konuda çocuk ve adolesanlarda çok az sayıda çalışma vardır ve uzun süreli çalışmalara özellikle ihtiyaç vardır (8,44,46).

Son dönemlerde çocukluk çağı boyunca KS tedavisi almış ve sonra tedavisi kesilmiş kişilerin kemik kitlesi üzerine yapılmış çalışmalarda ileriki yaşamlarında düşük kemik kitlesinde persistans ve kırık riskinde artış gösterilmiştir (44,45). KS tedavisi alan çocuk ve adolesanlarda kemik

kitlesinin kaybının mekanizması erişkinlerle aynıdır. Bütün çalışmalar trabeküler kemikte kortikal kemiğe göre anlamlı oranda daha fazla kayıp olduğunu göstermektedir. Günlük 7.5 mg veya daha yüksek dozlarda prednizolon alan bir çok hastada trabeküler kemikte anlamlı oranda kayıp ortaya çıkmaktadır (44).

KS'e bağlı osteoporoz, Ca homeostazını kötü yönde etkileyen çeşitli faktörler sonucu oluşur (10,44,45). KS'ler kemik yapımını azaltır (19,44,45). Osteoid bağlantılarında, kemik mineral birikiminde ve ortalama duvar kalınlığında azalmaya neden olur. Yapılan bir çalışmada KS alan hastalarda kemiğin her yeniden yapılanma döngüsünde yerine konan kemiğin total miktarında %30 azalma olduğu gösterilmiştir (45). Osteoblastlar üzerinde KS reseptörleri mevcuttur ve KS'ler osteoblast replikasyon ve diferansiasyonunu direkt inhibe eder. Ayrıca osteoblastların PTH, vit D, prostoglandin ve BH'na verdikleri yanıt üzerine etkisi vardır.

KS'lerin tip 1 kollajen, osteokalsin, osteopontin, ALP ve diğer proteinlerin mRNA transkripsiyonunu düzenlediğine dair deliller mevcuttur. Matür osteoblastlarla yapılan çalışmalar, uzun süre KS tedavisine maruz kalmanın hücre proliferasyonunu ve kemik matriks sentezini azalttığını göstermiştir. Osteoblastlar üzerine KS'lerin bifazik etkisi vardır. Fizyolojik konsantrasyonları, diferansiye osteoblastların fonksiyonunu artırırken uzamış maruziyet ve suprafizyolojik konsantrasyonlar osteoblast sentezini baskılar. KS'ler santral kemikte kollajen sentezini uyarırken periostta aynı etkiyi göstermez. KS'lerin osteoblast fonksiyonunun inhibisyon mekanizmalarından biri kemikten prostoglandin E2 üretimini baskılamaktır. IL-6 ve IL-1'in kemik yıkımını indüklediği ve kemik formasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Fakat KS'lerin neden olduğu osteoporozda IL-1'in rolü gösterilememiştir. KS'ler kemik hücreleri tarafından sentezlenen, kemikte kollajen sentezi ve hücre replikasyonunu arttıran IGF 1'in yapımını azalttığı gösterilmiştir (44,45).

Uzun süreli KS kullanımı sonrası yapılan histolojik çalışmalarda, KS kullanımının hem kemik yapımını azalttığı hem de yıkımı arttırdığı gösterilmiştir (45).

Radyoterapinin Büyüme ve Kemik Mineralizasyonu Üzerine Etkisi

RT, sadece kanser hücrelerini yok etmez, aynı zamanda normal dokulara da hasar verir. RT'nin bu etkisi maruz kalınan doza, hastanın yaşına, RT'den sonra geçen zamana ve RT'nin odak veya yayılım derecesine bağlıdır (5). RT tedavisinin planlanmasında tümör hacminin etrafındaki normal dokuların da belli oranda tedavi hacmi içine dahil edilmesi gerekliliği nedeniyle, RT'nin çeşitli normal doku reaksiyonları ile birlikte düşünülmesi ve planlamanın görülebilecek bu yan etkilerle birlikte değerlendirilmesi gereklidir (47).

RT'ye bağlı akut yan etkiler genellikle çoğalan dokularda fonksiyonel parankim hücrelerinin sayısının azalması sonucu ortaya çıkar ve RT'nin başlangıcından itibaren ilk 90 gün içinde görülen etkileri oluşturur. Akut reaksiyonların iyileşmesini sağlayacak yeterli kök hücresi yoksa bu defa sekonder geç reaksiyonlar oluşur. Burada parankim hücrelerinin azalması ve bu nedenle yeterli repopülasyonun oluşamayarak doku bütünlüğünün bozulması söz konusudur. Sekonder geç etkiler akut etkilerden hemen sonra oluşur ve ilerleyici değildir. Geç yan etkilerde ise etkilenen hücreler dokunun parankim hücreleri ile birlikte vasküler endotelial hücreler ve mezenkimal hücrelerdir. Vasküler yapıların hasarı ile telenjektazi ve atrofi, mezenkimal hücrelerin hasarı ile de fibrozis ve kollajen birikimi ortaya çıkar. RT'nin başlangıcından itibaren 90 gün ve üzerindeki bir zaman diliminin geçmesinden sonra ortaya çıkan etkiler geç yan etkiler olarak yorumlanır ve bu etkiler aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilir. Toplam doz, fraksiyon büyüklüğü, fraksiyonlar arası süre ve ışınlanan doku veya organın hacmi geç yan etkiler açısından en önemli parametrelerdir. Bunlar dışında cerrahi girişimler ve KT uygulamaları da geç reaksiyonları etkileyen faktörlerdir (47-53).

Santral sinir sisteminde (SSS) oluşabilecek geç reaksiyonlar RT dozunu sınırlayan en önemli toksisitedir (47). Kranial RT'den sonra en çok etkilenen hormon BH'dir (5). Kranial RT alan hastalarda düşük plazma IGF 1 düzeyleri ve uyarılara düşük BH cevabı da görülmektedir (54). Adrenal hormonlar, tiroid hormonu ve prolaktin salınımı kümülatif kranial RT'nin dozu 40 Gy'in üzerinde olmadıkça etkilenmez (5,10). BH salınımına RT'nin etkileri üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda beyin tümörü nedeniyle RT almış çocuklarda %40-70 oranında büyüme geriliği veya boy kısalığı saptanmıştır (55-58). Bu çocuklarda subnormal fizyolojik BH salınımı veya provakasyon testinden sonra azalmış BH konsantrasyonları olduğu bulunmuştur (5).

Büyüyen kemik üzerine RT'nin etki mekanizmaları epifizyel alana verilen total radyasyon dozu, RT sırasındaki yaş, doz fraksiyon rejimi ve RT'nin niteliğine bağlıdır. RT'nin kemik hasarına neden olma mekanizması net değildir fakat daha çok değişmiş kondroblastik aktiviteye bağlı olduğu düşünülmektedir (59). RT, büyümeyi kemik gelişimini direkt hasarlayarak da etkilemektedir (5). Kansere nedeniyle RT alan çocuklarda kemik mineralizasyonunu değerlendiren sınırlı sayıda çalışma vardır (5,59). RT'den sonra gelişen osteoporoz insidansı hakkında kesin bir görüş birliği yoktur. Literatürde pediatrik serilerin bir kısmında insidans %19-23 gibi yüksek iken diğerlerinde %8 gibi düşük oranlarda bildirilmektedir (59).

RT'nin kemik üzerindeki primer etkisi atrofidir (47,59). RT'den sonra vasküler değişiklikler, kemik matriksindeki değişiklikler ve hücresel değişiklikler gibi birçok faktör kemikteki değişikliklerin patogenezinde göz önüne alınmalıdır. RT'den sonra vaskülarite kaybını tanımlayan ilk kişi Ewing'dir. Endotelial hücre sitoplazmasında şişme, obliteratif endarterit ve periarterit sonucu oluşur. Kemik iliğindeki Haversiyan kanallarındaki benzer değişiklikler kemik iliği kavitesinde sklerotik bağ dokusunun gelişmesine neden olur. Bu değişiklikler geç hasar olarak kabul edilmektedir. Daha ileriki zamanlarda kan damarlarındaki subintimal fibrozis ve hyalin kalınlaşma

vasküler lümende daralmaya neden olur. Bunun sonucunda iyileşme için gerekli kan akımı azaldığından primer kemik hasarı artar. RT'den sonra osteoblast hücrelerinde sayı olarak azalma meydana gelir ve bu da kollajen üretiminde ve ALP aktivitesinde azalmayla birlikte. Kollajen ve ALP, mineralizasyonda rol oynamaktadır, dolayısıyla bu ikisinde azalma osteopeniye neden olur. Kemik atrofisinin kemik mineral kaybı ile birlikte olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (59).

Epifizyel hasar kondrogenezisi durdurur oysa metafizyel hasar azalmış trabekülasyona neden olur. Diyafizyel hasarlanma ise değişen periostal aktivite nedeniyle kusurlu kemik modelizasyonu ile sonuçlanır (5).

Kemiğin hasarlanması, çocukluk döneminde RT almış ve iyileşmiş erişkinlerde azalmış KMY'ye neden olur. Çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalan genç erişkinlerde BH eksikliği ve RT'nin kombinasyonu osteopeni için anlamlı derecede artmış riske neden olur (5).

Kranial RT'den sonra santral hipotiroidizm gelişmesiyle ilgili kesin bir görüş birliği yoktur. Hodgkin hastalığı (HH) için mantle RT ve beyin tümörü veya medulloblastom için kraniospinal RT alan çocuklar, tiroid hastalığı gelişimi için risk altındadır. Tiroid bezi RT'ye maruz kalırsa en sık karşılaşılan bozukluklar kompanse ve primer hipotiroidizmdir. RT'nin artmış dozları hastalığın erken başlangıcı ile ilişkilidir. 35 Gy'in üzerindeki dozlar hipertiroidizm gelişme riskini artırır. Ayrıca tiroid nodülleri ve tiroid kanseri gelişme riski de vardır (10).

Bu çalışmada; lenfoma ve solid tümör tanısı almış, KT protokolleri ve RT tedavileri tamamlanmış hastaların büyümelerinin ve kemik mineral yoğunluklarının değerlendirilmesi, osteoporoz sıklığının tanımlanması ve bunlara neden olabilecek faktörlerin belirlenerek gerekli önlemlerin alınması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda Ağustos 1997 ile Temmuz 2004 tarihleri arasında lenfoma ve solid tümör tanısı almış, KT ve RT protokolleri ile iyileşmiş, tedavisi sonlandırılmış 71 çocuk (50 erkek, 21 kız) alındı. Bu çocuklar, tedavileri tamamlandıktan sonraki dönemde, büyümeleri, kemik sağlıkları ve bunlara etkili olabilecek faktörler açısından araştırıldı.

1- Çalışmaya alınan tüm hastaların dosya kayıtlarından tanıları, tanı tarihleri, tanı yaşları, çalışma anındaki yaşları, izlem süreleri, tanı anındaki ve çalışma anındaki boy ve ağırlık ölçümleri kaydedildi.

2- Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) ve persentilleri "National Center for Health Statistics" verilerine göre oluşturulan oksoloji bilgisayar programı kullanılarak hesaplandı (60). VKİ persentili %95'in üstünde olanlar obez, %10'nun altında olanlar malnütre olarak kabul edildi. Bu değerler, 2 yaş altındaki hastalarda oksoloji programı ile hesaplanamadığı için obezite ve malnutrisyon, hastaların göreceli ağırlıklarına göre değerlendirildi. Göreceli ağırlığı %120'nin üzerinde olan hastalar obez, %80'nin altında olanlar malnütre olarak kabul edildi.

3- Çalışma sırasında hastaların vücut ağırlıkları büyük terazi, boyları Harpenden stadiometre ile ölçüldü. Takvim yaşları, tanı ve en son muayenedeki ağırlık ve boy persentilleri "National Center for Health Statistics" verilerine göre oluşturulan oksoloji bilgisayar programı kullanılarak hesaplandı (60).

4- Hastaların puberteleri Tanner evrelerine göre değerlendirildi. Tanner evresi, evre 2 ve üstünde olanlar pubertede olarak kabul edildi.

5- Tüm olgulara kemik yaşının hesaplanması için sol el bilek grafisi çektilirdi. Bunlar, Greulich ve Pyle atlasına göre, hastalar hakkında bilgisi olmayan aynı pediatrik endokrinolog tarafından değeriendirildi.

6- Kemik mineral yoğunluğu, lomber bölgeden (L2-L4), Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) yöntemi ile Hologic QDR Delphi W S/N 70232 (Hologic Europe, Horizon Park, Zaventem, Belgium®) bilgisayarlı dansitometri cihazı kullanılarak ölçüldü. Çalışmada hastaların yaş grubuna göre standartize edilmiş osteoporoz riskini belirten z skor değeri ve KMY'leri ölçüldü. Çocukluk yaş grubunda z skor SD'si ≤ -2 SD ise osteoporoz, < -2 SD ile ≥ -1 SD arası ise osteopeni ve > -1 SD ise normal olarak kabul edildi. KMY'nin yaşa göre normal değeri Türk çocuklarının normal değeriine göre değeriendirildi (36).

7- Lenfoma ve solid tümörden iyileşmiş çocukların, tedavi sonrası büyüme ve KMY değeriine etkili olabilecek faktörler araştırıldı;

a- Tedavi almadıkları sürenin KMY üzerindeki etkisini değeriendirmek için hastalar tedavi bitiminden;

- 1 yıldan daha az süre geçeni

- 1-2 yıl arası süre geçeni

- 2 yıldan daha fazla süre geçeni olmak üzere üç gruba ayrıldı.

b- Dosya kayıtlarından hastaların kemoterapi süresince aldıkları kümülatif ilaç dozları hesaplandı.

c- Hastaların RT alım öyküleri ve tedavi şemaları dosyalarından çıkartıldı.

d- Hastaların gün içindeki aktiviteleri Lansky PPSC aile formu ile değeriendirildi. 60 ve altındaki değerieler düşük olarak kabul edildi.

e- Günlük Ca, protein ve kalori alımlarının hesaplanması için hastalara 3 günlük beslenme çizelgesi yaptırıldı. Hastalar önceden uzman diyetisyen ile görüştürüldü, kayıt sırasında beslenme alışkanlıklarında bir değişiklik yapılmaması gerektiği ifade edildi. Bu çizelgeye hasta gün içerisinde tükettiği tüm sıvı ve katı gıdaları kaydetti. Üçüncü günün sonunda bu kayıtlar toplanarak, aynı diyetisyen tarafından ortalama günlük kalsiyum, protein ve kalori alımları sırasıyla mg/gün, g/gün, kkal/gün cinsinden hesaplandı (61).

8- Hastaların geçmiş dönemdeki kırık öyküleri sorgulandı, günlük Ca alımı, KMY ve z-skoru ile arasındaki ilişki incelendi.

9- Laboratuvar incelemelerinde;

a- Hastalardan, poliklinik kontrolleri esnasında sabah açlık kanları alındı. 5 cc venöz kan örneği kullanıldı. Serum Ca, P, Mg, ALP testleri çalışıldı. Vit D metabolizmasını değerlendirmek için 25(OH) vit D, BH aksı için IGF 1, hipotiroidizmi dışlamak için total tiroksin (TT4) ve tiroid stimulan hormon (TSH), hiperparatiroidizmi dışlamak için PTH testleri çalışıldı.

b- Ca, P, Mg ve ALP, kolorimetrik yöntemle (Abbott Laboratories®) Architect c8000 otoanalizörlerle çalışıldı. Serum PTH chemiluminescent immnunometrik yöntemle (İmmulite 2000 İntact PTH®), TT4 ve TSH, chechemiluminescent microparticle immunoasay yöntemiyle (Abbott Laboratories®) Architect c8000 otoanalizörlerle ölçüldü.

c- IGF 1, chemiluminescence immnunometrik yöntemle (İmmulite 2000 IGF1®), 25(OH) vit D radyoimmunassay (Biosourse 25OH-VİT.D3-RIA-CT KIP 1961®) yöntemiyle çalışıldı.

d- Ölçülen laboratuvar tetkiklerin normal referans aralıkları ekler bölümünde belirtildi (63). Normal referans aralıklarında IGF 1 için kit kitapçığından yararlanıldı.

10- Çalışma planlandıktan sonra, çalışmaya başlanmadan önce Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komite'sinden onay alındı. Hastalar, ailelerinden bilgilendirilmiş yazılı onay alındıktan sonra çalışmaya alındı.

İstatistik

Çalışmanın istatistiği Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı ile birlikte yapıldı. Bağımsız iki grup karşılaştırmasında verilerin dağılım yapısına göre Mann Whitney U ya da bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Bağımlı iki grup karşılaştırmasında ise Wilcoxon testi ve bağımlı örneklem t testi kullanıldı. İki den fazla grupların karşılaştırmasında ise tek yönlü varyans analizi veya Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon ve Spearman korelasyon katsayıları kullanılarak hesaplandı. Z skoru, bağımlı değişken olarak alınarak, risk faktörlerinin belirlenmesi için lojistik regresyon analizi uygulandı. Anlamlılık düzeyi, $\alpha = 0.05$ ($p < 0.05$) alındı. Hasta sonuçlarında değişkenlik ölçütü olarak ortalamalarla birlikte standart sapmalar (SS) verildi. Bu çalışmada, SPSS 14.0 istatistiksel analiz paket programı kullanıldı.

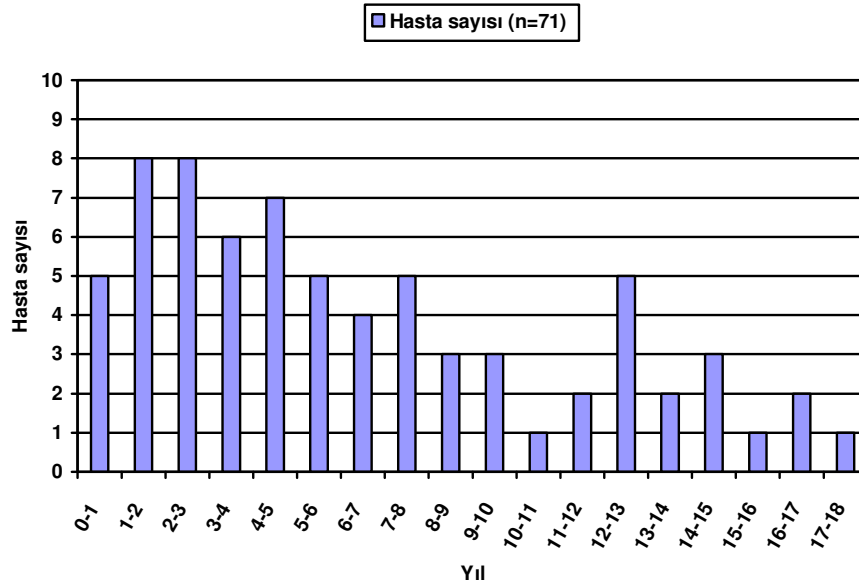
BULGULAR

Pediyatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda Ağustos 1997 ile Temmuz 2004 tarihleri arasında lenfoma ve solid tümör tanısı alan ve tedavisi tamamlanan 50 erkek (%70), 21 kız (%30) olmak üzere toplam 71 çocuk çalışmaya alındı.

Demografik veriler

Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 6.55 ± 4.77 yaş (2 ay-17.7 yaş) olarak saptandı. Tedavi bitiminden sonraki ortalama izlem süreleri 2.62 ± 1.44 yıl (6 ay-7.2 yıl) olarak saptanan hastaların çalışmaya alındıkları andaki yaş ortalaması 9.15 ± 4.38 yaş (2.1-18.9 yaş) bulundu.

Tanı anında hastaların 38'i (%53.5) 5 yaş ve altında iken, 33'ü (%46.5) 5 yaş üstündeydi. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması şekil 1'de verilmiştir.



Şekil-1: Hastaların tanı anındaki yaş gruplarına göre dağılımı

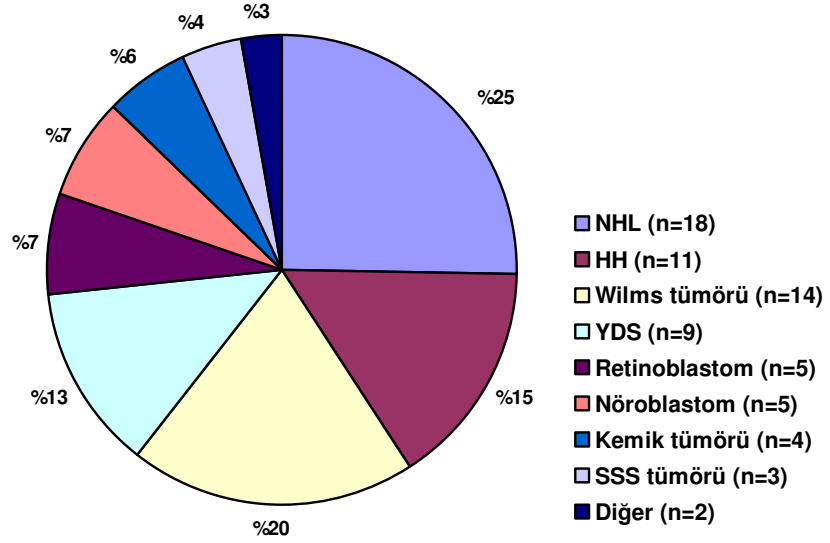
Cinsiyetlere göre bakıldığında erkek ve kızlar arasında tanı yaşları, çalışmaya alındıkları andaki yaşlar ve izlem süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo-1: Tanı yaşı, çalışma anındaki yaş ve izlem sürelerinin cinsiyetlere göre dağılımı

| | Cinsiyet | | p değeri |
|--|-------------------------|-------------------------|----------|
| | Erkek (n=50) Ort±SS | Kız (n=21) Ort±SS | |
| Tanı anındaki yaş ortalamaları (yıl) | 6.81±4.68 (0.1-16.4) | 5.92±5.04 (0.8-17.7) | p=0.474 |
| Çalışma anındaki yaş ortalamaları (yıl) | 9.33±4.42 (2.1-18.3) | 8.71±4.38 (3.2-18.9) | p=0.591 |
| İzlem süreleri (yıl) | 2.52±1.42 (0.5-7.2) | 2.79±1.51 (0.8-5.0) | p=0.479 |

Ort ± SS: Ortalama ± standart sapma

Hastaların tanılara göre dağılımı; 18 hasta Non Hodgkin lenfoma (NHL), 11 hasta Hodgkin hastalığı (HH), 14 hasta Wilms tümörü (WT), 9 hasta yumuşak doku sarkomu (YDS), 5 hasta retinoblastom, 5 hasta nöroblastom, 4 hasta kemik tümörü (3 osteosarkom, 1 Ewing sarkomu), 3 hasta SSS tümörü (1 optik gliom, 1 pineal gland tümörü, 1 ependimoma) ve 2 hasta diğer tümörler (1 nazofarenks karsinomu, 1 endodermal sinüs tümörü) şeklindeydi (Şekil 2).



Şekil-2: Hastaların tanılarına göre dağılımı

Cinsiyetler arasında tanı grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.254$).

Hastaların tanı gruplarına göre tanı yaşlarının dağılımı tablo 2'de verilmiştir. Tanı anındaki yaşlar açısından bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.00$). WT grubundaki hastalar en düşük yaş ortalamasına sahipken HH grubundaki hastalar en yüksek yaş ortalamasına sahipti.

Tablo-2: Hastaların tanı gruplarına göre yaş ortalaması

| | Tanı grupları | | | | | Toplam (n=71) |
|---|-------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | NHL (n=18) | HH (n=11) | WT (n=14) | Sarkom (n=13) | Diğer (n=15) | |
| Tanı anındaki yaş ortalamaları (yıl) | 6.76±3.55 (1.1-14.5) | 10.37±4.20 (4.3-17.0) | 3.52±2.13 (0.8-7.3) | 9.10±5.79 (1.6-17.7) | 4.09±4.44 (0.1-13.3) | 6.55±4.77 (0.1-17.7) |
| Tanı anındaki yaş (≤ 5 yaş / > 5 yaş) | 8/10 | 5/6 | 9/5 | 9/4 | 7/8 | 38/33 |

NHL: Non Hodgkin Lenfoma, HH: Hodgkin Hastalığı, WT: Wilms tümörü, Sarkom: Yumuşak doku sarkomu, kemik tümörü, Diğer: Nöroblastom, retinoblastom, SSS tümörü, diğer tümörler

Hastaların izlem süreleri, tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.158$) (Tablo 3).

Tablo-3: Tanı gruplarına göre izlem süreleri

| | Tanı grupları | | | | | Toplam (n=71) |
|-----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | NHL (n=18) | HH (n=11) | WT (n=14) | Sarkom (n=13) | Diğer (n=15) | |
| izlem süreleri (yıl) | 2.25±1.12 (0.5-5.0) | 2.31±1.25 (0.8-4.2) | 2.12±1.34 (0.9-5.0) | 2.95±1.31 (1.1-5.5) | 3.37±1.85 (1.0-7.2) | 2.62±1.44 (0.5-7.2) |

NHL: Non Hodgkin Lenfoma, HH: Hodgkin Hastalığı, WT: Wilms tümörü, Sarkom: Yumuşak doku sarkomu, kemik tümörü, Diğer: Nöroblastom, retinoblastom, SSS tümörü, diğer tümörler

Hastaların tanı sırasındaki boyları 47-180 cm arasında değişirken çalışmaya alındıkları andaki boyları 80-186 cm arasında değişmekteydi. Boy percentil ortalamaları, tanı anında 51.75 ± 33.08 iken, çalışmaya alındıkları anda 44.86 ± 32.11 olarak bulundu. Bütün hastalar göz önüne alındığında boy percentillerindeki gerileme istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.016$).

Tanı gruplarına göre hastaların tanı anındaki ve çalışmaya alındıkları andaki boy percentil değerleri tablo 4'de verilmiştir. Tanı grupları, boy percentillerindeki gerileme açısından birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.32$). Tanı gruplarındaki hastalar tanı anından çalışmaya alındığı ana kadar geçen süredeki boy percentil değişikliği açısından kendi grubu içinde karşılaştırıldığında sadece sarkom grubundaki boy percentilindeki gerileme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.025$).

Tablo-4: Tanı gruplarına göre boy percentil ortalama değerleri

| Boy percentili | Tanı grupları | | | | | Toplam (n=71) |
|----------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| | NHL (n=18) | HH (n=11) | WT (n=14) | Sarkom (n=13) | Diğer (n=15) | |
| Tanı anında | 54.67±33.31 (4.33-95.12) | 40.25±33.45 (3.33-86.94) | 62.29±33.19 (0-99.94) | 56.63±34.75 (4.54-99.60) | 42.62±30.48 (1.13-100) | 51.75±33.08 (0-100) |
| Çalışma anında | 53.20±31.97 (3.96-97.37) | 35.58±30.04 (0.35-78.21) | 56.20±32.84 (0-95.10) | 33.21±30.84 (3.29-94.12) | 41.17±32.04 (0.81-97.60) | 44.86±32.11 (0-97.60) |
| p değeri | p>0.05 | p>0.05 | p>0.05 | P=0.025 | p>0.05 | p=0.016 |

NHL: Non Hodgkin Lenfoma, HH: Hodgkin Hastalığı, WT: Wilms tümörü, Sarkom: Yumuşak doku sarkomu, kemik tümörü, Diğer: Nöroblastom, retinoblastom, SSS tümörü, diğer tümörler

Hastaların tanı sırasındaki ağırlıkları 4-62 kg arasında ve ağırlık percentil ortalamaları 44.14±30.8 olarak bulundu. Çalışmaya alındıkları andaki ağırlıkları ise 14-68 kg arasında dağılırken ağırlık percentil ortalamaları 48.09±29.86 olarak bulundu. Tüm hastalar dikkate alındığında ağırlık percentili artış yüzdesi istatistiksel anlamlı bulunmadı (p=0.153).

Tanı grupları arasında hastaların ağırlık percentillerindeki artış yüzdesi karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.001). Ağırlık percentilindeki en fazla artışın NHL grubunda olduğu görüldü. HH ve sarkom grubunda ise ağırlık percentilinde azalma saptandı. Her tanı grubu kendi içinde tanı anından çalışma anına kadar olan süredeki ağırlık percentili açısından değerlendirildiğinde NHL grubundaki ağırlık percentil artışının ve sarkom grubundaki ağırlık percentil azalmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0.05) (Tablo 5).

Tablo-5: Tanı gruplarına göre ağırlık persentil ortalama değerleri

| Ağırlık persentili | Tanı grupları | | | | | Toplam (n=71) |
|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|
| | NHL (n=18) | HH (n=11) | WT (n=14) | Sarkom (n=13) | Diğer (n=15) | |
| Tanı anında | 44.15±29.27 (0.05-95.43) | 31.24±29.34 (0.13-76.15) | 55.89±30.19 (8.37-99.85) | 51.78±34.36 (0.09-92.83) | 35.98±28.91 (0-78.31) | 44.14±30.8 (0-99.85) |
| Çalışma anında | 57.00±25.92 (12-94.6) | 30.39±31.28 (0.1-80.7) | 62.50±20.77 (18.3-98.8) | 37.80±31.11 (0-82.4) | 45.83±32.47 (1.2-93.9) | 48.09±29.86 (0-98.8) |
| p değeri | p=0.005 | p>0.05 | p>0.05 | p=0.026 | p>0.05 | p>0.05 |

NHL: Non Hodgkin Lenfoma, HH: Hodgkin Hastalığı, WT: Wilms tümörü, Sarkom: Yumuşak doku sarkomu, kemik tümörü, Diğer: Nöroblastom, retinoblastom, SSS tümörü, diğer tümörler

Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) tanı anında ortalama 16.20±2.19 (11-23) iken çalışma sırasında 17.08±2.48 (12-27.24) olarak bulundu. Tüm hastalar için VKİ'deki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001).

Tanı anında yaşlarından dolayı 13 hastanın VKİ persentili hesaplanamadı. Çalışmaya alındıkları anda hastaların hepsinin VKİ persentilleri hesaplanabildi. Tanı anında hastaların VKİ persentil ortalamaları 39.48±4.47, çalışma anında ise 50.27±3.91 olarak bulundu. Tüm hastalar için VKİ persentilindeki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.071). Tanı anında hastalardan 3 tanesinin VKİ persentili 95 persentilin üzerinde saptandı. VKİ persentili hesaplanamayan 13 hastanın göreceli ağırlıkları hesaplandı ve bu hastalardan obez olan yoktu. Çalışma anında 3 hastanın VKİ persentili 95 persentilin üzerindeydi. Tanı anındaki ve çalışmaya alındıkları andaki obezite sıklığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Tanı anında malnütrisyonu bulunan 18 hasta varken çalışmaya alındıkları anda 14 hastada malnütrisyon saptandı. Malnütrisyon açısından bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Tanı anında 50 hastanın, çalışma anında 54 hastanın VKİ persentili normal olarak bulundu. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 6).

Tablo-6: Hastaların VKİ persentillerine göre değerlendirilmesi

| | Tanı anı (n=71) | Çalışma anı (n=71) | p değeri |
|--------------|-----------------|--------------------|----------|
| Normal | 50 | 54 | p>0.05 |
| Obezite | 3 | 3 | p>0.05 |
| Malnutrisyon | 18 | 14 | p>0.05 |
| Toplam | 71 | 71 | |

Tanı gruplarına bakıldığında tanı grupları arasında VKİ persentillerindeki (VKİP) artış açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.012). Tanı gruplarına göre VKİ persentilleri tablo 7’de verilmiştir. En fazla artış NHL grubunda saptandı fakat tanı gruplarının kendi içindeki VKİ persentillerindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Sarkom grubunda ise VKİP’de tanı anından çalışma anına kadar azalma olduğu görüldü, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.670).

Tablo-7: Tanı gruplarına göre VKİ persentil ortalamaları

| VKİ persentili | Tanı grupları | | | | | Toplam (n=71) |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | NHL (n=18) | HH (n=11) | WT (n=14) | Sarkom (n=13) | Diğer (n=15) | |
| Tanı anında | 36.29±32.70 (0-96) | 32.99±32.16 (1-79) | 41.69±38.80 (1-100) | 45.81±38.60 (0-94) | 43.12±31.64 (1-86) | 39.48±4.47 (0-100) |
| Çalışma anında | 53.26±31.29 (1-94) | 34.73±30.85 (1-82) | 64.38±29.73 (2-100) | 42.05±34.87 (0-95) | 52.04±35.11 (0-93) | 50.27±3.91 (0-100) |
| p değeri | p=0.058 | p>0.05 | p>0.05 | p>0.05 | p>0.05 | p>0.05 |

NHL: Non Hodgkin Lenfoma, HH: Hodgkin Hastalığı, WT: Wilms tümörü, Sarkom: Yumuşak doku sarkomu, kemik tümörü, Diğer: Nöroblastom, retinoblastom, SSS tümörü, diğer tümörler

Tanı anında 3 kız hasta (%14.2), 9 erkek hasta (%18) olmak üzere toplam 12 hasta pubertedeydi. Çalışma anında ise kızlardan 5 (%23.8), erkeklerden 13 (%26) hasta olmak üzere toplam 18 hasta pubertedeydi.

Puberte açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tanı anında hastaların evreleri iki gruba ayrıldı. Evre 1, 2 ve non metastatik evreleri olan hastalar erken evre, evre 3, 4, 5 ve metastatik olan hastalar ise ileri evre olarak değerlendirildi. Hastalardan 30 hasta (%42.2) erken evre grubunda, 41 hasta (%47.8) ileri evre grubunda olduğu görüldü.

Lansky PPSC aile formuna göre hastaların hiçbirinde gün içindeki aktivitelerinde düşüklük yoktu.

Tanı anında hastalığa bağlı olarak gelişen patolojik kırık öyküsü 3 (%4.2) hastada mevcuttu. Tedavi boyunca veya tedaviden sonraki izlem süresi içinde hiçbir hastada kırık öyküsü yoktu.

Tedaviler

Hastaların hepsi kemoterapi almıştı. Aldıkları kemoterapötik ilaçlar tablo 8'de verilmiştir. Kemoterapi ilaç grupları içinde ilaç alan ve almayan hastalar arasında tanı anından çalışmaya alındıkları ana kadar boy persentilinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). VP-16, ARA-C ve steroid alan hastalarda almayanlara göre ağırlık persentilindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Diğer ilaç gruplarında ağırlık persentili değişikliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Cinsiyetler açısından bakıldığında Mtx, steroid ve ARA-C alan hastalarda almayan hastalara göre erkek cinsiyet istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p<0.05$). Mtx alan hastaların %90.5'ini erkek, %9.5'ini kız, mtx almayan hastaların %62'sini erkek, %38'ini kız cinsiyet oluşturmaktaydı. Steroid alan hastalarda erkek cinsiyet %89.5, kız cinsiyet %10.5 iken steroid almayan hastaların %63.5'i erkek %36.5'i kızlardan oluşmaktaydı. ARA-C alan hastalarda erkek cinsiyet %88.9, kız cinsiyet %11.1 iken ARA-C

almayan hastaların %64.2'si erkek %35.8'i kızlardan oluşmaktaydı. Diğer kemoterapötik ilaçlarda cinsiyetler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

İntratekal (İT) tedavi açısından hastalar değerlendirildiğinde 17 hastaya (%24) İT tedavi uygulanmış olduğu görüldü. İT tedavi alan ve almayan hastalar arasında ağırlık, boy, VKİ persentilleri ve bunların artış yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tablo-8: Hastaların aldıkları kemoterapötik ilaçlar

| İlaç Adı | Hasta sayısı (n) | Ortalama ilaç dozu (Ort±SS) | Minimum doz | Maksimum doz |
|-------------------------------------|------------------|-----------------------------|-------------|--------------|
| Metotreksat (g/m ²) | 21 | 35.69±36.65 | 20 | 144 |
| Dekzametazon (mg/m ²) | 18 | 513.06±159.7 | 245 | 780 |
| Prednizolon (g/m ²) | 4 | 3.19±2.59 | 1.9 | 7.1 |
| Siklofosamid (g/m ²) | 39 | 7.38±6.06 | 1.2 | 22.2 |
| Sisplatin (mg/m ²) | 12 | 743.75±283.12 | 300 | 1200 |
| Vinkristin (mg/m ²) | 55 | 23.99±13.47 | 9 | 64 |
| İfosamid (g/m ²) | 18 | 16.67±17.28 | 6 | 54 |
| Karboplatin (g/m ²) | 3 | 4.51±0.87 | 4 | 5 |
| Actinomisin-D (mg/m ²) | 24 | 21.51±23.33 | 1 | 124 |
| Epirubisin (mg/m ²) | 8 | 303.75±56.55 | 210 | 420 |
| Doksorubisin (mg/m ²) | 42 | 236.63±146.96 | 100 | 540 |
| VP-16 (mg/m ²) | 20 | 1627.5±692.46 | 600 | 3240 |
| ARA-C (g/m ²) | 18 | 20.76±11.62 | 1.8 | 37.8 |
| Bleomisin (mg/m ²) | 15 | 101.67±48.68 | 30 | 225 |
| Daunomisin (mg/m ²) | 3 | 120±0 | 120 | 120 |
| L-asparajinaz (Ü/m ²) | 3 | 80000±0 | 80000 | 80000 |
| 6-merkaptopürin (g/m ²) | 3 | 19.2±3.11 | 16 | 21 |
| 6-tioguanin (mg/m ²) | 3 | 840±0 | 840 | 840 |
| Vinblastin (mg/m ²) | 11 | 56.18±18.64 | 30 | 72 |
| Dakarbazin (g/m ²) | 11 | 3.51±1.16 | 1.9 | 4.5 |
| Prokarbazin (g/m ²) | 1 | 16.8±0 | 16.8 | 16.8 |

Tüm hastalardan 23 tanesi (%32.4) RT almıştı. RT dozlarının ortalaması 3935±1721 cGy olarak belirlendi. En düşük RT dozu 1560 cGy iken, en yüksek RT dozu 7200 cGy'di.

RT alan hastaların cinsiyetleri; 17'si erkek (%73.9), 6'sı kız (%26.1) iken RT almayan hastaların 33'ü erkek (%68.8), 15'i kız (%31.2) olarak belirlendi. Cinsiyetler açısından RT alan ve almayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.656). Alınan RT dozu, erkeklerde ortalama 3736±1649 cGy iken kızlarda ortalama 4500±1952 cGy olarak bulundu ve bu iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

RT alan hastaların tanı anında yaş ortalaması 9.11±4.52 (2.4-17.7) yaş, RT almayan hastaların 5.32±4.42 (0.1-16.4) yaş olarak saptandı. RT alan hastaların yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti (p=0.001). RT alan ve almayan hastalar arasında izlem süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.694) (Tablo 9).

Tablo-9: RT alan ve almayan hastaların demografik verileri

| | RT alan grup (n=23) | RT almayan grup (n=48) | p değeri |
|---|----------------------|------------------------|----------|
| Cinsiyet (e/k) | 17/6 | 33/15 | p=0.656 |
| Tanı anındaki yaş ortalaması (yıl) | 9.11±4.52 (2.4-17.7) | 5.32±4.42 (0.1-16.4) | p=0.001 |
| Tanı anındaki yaş (≤5 yaş /> 5 yaş) | 7/16 | 31/17 | p=0.007 |
| İzlem süresi (yıl) | 2.70±1.32 (0.8-5.5) | 2.55±1.51 (0.5-7.2) | p=0.694 |
| Evre (erken/ileri) | 9/14 | 21/27 | p=0.712 |

RT alan ve almayan grup arasında tanı anındaki boy ve ağırlık persentilleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0.617, p=0.830). Çalışmaya anındaki boy ve ağırlık persentilleri arasında ise anlamlı farklılık saptandı (p=0.027, p=0.025). RT alan grubun çalışma anındaki boy ve ağırlık persentil ortalamaları RT almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (p<0.05). RT alan grupta boy persentillerinde RT almayan gruba göre tanı anından çalışmaya alındıkları

ana kadar istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla gerileme saptandı (p=0.007). RT alan gruptaki boy persentilindeki gerileme kendi içinde istatistiksel olarak anlamlıyken (p=0.004) RT almayan gruptaki gerileme anlamlı değildi (p>0.05).

RT alan gruptaki ağırlık persentilindeki gerileme kendi içinde değerlendirildiğinde anlamlı değildi (p>0.05). RT almayan gruptaki ağırlık persentilindeki artış ise istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.013). RT alan ve almayan grup arasında tanı anında ve çalışmaya alındıkları andaki VKİ persentilleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.910, p=0.156). RT alan ve almayan grup arasında VKİ persentillerinde tanı anından çalışmaya alındıkları ana kadar olan değişimlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.373, p=0.109). RT almayan gruptaki hastaların tanı anından çalışmaya alındıkları zamana kadar olan VKİ persentilindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.048). RT alan gruptaki bu artış ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). RT alan ve almayan gruplardaki persentil değişiklikleri tablo 10'da belirtilmiştir.

Tablo-10: RT alan ve almayan gruplardaki persentil değişiklikleri

| | RT alan grup (n=23) | RT almayan grup (n=48) | p değeri |
|------------------------------|--------------------------|------------------------|----------------|
| Tanı anındaki BP | 48.88±28.60 (3.33-99.60) | 53.13±35.23 (0-100) | p=0.617 |
| Çalışma anındaki BP | 32.79±27.25 (1.30-79.67) | 50.64±32.90 (0-97.60) | p=0.027 |
| p değeri | p=0.004 | p=0.504 | |
| Tanı anındaki AP | 42.99±30.76 (0.09-85.00) | 44.69±31.13 (0-99.85) | p=0.830 |
| Çalışma anındaki AP | 36.66±30.49 (0-80.7) | 53.56±28.26 (0.3-98.8) | p=0.025 |
| p değeri | p=0.101 | p=0.013 | |
| Tanı anındaki VKİP | 40.12±36.07 (0-94) | 39.07±33.22 (0-100) | p=0.910 |
| Çalışma anındaki VKİP | 42.22±34.49 (0-95) | 54.13±31.84 (0-100) | p=0.156 |
| p değeri | p=0.713 | p=0.048 | |

BP: Boy persentili, AP: Ağırlık persentili, VKİP: Vücut kitle indeksi persentili

RT aldıkları vücut alanlarına göre hastalar değerlendirildiğinde 23 hastanın 16'sının (%69.5) baş, boyun ve mediastene (BBM), 7'sinin (%30.5) diğer bölgelere RT almış olduğu saptandı. RT aldıkları vücut alanlarına göre hastalar gruplandırıldığında bu iki grup arasındaki tanı anında ve çalışmaya alındıkları andaki boy, ağırlık persentilleri ve VKİ persentilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 11).

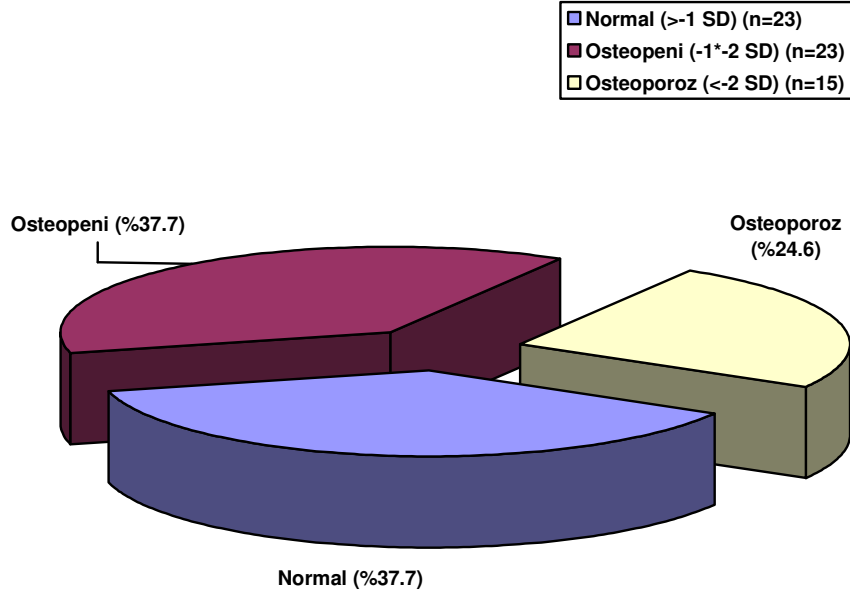
Tablo-11: RT aldıkları vücut alanlarına göre hastaların persentil değişiklikleri

| | RT alanı | | p değeri |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------|----------|
| | BBM (n=16) | Diğer (n=7) | |
| Tanı anındaki BP | 42.38±27.39 (3.33-87.17) | 63.76±27.42 (17.90-99.60) | p=0.135 |
| Çalışma anındaki BP | 27.12±25.20 (1.30-79.67) | 45.76±29.22 (3.51-78.21) | p=0.198 |
| Tanı anındaki AP | 42.33±34.16 (0.09-85.00) | 44.51±23.41 (13.80-72.00) | p=0.974 |
| Çalışma anındaki AP | 36.74±32.63 (0-80.70) | 36.47±27.32 (4.40-71.80) | p=0.974 |
| Tanı anındaki VKİP | 45.05±37.12 (0-94) | 28.85±33.36 (1-85) | p=0.452 |
| Çalışma anındaki VKİP | 40.31±35.70 (0-95) | 46.60±33.81 (0-78) | p=0.974 |

BBM: Baş, boyun, mediasten, BP: Boy persentili, AP: Ağırlık persentili, VKİP: Vücut kitle indeksi persentili

Kemik mineral yoğunluğu sonuçları

Tüm hastaların KMY ortalaması 0.630 ± 0.150 g/cm² (0.367-1.001 g/cm²) olarak saptandı. Hastaların %28.2'sinde KMY, kendi yaş grubu ve cinsiyetine göre değerlendirildiğinde düşük olarak bulundu. Tüm hastalardan 61 hastanın KMY z skoru çalışıldı. Bu hastaların KMY z skor ortalaması -1.26 ± 1.12 (-4.3-2.0) olarak bulundu. Hastaların 15'inde (%24.6) osteoporoz saptandı ($\leq-2SD$). Hastaların 23'ünde (%37.7) osteopeni olduğu görüldü ($<-1SD$ $>-2SD$). Bütün hastalar göz önüne alındığında lenfoma ve solid tümör tanısı alıp KT ve RT tedavilerinden sonra sağ kalan hastaların toplam %63.2'inde osteopeni ve osteoporoz olduğu görüldü (Şekil 3).



Şekil-3: KMY z skor SD genel dağılımı

Cinsiyetler arasında KMY değerlendirildiğinde erkek hastaların KMY ortalaması 0.631 ± 0.158 g/cm² (0.367-1.001 g/cm²) iken kız hastaların KMY ortalaması 0.628 ± 0.132 g/cm² (0.418-0.931 g/cm²) olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.935).

Erkek hastalardan 42, kız hastalardan 19'unun KMY z skoru sonucu vardı. Erkek hastaların 18'inde (%42.9), kız hastaların 5'inde (%26.3) osteopeni, erkek hastaların 11'inde (%26.2), kız hastaların 4'ünde (%21.1) osteoporoz mevcuttu. KMY z skor SD'si açısından bu iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.257).

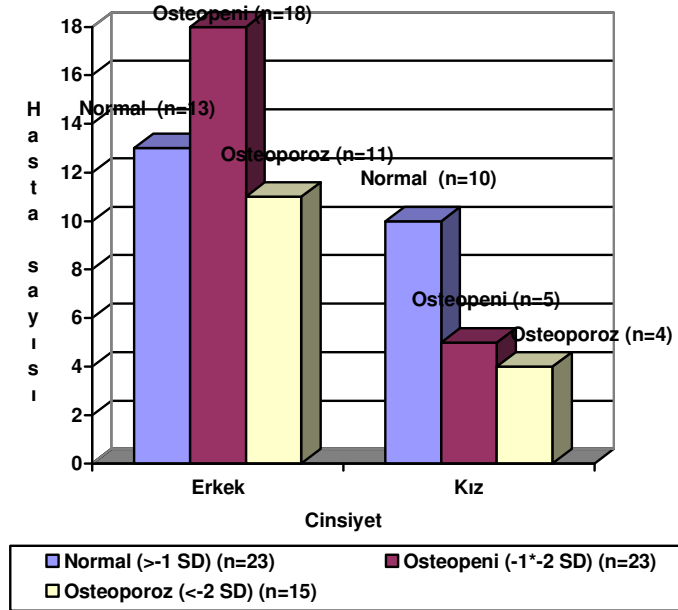
Erkeklerin z skor ortalaması -1.40 ± 1.08 iken kızların z skor ortalaması -0.94 ± 1.19 olarak bulundu. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.142). Tablo 12'de cinsiyetlere göre KMY ve z skor ortalamaları verilmiştir. Tablo 13 ve şekil 4, KMY z skor SD'sinin cinsiyetlere göre dağılım özelliklerini göstermektedir.

Tablo-12: Cinsiyetlere göre KMY ve z skor ortalamaları

| Cinsiyet | KMY ort (g/cm ²) | KMY z skor ort |
|----------|------------------------------|----------------|
| Erkek | 0.631±0.158 (0.367-1.001) | -1.40±1.08 |
| Kız | 0.628±0.132 (0.418-0.931) | -0.94±1.19 |
| p değeri | p=0.571 | p=0.142 |

Tablo-13: Cinsiyetlere göre KMY z skor SD dağılımı

| Cinsiyet | KMY z skor SD | | |
|---------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| | Normal n (%) | Osteopeni n (%) | Osteoporoz n (%) |
| Erkek | 13 (%29.9) | 18 (%42.9) | 11 (%26.2) |
| Kız | 10 (%52.6) | 5 (%26.3) | 4 (%21.1) |
| Toplam | 23 (%37.7) | 23 (%37.7) | 15 (%24.6) |



Şekil-4: Cinsiyetlere göre KMY z skor SD dağılımı

Tanı anında hastaların yaşlarının KMY z skoruna etkisinin olup olmadığını anlamak için hastalar, 5 yaş ve altı ve 5 yaş üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tanı anında 5 yaş ve altında olan grupta KMY z skoru ortalaması, -1.07 ± 1.21 , 5 yaş üstündeki grupta -1.43 ± 1.03 olarak bulundu. Bu iki grubun KMY z skoru sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.210$). Tanı yaşına göre hastaların osteopeni ve osteoporoz yüzdeleri tablo 14'de verildi. Bu açıdan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.302$).

Tablo-14: Tanı yaşına göre hastaların KMY z skor SD'leri

| Tanı yaşı | KMY z skor SD | | | |
|---------------|-----------------|--------------------|---------------------|-----------------|
| | Normal n (%) | Osteopeni n (%) | Osteoporoz n (%) | Toplam n (%) |
| ≤5 yaş | 13 (%44.8) | 10 (%34.5) | 6 (%20.7) | 29 (%47.5) |
| >5 yaş | 10 (%31.2) | 19 (%40.6) | 9 (%28.2) | 32 (%42.5) |
| Toplam | 23 (%37.7) | 23 (%37.7) | 15 (%24.6) | 61 (%100) |

İzlem süresi, KMY z skor SD'si -1'in altında olan hastalarda ortalama 2.30 ± 1.26 (0.8-5.5) yıl, -1'in üstünde olanlarda 3.09 ± 1.75 (0.5-5.5) yıl olarak saptandı. Hastaların izlem süreleri ile KMY z skor SD sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.054$).

Hastaların izlem sürelerinin KMY z skoruna etkisinin olup olmadığını anlamak için hastalar 3 gruba ayrıldığında bu gruplar arasında z skor ortalamaları ve osteopeni ve osteoporoz açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 15, 16).

Tablo-15: İzlem sürelerine göre KMY z skor ortalamaları

| | İzlem süresi (yıl) | | | p değeri |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| | 0-1 | 1-2 | >2 | |
| KMY z skor ort | -1.70±1.36 (-4.3_0.2) | -1.40±0.95 (-2.6_0.4) | -1.10±1.17 (-3.5_2.0) | p=0.469 |

Tablo-16: İzlem sürelerine göre KMY z skor SD'leri

| KMY z skor SD | İzlem süresi (yıl) | | |
|-------------------|--------------------|--------------|-------------|
| | 0-1 n (%) | 1-2 n (%) | >2 n (%) |
| Osteoporoz | 2 (%28.6) | 7 (%36.8) | 6 (%17.1) |
| Osteopeni | 4 (%57.1) | 5 (%26.4) | 14 (%40.0) |
| Normal | 1 (%14.3) | 7 (%36.8) | 15 (%42.9) |
| Toplam | 7 (%100) | 19 (%100) | 35 (%100) |

Tanı grupları arasında KMY z skor ortalamaları ve SD'leri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.789, p=0.579) (Tablo 17, 18).

Tablo-17: Tanı gruplarına göre KMY z skor ortalamaları

| | Tanı grupları | | | | | p değeri |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| | NHL (n=18) | HH (n=11) | WT (n=14) | Sarkom (n=13) | Diğer (n=15) | |
| KMY z skor ort | -1.08±1.15 (-3.5_0.8) | -1.53±1.08 (-4.3_-0.3) | -1.34±0.95 (-2.6_0.4) | -1.50±1.13 (-3.4_0.1) | -0.95±1.32 (-2.5_2.0) | p=0.789 |

NHL: Non Hodgkin Lenfoma, HH: Hodgkin Hastalığı, WT: Wilms tümörü, Sarkom: Yumuşak doku sarkomu, kemik tümörü, Diğer: Nöroblastom, retinoblastom, SSS tümörü, diğer tümörler

Tablo-18: Tanı gruplarına göre KMY z skor SD dağılımları

| KMY z skor SD | Tanı grupları | | | | |
|---------------|---------------------|--------------------|--------------------|------------------------|-----------------------|
| | NHL (n=18) n (%) | HH (n=11) n (%) | WT (n=14) n (%) | Sarkom (n=13) n (%) | Diğer (n=15) n (%) |
| Normal | 6 (%37.5) | 4 (%36.4) | 3 (%27.3) | 5 (%45.5) | 5 (%41.7) |
| Osteopeni | 6 (%37.5) | 5 (%45.5) | 6 (%54.5) | 1 (%9) | 5 (%41.7) |
| Osteoporoz | 4 (%25) | 2 (%18.1) | 2 (%18.2) | 5 (%45.5) | 2 (%16.6) |
| Toplam | 16 (%100) | 11 (%100) | 11 (%100) | 11 (%100) | 12 (%100) |

NHL: Non Hodgkin Lenfoma, HH: Hodgkin Hastalığı, WT: Wilms tümörü, Sarkom: Yumuşak doku sarkomu, kemik tümörü, Diğer: Nöroblastom, retinoblastom, SSS tümörü, diğer tümörler

İleri evre hastaların KMY z skor ortalaması -1.29 ± 1.23 , erken evre hastaların ise -1.21 ± 0.96 olarak bulundu. Erken evre ve ileri evre hasta grupları arasında z skorları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.805$). Her iki grup arasında osteopeni ve osteoporoz açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0.934$) (Tablo 19).

Tablo-19: Evrelere göre KMY z skor SD dağılımı

| Evre | KMY z skor SD | | | |
|-------|-----------------|--------------------|---------------------|-----------------|
| | Normal n (%) | Osteopeni n (%) | Osteoporoz n (%) | Toplam n (%) |
| Erken | 9 (%39.1) | 8 (%34.8) | 6 (%26.1) | 23 (%100) |
| İleri | 14 (%36.8) | 15 (%39.5) | 9 (%23.7) | 38 (%100) |

Hastaların tanı anındaki boy persentilleri ile KMY z skorları arasında pozitif yönde korelasyon saptandı ($p=0.025$, $r=0.287$). Tanı anındaki ağırlık persentilleri ile KMY z skorları arasında bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmaya alındıkları andaki boy ve ağırlık persentilleri ile KMY z skorları arasında pozitif yönde korelasyon saptandı ($p=0.003$ / $r=0.372$, $p=0.004$ / $r=0.363$). Hastaların tanı anındaki ve çalışmaya alındıkları andaki VKİ ve VKİ persentilleri ile KMY z skorları arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Tanı anında malnütrisyonu olan 18 hastanın 7'sinde (%41.1) osteoporoz varken 4'ünde (%23.5) osteopeni bulunmaktaydı. Çalışma anında malnütrisyonu olan 14 hastanın 6'sında (%42.8) osteoporoz ve 3'ünde (%21.4) osteopeni bulunmaktaydı. İstatistiksel olarak tanı anında ve çalışma anında malnütrisyonu olan hastalarda osteoporoz ve osteopeni sıklığı, diğer grup ile farklı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 20).

Tablo-20: Tanı anında ve çalışma anında malnütrisyonu olan hastalarda KMY z skor SD dağılımı

| KMY z skor SD | Tanı anında | | Çalışma anında | |
|-------------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
| | Malnütrisyonlu n (%) | Normal n (%) | Malnütrisyonlu n (%) | Normal n (%) |
| Normal | 6 (%35.4) | 17 (%38.6) | 4 (%30.7) | 19 (%39.7) |
| Osteopeni | 4 (%23.5) | 19 (%43.2) | 3 (%23) | 20 (%41.6) |
| Osteoporoz | 7 (%41.1) | 8 (%18.2) | 6 (%46.3) | 9 (%18.7) |
| Toplam | 17 (%100) | 44 (%100) | 13 (%100) | 48 (%100) |

Kemoterapötik ilaçlara göre KMY z skor ortalamaları tablo 21'de verilmiştir.

Tablo-21: Kemoterapötik ilaçlarla KMY z skor ortalaması arasındaki ilişki

| | KMY z skor ort | | p değeri |
|----------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| | Alan (n) | Almayan (n) | |
| Steroid | -1.13±0.27 (n=17) | -1.31±0.17 (n=44) | p=0.585 |
| Mtx | -1.17±0.26 (n=19) | -1.30±0.17 (n=42) | p=0.678 |
| Vinka alkaloidi | -1.20±0.15 (n=56) | -1.94±0.38 (n=5) | p=0.067 |
| İfosfamid | -1.33±0.28 (n=18) | -1.23±0.16 (n=43) | p=0.759 |
| Alkilleyici ajanlar | -1.17±0.18 (n=44) | -1.49±0.22 (n=17) | p=0.327 |
| Antrasiklinler | -1.36±0.16 (n=45) | -0.99±0.28 (n=16) | p=0.269 |
| Platin grubu | -1.35±0.37 (n=14) | -1.23±0.15 (n=47) | p=0.771 |
| Act-D | -1.32±0.21 (n=19) | -1.23±0.18 (n=42) | p=0.793 |
| VP-16 | -1.17±0.25 (n=20) | -1.30±0.17 (n=41) | p=0.671 |
| ARA-C | -1.08±0.28 (n=16) | -1.32±0.16 (n=45) | p=0.472 |
| Bleomisin | -1.74±0.98 (n=15) | -1.10±0.16 (n=46) | p=0.056 |

Steroid: Deksametazon+prednizolon, Mtx: Metotreksat, Vinka alkaloidi: Vinkristin+vinblastin, Alkilleyici ajanlar: Siklofosfamid+prokarbazin+dakarbazin, Antrasiklinler: Doksorubisin+epirubisin+daunomisin, Platin grubu: Karboplatin+sisplatin, Act-D: Aktinomisin D

Kemoterapötik ilaçlardan her grupta ilaç alan ve almayan hastalar arasında osteopeni ve osteoporoz sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 22).

Tablo-22: Kemoterapötik ilaçlar ile KMY z skor SD arasındaki ilişki

| İlaçlar | KMY z skor SD | | | | | | | |
|----------------------------|-----------------|--------------------|---------------------|-----------------|-----------------|--------------------|---------------------|-----------------|
| | Alan | | | | Almayan | | | |
| | Normal n (%) | Osteopeni n (%) | Osteoporoz n (%) | Toplam n (%) | Normal n (%) | Osteopeni n (%) | Osteoporoz n (%) | Toplam n (%) |
| Steroid | 6 (%35.3) | 7 (%41.2) | 4 (%23.5) | 17 (%100) | 17 (%38.6) | 16 (%36.4) | 11 (%25.0) | 44 (%100) |
| Mtx | 7 (%36.8) | 6 (%31.6) | 6 (%31.6) | 19 (%100) | 16 (%38.1) | 17 (%40.5) | 9 (%21.4) | 42 (%100) |
| Vinka alkaloidi | 22 (%39.3) | 23 (%41.1) | 11 (%19.6) | 56 (%100) | 1 (%20) | 0 (%0) | 4 (%80) | 5 (%100) |
| İfosfamid | 6 (%33.3) | 6 (%33.3) | 6 (%33.3) | 18 (%100) | 17 (%39.5) | 17 (%39.5) | 9 (%21.0) | 43 (%100) |
| Alkilleyici ajanlar | 19 (%43.2) | 15 (%34.1) | 10 (%22.7) | 44 (%100) | 4 (%23.5) | 8 (%47.1) | 5 (%29.4) | 17 (%100) |
| Antrasiklinler | 16 (%35.6) | 16 (%35.6) | 13 (%28.8) | 45 (%100) | 7 (%43.8) | 7 (%43.8) | 2 (%12.4) | 16 (%100) |
| Platin grubu | 5 (%35.7) | 3 (%21.4) | 6 (%42.9) | 14 (%100) | 18 (%38.3) | 20 (%42.6) | 9 (%19.1) | 47 (%100) |
| Act-D | 7 (%36.8) | 7 (%36.8) | 5 (%26.2) | 19 (%100) | 16 (%38.1) | 16 (%38.1) | 10 (%23.8) | 42 (%100) |
| VP-16 | 7 (%35.0) | 7 (%35.0) | 6 (%35.0) | 20 (%100) | 16 (%39.0) | 16 (%39.0) | 9 (%22.0) | 41 (%100) |
| ARA-C | 6 (%37.5) | 6 (%37.5) | 4 (%25.0) | 14 (%100) | 17 (%37.8) | 17 (%37.8) | 11 (%24.4) | 45 (%100) |
| Bleomisin | 4 (%26.7) | 5 (%33.3) | 6 (%40.0) | 15 (%100) | 19 (%41.3) | 18 (%39.1) | 9 (%19.6) | 46 (%100) |

Steroid: Deksametazon+prednizolon, Mtx: Metotreksat, Vinka alkaloidi: Vinkristin+vinblastin, Alkilleyici ajanlar: Siklofosfamid+prokarbazin+dakarbazin, Antrasiklinler: Doksorubisin+epirubisin+daunomisin, Platin grubu: Karboplatin+sisplatin, Act-D: Aktinomisin D

Alınan kümülatif ilaç dozları ile hastaların KMY z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

İT tedavi uygulanan hastaların KMY z skor ortalaması -0.89 ± 0.24 iken, İT tedavi almayan hastaların KMY z skor ortalaması -1.38 ± 0.17 olarak bulundu. İT tedavi alan ve almayan gruplar arasında KMY z skor ortalaması yönünden anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

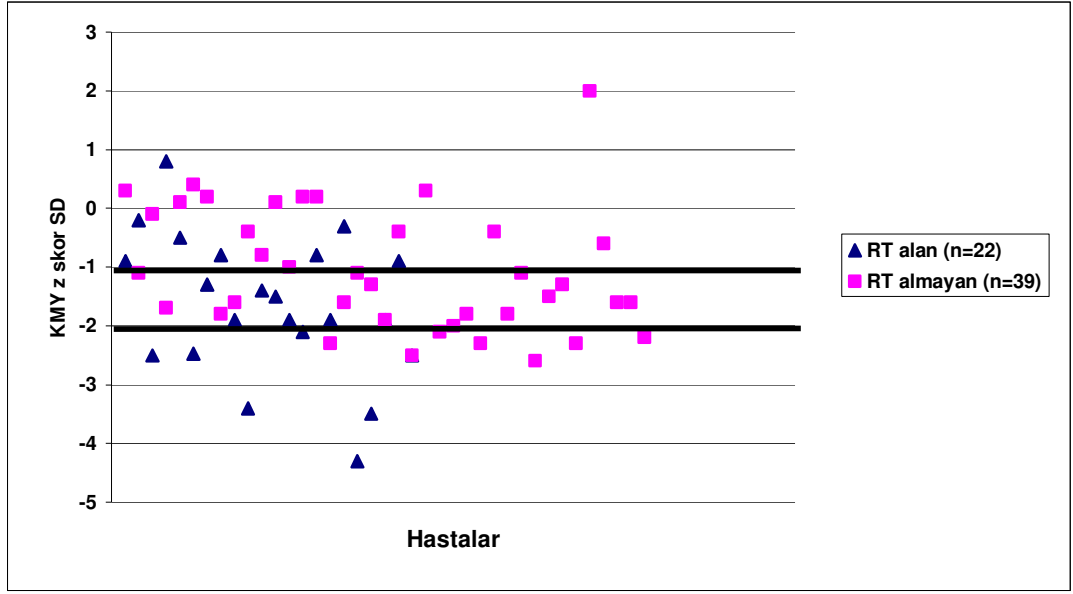
İT tedavi alan ve almayan gruplar arasında KMY z skor SD'si yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 23).

Tablo-23: İT tedavi ile KMY z skor SD arasındaki ilişki

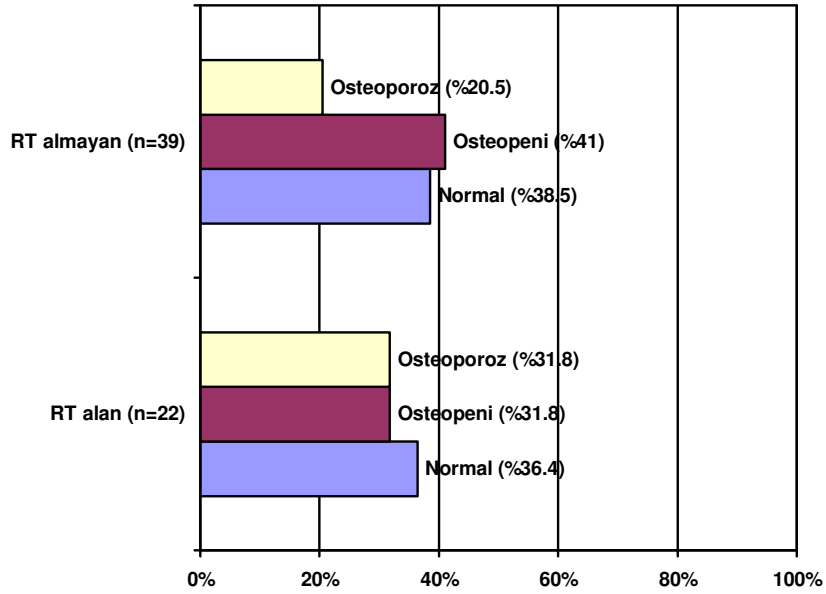
| | KMY z skor SD | | |
|-----------------------------|-----------------|--------------------|---------------------|
| | Normal n (%) | Osteopeni n (%) | Osteoporoz n (%) |
| İT yapılan (n=15) | 6 (%40.0) | 7 (%46.7) | 2 (%13.3) |
| İT yapılmayan (n=46) | 17 (%37.0) | 16 (%34.8) | 13 (%28.2) |

RT alan 23 hastanın 9'unda (%39.1) KMY, kendi yaş ve cinsiyetine göre değerlendirildiğinde düşük olarak saptandı. RT almayan grup ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.155$).

KMY z skoru değerlerine bakıldığında RT alan grupta 22 hastanın KMY z skoru sonucu bulunmaktaydı. Bunlardan 7 (%31.8) hastada osteopeni ve 7 (%31.8) hastada osteoporoz vardı. RT alan hastaların KMY z skor ortalaması RT almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.049$). RT alan ve almayan gruptaki hastaların KMY z skorları ile ilgili veriler şekil 5, 6,7 ve tablo 24'de gösterilmiştir. RT dozu ile osteopeni ve osteoporoz arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).



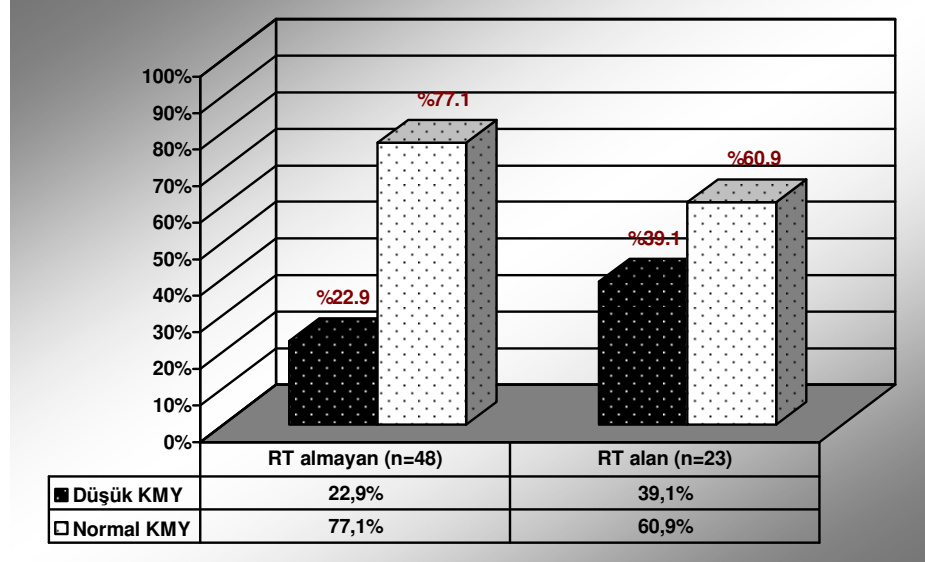
Şekil-5: RT alan ve almayan hastaların KMY z skor SD sonuçları



Şekil-6: RT alan ve almayan grup arasında KMY z skor SD dağılımı

Tablo-24: RT alan ve almayan gruplarda KMY z skor ortalamaları

| | RT alan grup (n=23) | RT almayan grup (n=48) | p değeri |
|-----------------------|-------------------------|------------------------|----------------|
| KMY z skor ort | -1.64±1.19 8 (-4.3-0.8) | -1.05±1.04 (-2.6-2.0) | p=0.049 |



Şekil-7: RT alan ve almayan grup arasında KMY dağılımı

RT aldıkları vücut alanları açısından hastalar iki gruba ayrıldığında BBM'e RT almış hastaların 5'inde (%31.3) KMY, kendi yaş grubu ve cinsiyetine göre değerlendirildiğinde düşük iken diğer bölgelere RT almış hastaların 4'ünde (%57.1) düşük olarak saptandı. Her iki grup arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0.363).

BBM'e RT almış olan hastaların KMY z skor ortalaması -1.50 ± 1.29 , diğer bölgelere RT almış olan hastaların ise -2.0 ± 0.88 olarak bulundu. KMY z skoru sonuçlarına bakıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.351) (Tablo 25).

Tablo-25: RT aldıkları vücut alanlarına göre KMY z skor ortalamaları

| | RT yeri | | p değeri |
|-----------------------|------------|-------------|----------|
| | BBM (n=16) | Diğer (n=7) | |
| KMY z skor ort | -1.50±1.29 | -2.0±0.88 | p=0.351 |

BBM : Baş, boyun, mediasten

RT aldıkları vücut alanlarına göre hasta grupları arasında KMY z skoru SD'lerinin dağılım özellikleri tablo 26'da verilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo-26: RT aldıkları vücut alanlarına göre KMY z skor SD dağılımı

| RT yeri | KMY z skor SD | | | |
|---------------|-----------------|--------------------|---------------------|-----------------|
| | Normal n (%) | Osteopeni n (%) | Osteoporoz n (%) | Toplam n (%) |
| BBM | 7 (%43.8) | 4 (%25) | 5 (%31.2) | 16 (%72.7) |
| Diğer | 1 (%16.7) | 3 (%50) | 2 (%33.3) | 6 (%27.3) |
| Toplam | 8 (%36.4) | 7 (%31.8) | 7 (%31.8) | 22 (%100) |

BBM : Baş, boyun, mediasten

Laboratuvar sonuçları

Hastaların kemik yaşları değerlendirildiğinde 23 hastanın (%32.4) kemik yaşının geri, 4 hastanın (%5.6) ileri ve 44 hastanın (%62) normal olduğu saptandı.

Kemik yaşları geri olan hastaların KMY z skor ortalaması -1.51 ± 1.16 , kemik yaşları ileri olan hastaların KMY z skor ortalaması -1.10 ± 0.76 , kemik yaşları normal olanların ise -1.17 ± 1.14 olarak bulundu. KMY z skor sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 27).

Tablo-27: Kemik yaşı ile KMY z skor ortalamasının karşılaştırılması

| | Kemik yaşı | | | p değeri |
|-----------------------|---------------|-------------|-------------|----------|
| | Normal (n=44) | İleri (n=4) | Geri (n=23) | |
| KMY Z skor ort | -1.17±1.14 | -1.10±0.76 | -1.51±1.16 | p>0.05 |

Kemik yaşı geri olan hastaların 17'sinde KMY z skor SD sonucu mevcuttu. Bu hastaların 4'ünde (%23.5) osteoporoz, 9'unda (%53) osteopeni varken 4 hastanın (%23.5) sonucu normaldi. Kemik yaşı ile KMY z skor SD'si arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.257).

Kemik yaşı ile RT alımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p>0.05).

Tüm hastaların ortalama Ca değerleri 9.6±0.4 mg/dl (8.7-11.3 mg/dl) olarak saptandı. Hastaların Ca değerleri ile KMY z skorları arasında korelasyon saptanmadı (p>0.05). Fosfor değerlerine bakıldığında tüm hastalar için ortalamanın 4.7±0.7 mg/dl (3.1-6.9 mg/dl) olduğu bulundu. Hastaların P değerleri ile KMY z skorları arasında korelasyon yoktu (p>0.05). Hastaların Mg değerlerinin ortalaması 2.2±0.1 mg/dl (1.8-2.7 mg/dl) olarak bulundu. ALP değerlerinin ortalaması tüm hastalar için 236.8±87.1 U/L (64-512 U/L) olarak bulundu. ALP değerleri ile KMY z skorları arasında bir korelasyon yoktu (p>0.05). PTH ortalaması tüm hastalar için 53.5±27.9 pg/ml (15.5-144 pg/ml) olarak bulundu. PTH değerleri ile KMY z skorları arasında korelasyon yoktu (p>0.05).

Hastaların vit D sonuçlarının ortalaması 50.5±36.5 ng/ml (3-151ng/ml) olarak bulundu. Vit D değeri 7 hastada düşük olarak saptandı. Vit D değeri düşük olan hastaların 4'ünde osteoporoz, 1'inde osteopeni bulunmaktaydı. Vit D değeri düşük olan grubun z skor ortalaması diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptandı (p<0.05) (Şekil 8). Hastaların vit D değerleri ile KMY z skorları arasında korelasyon bulunmadı (p>0.05).

Şekil-8: Vit D değerleri ile KMY z skor ortalaması arasındaki ilişki

Hastaların TSH ortalamaları 2.23 ± 1.86 mU/ml (0.1-13.8 mU/ml) olarak bulundu. Hastalardan 1'inin TSH değeri düşüktü ve bu hastada santral hipotiroidi bulunmaktaydı. Santral hipotiroidisi olan hastanın tanısı NHL'ydı ve RT alım öyküsü yoktu. TSH değeri 2 hastada yüksek saptandı. Her iki hastada da boyun bölgesine RT alım öyküsü vardı ve tanıları HH'ydı. Her iki hastada da kompanse primer hipotiroidi bulunmaktaydı.

Hastaların TT4 ortalamaları 8.63 ± 1.8 mg/ml (4.3-13.5 mg/ml) olarak saptandı.

Hastaların TT4 ve TSH değerleri ile KMY z skorları arasında korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$).

Hastaların IGF 1 ortalamaları 135.4 ± 100.5 ng/ml (25-441 ng/ml) olarak bulundu. 14 hastanın (%19.7) IGF 1 değeri düşükken 57 hastanın (%80.3) IGF 1 değeri normaldi.

IGF 1 değeri normal ve düşük olan iki grup arasında boy persentili, ağırlık persentili, VKİ, obezite, boy, ağırlık, VKİ'deki artış yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Çalışma anında malnutrisyonu olan hastalarda IGF 1 düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazlaydı ($p=0.025$). Cinsiyetler arasında IGF 1 değerleri açısından bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

IGF 1 değeri düşük olan hastalardan 13 hastanın KMY z skoru çalışılmıştı. Bunlardan 4'ünün (%30.7) KMY z skor SD'si normalken, 4 hastada (%30.7) osteopeni ve 5 hastada (%48.6) osteoporoz bulunmaktaydı. IGF 1 değeri düşük olan hastalar ile normal olan hastalar KMY z skor SD'si açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

IGF 1 değeri düşük olan hastaların KMY z skor ortalaması -1.73 ± 1.35 iken IGF 1 değeri normal olan hastalarınki -1.13 ± 1.04 olarak bulundu. Bu iki grup arasında KMY z skor sonuçları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.088$). Hastaların IGF 1 değerleri ile KMY z skorları arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 28, 29).

Tablo-28: IGF 1 ile KMY z skor SD'si arasındaki ilişki

| IGF 1 | KMY z skor SD | | | Toplam n (%) |
|--------|---------------------|--------------------|-----------------|-----------------|
| | Osteoporoz n (%) | Osteopeni n (%) | Normal n (%) | |
| Normal | 10 (%20.8) | 19 (%39.6) | 19 (%39.6) | 48 (%100) |
| Düşük | 5 (%48.6) | 4 (%30.7) | 4 (%30.7) | 13 (%100) |

Tablo-29: IGF 1 ile KMY z skor ortalamasının karşılaştırılması

| | IGF 1 değeri | | p değeri |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------|
| | Düşük (n=13) | Normal (n=48) | |
| KMY Z skor ort | -1.73 ± 1.35 | -1.13 ± 1.04 | $p=0.088$ |

Tanı gruplarına göre hastaların biyokimyasal verileri tablo 30'da verilmiştir.

Tablo-30: Tanı gruplarına göre hastaların biyokimyasal verileri

| Biyokimyasal değerler | Tanı grupları | | | | | p değeri |
|-----------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------|
| | NHL (n=18) | HH (n=11) | WT (n=14) | Sarkom (n=13) | Diğer (n=15) | |
| Ca (mg/dl) | 9.71±0.42 (8.7-10.4) | 9.70±0.43 (9.1-10.5) | 9.82±0.31 (9.2-10.3) | 9.43±0.31 (8.7-9.8) | 9.62±0.56 (8.7-11.3) | p>0.05 |
| P (mg/dl) | 4.89±0.72 (3.5-6.3) | 4.38±0.76 (3.1-5.3) | 5.15±0.61 (4.3-6.9) | 4.51±0.92 (3.1-5.9) | 4.74±0.69 (3.3-5.6) | p>0.05 |
| Mg (mg/dl) | 2.26±0.13 (2.0-2.5) | 2.36±0.15 (2.1-2.7) | 2.23±0.16 (2.0-2.5) | 2.20±0.21 (1.9-2.5) | 2.26±0.21 (1.8-2.6) | p>0.05 |
| ALP (U/L) | 249.61±67.87 (158-399) | 211.18±97.00 (64-364) | 239.71±55.69 (151-351) | 241.85±123.07 (72-512) | 233.33±94.99 (104-506) | p>0.05 |
| TSH (mU/ml) | 2.09±1.08 (0.1-4.1) | 3.28±3.88 (0.6-13.8) | 2.18±1.26 (0.5-4.8) | 1.70±0.58 (1.0-2.7) | 2.15±1.52 (0.6-5.5) | p>0.05 |
| TT4 (mg/ml) | 8.47±1.76 (4.3-11.2) | 7.42±1.46 (4.8-9.4) | 9.28±1.37 (6.5-11.1) | 8.70±2.22 (6.0-13.5) | 9.04±1.78 (5.4-11.6) | p>0.05 |
| PTH (pg/ml) | 51.27±22.30 (15.5-91.7) | 45.74±22.67 (16.9-85.7) | 46.15±24.93 (17.4-90.8) | 62.85±37.73 (26.3-144.0) | 60.86±29.82 (24.7-124.0) | p>0.05 |
| Vit D (ng/ml) | 56.48±42.51 (11.1-151.0) | 41.20±23.17 (5.3-82.0) | 66.48±50.26 (3.0-132.0) | 40.55±30.41 (3.6-92.8) | 44.00±21.49 (22.0-88.0) | p>0.05 |
| IGF 1 (ng/ml) | 166.7±127.9 (27-441) | 155.0±97.2 (25-320) | 76.2±20.4 (48-115) | 180.9±113.9 (31-425) | 99.4±63.5 (34-290) | P<0.05 |

NHL: Non Hodgkin Lenfoma, HH: Hodgkin Hastalığı, WT: Wilms tümörü, Sarkom: Yumuşak doku sarkomu, kemik tümörü, Diğer: Nöroblastom, retinoblastom, SSS tümörü, diğer tümörler

Tanı grupları arasında, Ca, Mg, P, ALP, Vit D, PTH, TSH, TT4 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Hastaların IGF 1 değerlerinde tanı grupları içinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p<0.05). En düşük değerlerin WT, en yüksek değerlerin sarkom grubunda olduğu görüldü.

Kemoterapi ilaç grupları içinde ilaç alan ve almayan hastalar arasında biyokimyasal değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

İT tedavi alan ve almayan hastalar arasında biyokimyasal değerler açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

RT alan ve almayan hastaların biyokimyasal verileri tablo 31'de verilmiştir.

Tablo-31: RT alan ve almayan hastaların biyokimyasal değerleri

| | RT alan grup (n=23) | RT almayan grup (n=48) | p değeri |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|
| Ca (mg/dl) | 9.62±0.41 (8.7-10.5) | 9.68±0.43 (8.7-11.3) | p=0.562 |
| P (mg/dl) | 4.42±0.72 (3.1-5.5) | 4.92±0.74 (3.2-6.9) | p=0.009 |
| Mg (mg/dl) | 2.27±0.18 (1.9-2.5) | 2.25±0.18 (1.8-2.7) | p=0.640 |
| ALP (U/L) | 226.61±106.25 (64-458) | 241.75±77.14 (128-512) | p=0.497 |
| TSH (mU/ml) | 2.49±2.81 (0.5-13.8) | 2.11±1.19 (0.1-5.5) | p=0.416 |
| TT4 (mg/ml) | 7.89±1.54 (4.8-11.1) | 8.98±1.82 (4.3-13.5) | p=0.016 |
| PTH (pg/ml) | 52.80±29.32 (16.9-136.0) | 53.91±27.57 (15.5-144.0) | p=0.877 |
| Vit D (ng/ml) | 49.05±29.08 (3.0-106.0) | 51.24±39.92 (3.6-151.0) | p=0.794 |
| IGF 1 (ng/ml) | 145.57±86.28 (31-320) | 130.63±107.24 (25-441) | p=0.562 |

IGF 1 değeri, RT alan 23 hastanın 10'nunda (%43.5) kendi yaş grubu ile değerlendirildiğinde düşük iken RT almayan 48 hastanın 4'ünde (%8.3) düşük olarak bulundu. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.001$).

TT4 değeri her iki grupta normal sınırlarda olmasına rağmen, RT alan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0.016$).

Her iki grup arasında Ca, ALP, PTH, TSH, vit D değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Beslenme parametreleri

Hastaların ortalama günlük Ca alımı 592.48 ± 220.56 mg/gün (183.33-1183.66 mg/gün) olarak saptandı. Günlük Ca alımı 11 hastada (%15.5) normalken 60 hastada (%84.5) düşük olarak belirlendi.

Günlük Ca alımı düşük olan 60 hastanın 18'inde (%30) kendi yaş grubu ve cinsiyetine göre değerlendirildiğinde KMY düşük iken 42'sinde (%70) normaldi. Günlük Ca alımı normal olan 11 hastanın ise 2'sinde (%18.2) KMY düşük iken 9'unda (%81.8) normaldi. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.423$).

Günlük Ca alımı normal olan hastaların 4'ünde osteopeni mevcuttu 4 hastada z skor SD'si normaldi, osteoporoz yoktu ve z skor ortalamaları -0.75 ± 0.93 şeklindeydi. Günlük Ca alımı düşük olanlarda ise 19 hastada osteopeni, 15 hastada osteoporoz bulunmaktaydı 19 hastanın ise z skor SD'si normaldi ve bunların z skor ortalamaları -1.34 ± 1.14 şeklindeydi. Bu iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların günlük Ca alımı ile KMY ve z skorları ile ilgili veriler tablo 32 ve tablo 33'de verilmiştir.

Tablo-32: Günlük Ca alımı ile KMY z skor SD arasındaki ilişki

| Günlük Ca alımı | KMY z skor SD | | |
|-----------------|-----------------|--------------------|---------------------|
| | Normal n (%) | Osteopeni n (%) | Osteoporoz n (%) |
| Düşük (n=60) | 19 (%35.8) | 19 (%35.8) | 15 (%28.4) |
| Normal (n=11) | 4 (%50) | 4 (%50) | 0 (%0) |

Tablo-33: KMY ve z skor ortalaması ile günlük Ca alımı

| Günlük Ca alımı | KMY z skor ort |
|-----------------|----------------|
| Düşük (n=60) | -1.34±1.14 |
| Normal (n=11) | -0.75±0.93 |
| p değeri | p>0.05 |

Günlük Ca alımı düşük olan grubun vit D ortalaması 46.23±33.13 ng/ml, normal olan hastaların ortalaması 73.97±46.53 ng/ml olarak bulundu. Günlük Ca alımı düşük olan grupta vit D değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (p=0.020) (Tablo 34).

Tablo-34: Günlük Ca alımı ile vit D ve PTH arasındaki ilişki

| Günlük Ca alımı | Vit D | PTH |
|-----------------|--------------------------|-------------------------|
| Düşük (n=60) | 46.23±33.13 (3.0-132.0) | 54.40±28.94(15.5-144.0) |
| Normal (n=11) | 73.97±46.53 (13.4-151.0) | 48.93±22.30 (20.9-90.8) |
| p değeri | p=0.002 | p>0.05 |

KMY z skoru ile günlük kilogram başına alınan kalori, protein ve Ca arasında bir korelasyon saptanmadı (p>0.05).

Çalışma anında malnütrisyonu olan hastalarda günlük kilogram başına kalori ve protein alımında diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüklük saptandı (p<0.05).

KMY z skoruna etkisi olan en önemli faktörü belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Cinsiyet, tanı yaşı, izlem süresi, RT alımı, vit D, PTH değerleri, günlük Ca alımı, kematerapötik ilaçlar analiz edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamlı sonuç veren değişken saptanmadı (p>0.05).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Avrupa ülkelerinde yapılan epidemiyolojik hesaplamalara göre günümüzde yaşı 15-45 arasında olan her 900 bireyden birisi çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalmış bireydir (6). 2010 yılında 15-45 yaşları arasında 250 genç erişkinden birinin çocukluk çağı kanserlerinden iyileşmiş bir kişi olacağı tahmin edilmektedir (1,63).

Çocukluk çağı kanserlerinde, tedavideki ve sağ kalımdaki gelişmeler, daha fazla sayıda kanserli çocuğun erişkin yaşa ulaşmasına neden olmaktadır. Bu durum da sağ kalanlarda kanserin kendisinin ve tedavisinin geç dönem etkilerinin değerlendirilmesi ihtiyacını ortaya çıkarmıştır (4-6). Bu geç dönem etkilerin bilinmesi toplum sağlığı açısından da önemlidir.

Tedavide uygulanan RT ve KT'nin beklenen yan etkileri, uygulandığı sırada hastanın yaşı ve tedavinin tipi ile ilgilidir (3,7). Kanser tedavisinden sonra kardiyak ve endokrin fonksiyonlardaki, üreme ve büyümedeki bozukluklar birçok çalışmada tanımlanmasına rağmen kemik sağlığı hakkında yeterli bilgi halen bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda Ağustos 1997 ile Temmuz 2004 tarihleri arasında lenfoma ve solid tümör tanısı alan ve tedavisi tamamlanan 50 erkek (%70), 21 kız (%30) olmak üzere toplam 71 çocuk hasta, kemik sağlığı ve büyüme açısından değerlendirildi.

Pediatrik kanserler erişkin kanserlerden prognozları, histolojik dağılımları ve tümör bölgeleri açısından farklılık gösterirler. Çocuk ve ergenlerde ALL, beyin tümörleri, lenfomalar, kemik ve yumuşak dokunun sarkomları ağırlıktadır. Çocuklarda tanı esnasında erken çocukluk ve adolesan dönem olmak üzere 2 doruk noktası olmakla beraber geniş bir yaş çeşitliliği vardır. Hayatın ilk bir yılında nöroblastom, retinoblastom, germ

hücreli tümörler gibi embriyonal tümörler daha sık meydana gelir. ALL, rabdomyosarkom, nöroblastom, WT, YDS 2-5 yaşlarında zirve yaparlar. Adolesan dönemde kemik maligniteleri, HH, gonadal germ hücreli tümörler, tiroid kanserleri ve malign melanom gibi çeşitli kanserlerin insidansı artar (14,64,65). Bizim çalışmamızda da WT, nöroblastom, retinoblastom ve YDS'lerinin hayatın ilk 5 yılında, NHL ve SSS tümörlerinin 5-9. yıllarda, HH ve kemik tümörlerinin adolesan dönemde yoğun olduğu görüldü.

Çalışmamızdaki hastalarda erkekler kızlara göre 2 kat daha fazlaydı. Bunun nedeni, çalışmamızdaki hastaların çoğunluğunun tanısının NHL ve HH olmasına bağlandı. NHL ve HH'ı erkeklerde daha sık görülen kanserlerdir.

Hastalarımız tanı gruplarına göre alt gruplara ayrıldığında izlem süresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Çocukluk çağı kanser tedavilerinden sonra büyüme geriliği geliştiği bir çok çalışmada gösterilmiştir (3,5,7,9,10,12,13,47,54-56,66-68). Tedavi sırasında büyüme eksikliğine neden olan faktörler KT, RT, birbirini takip eden ciddi enfeksiyonlar, yetersiz beslenme ve hastalığın kendisidir (9). Çalışmamızda bütün hastalar göz önüne alındığında tanı anından çalışma anına kadar olan sürede boy persentilinde istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma saptanmıştır ($p=0.016$).

KS'lerin obeziteye katkısı olduğu, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (3,10). ALL'li çocuklarda ağırlık artışı birçok çalışmada bildirilmiştir. Literatürde ALL'de ağırlık artışı steroid tedavisi ve kranial RT'ye (özellikle 18 Gy'in üzerindeki dozlara) bağlanmıştır (69-75). Bölümümüzde Can ve ark.nın (76) ALL'li hastalarda yaptıkları çalışmada ağırlık persentilinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Bu artışı, alınan kümülatif KS dozunun yüksekliğine bağlamışlardır.

Çalışmamızda ağırlık persentilinde tüm hastalar dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tanı anından çalışmaya alındıkları ana kadar geçen sürede artış olduğu görüldü ($p=0.153$). İstatistiksel olarak anlamlı artış tanı grupları içerisinde sadece NHL grubunda saptandı ($p=0.005$). NHL grubundaki ağırlık persentilindeki bu anlamlı artışın KS alımına bağlı olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda ayrıca ARA-C ve VP-16 tedavisi alan hastalarda almayan hastalara göre ağırlık persentillerinde tanı anından çalışma anına kadar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptandı. ARA-C ve VP-16 tedavisi, NHL tanısı olan hastalarda kullanılmıştı. ARA-C ve VP-16 ile ağırlık persentilindeki artış arasındaki ilişkinin steroid ile birliktelik nedeniyle olduğu düşünüldü.

Beyin tümörü olan çocukların bir kısmında obezite geliştiğini gösteren çalışmalar vardır. Bu durum genellikle tedavi sırasında veya tedaviden sonraki ilk yıl içinde görülür. Bu hastaların çoğu kraniyal veya tüm vücut RT'si almış çocuklardır (3,10).

Biz çalışmamızda, kraniyal RT alımı ile ağırlık persentili arasında bir ilişki saptayamadık. Serimizde kranial RT alan sadece 7 hasta bulunmaktaydı. Alt gruplara bölündüğünde hasta sayımızın yetersiz olmasından dolayı çalışmamızın sonucunda kranial RT ile ağırlık persentili arasındaki ilişki hakkında yorum yapmamızın yetersiz olacağını düşündük. Bu ilişkiden bahsetmek için daha fazla hastayla yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Birçok araştırmacı, KT sırasındaki büyüme geriliğinin mide bulantısı, kusma ve anoreksi sonucunda ortaya çıkan kilo kaybı veya malnutrasyon ile beraber olduğunu bildirmişlerdir (3,5). Beslenme desteğine veya gastrointestinal akut komplikasyonlarının ortadan kalkmasına rağmen büyümedeki gerilik devam eder. Sonuç olarak bu bulgular KT sırasındaki

büyüme geriliğinin sadece beslenmedeki yetersizliğe bağlı olmadığını göstermektedir (5). KT'den sonra boyca duraklamanın genellikle geçici olduğu düşünülmektedir (4). Ayrıca yapılan birçok çalışmada, KT'nin tek başına hipotalamus-hipofiz aksını değiştirmedeği ve BH yetmezliğine yol açmadığı gösterilmiştir (3,5). Bizim çalışmamızda kemoterapötik ilaçlardan herhangi birisi ile boy persentilindeki gerileme arasında ilişki bulunmadı.

Çalışmamızdaki hastalarda malnutrisyon sıklığında tanı anından çalışma anına kadar istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı. Bunun nedeninin hastalarımızın tedavileri tamamlandıktan ve belli bir süre izledikten sonra çalışmaya alınmış olması olabileceğini düşündük. Hastalar tedavi bitiminden hemen sonra çalışmaya alınmış olsaydı beslenme problemleri henüz düzelmediği için malnütrisyon daha fazla oranda rastlanabilirdi.

RT sırasında sık karşılaşılan bir sorun da boy uzamasındaki duraklamadır. Özellikle, 5 yaş altındaki çocuklar RT'den daha fazla etkilenir (4). Bazı çalışmalar ise, kanserden sağ kalan çocuklarda boy uzunluğundan daha fazla vücut ağırlığının etkilendiğini göstermiştir (5,10,66). Uzun dönemde kilo kaybı genellikle intestinal malabsorbsiyon nedeniyle olmaktadır (5,10). Bizim çalışmamızda RT alan hastalarda tanı anından değerlendirmeye alındıkları ana kadar geçen sürede boy ve ağırlık persentilinde azalma saptandı. Boy persentilindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.004$). Hastalar RT aldıkları vücut alanları açısından 2 gruba ayrıldığında ise baş, boyun ve mediasten bölgesine RT alan grup ile diğer grup arasında persentil değişiklikleri açısından anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). RT almayan grupta ise ağırlık persentilinde ve VKİ persentilinde tanı anından çalışma anına kadar geçen sürede istatistiksel olarak anlamlı oranda artış saptandı ($p<0.05$). Bu artışın NHL tanılı hastaların RT almayan grupta olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Literatürde RT alan veya yalnızca KT alan kanserli çocuklarda yapılan bir çalışmada tanıdan sonra 6 ay ile 2 yıl arasında büyüme geriliği açısından belirgin fark olmaması, RT'nin başlangıç boy SS'sinin azalmasında öncelikli rol oynamadığını düşündürmektedir. Bununla beraber uzun süreli takipte RT alanlarda sadece KT alanlara göre çok daha belirgin bir azalma olması RT'nin uzun sürede büyüme geriliği oluşmasında önemli bir faktör olduğunu göstermektedir (3). Bazı durumlarda bu bozukluk kalıcı hatta ilerleyici olabilir. RT, BH salınmasını bozar (3,5). Ayrıca büyümeyi ve kemik gelişimini, kemiklerdeki büyüme alanlarını direkt hasarlayarak da etkilemektedir (5).

BH salınımına RT'nin etkileri üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar, beyin tümörü nedeniyle RT almış çocuklarda %40-70 oranında büyüme geriliği veya boy kısalığı olduğunu belirtmektedir (5,55,58).

Hata ve ark.'nın (10) çalışmasında kranial RT alan 28 ALL'li hastada final boy SS'si anlamlı olarak düşük bulunmuş ve final boy SS'si ile kranial RT'den sonraki süre arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Adan ve ark.'nın (77) çalışmasında ise BH yetmezliğinin ağırlığı RT dozuna bağımlı bulunmuştur. Optik gliom ve çeşitli tümörler için 45-60 Gy tüm beyin RT'si alan hastaların ALL için 18-24 Gy veya medulloblastom için 30-40 Gy RT alan hastalardan daha düşük ortalama BH zirvesine ve IGF 1 seviyelerine sahip olduğunu ve plazma IGF 1 seviyesi ile BH zirvesi arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak daha yüksek dozda RT'nin daha fazla BH eksikliğine neden olduğunu belirtmişlerdir (77).

Bizim çalışmamızda, hastalar ortalama 39 ± 17 Gy dozunda RT almıştı. Hastalarımızın boy persentilinde anlamlı azalma olmasının RT dozu yanında, RT'nin kemiklerdeki büyüme alanlarının direkt hasarlamasına da bağlı olduğu düşünüldü.

Birçok hastalık çocukluk çağı ve adolesan dönemi boyunca kemik kitlesi birikimini etkileyebilir. Kanserli çocuklarda sağ kalım süresinin uzaması, azalmış kemik kitlesi ile ilgili gözlemlerin oluşmasıyla sonuçlanmıştır (6,11). Çocukluk çağında, ALL ve beyin tümörleri nedeniyle tedavi edilmiş ve iyileşmiş hastaların osteoporoz gelişimi için yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir. Buna karşın çocukluk çağı lenfoma ve solid tümörlerinden hayatta kalanlarda literatürde osteoporoz gelişimi ve insidansı hakkında yapılmış 10'dan az çalışma bulunmaktadır.

Kortikal kemiğe göre trabeküler kemik daha fazla metabolik olarak aktif olduğundan kemoterapötiklerin etkisine daha duyarlıdır (1,8,18,21,37). Çocuk ve adolesanlarda kemik kitlesinin kaybının mekanizması erişkinlerle aynıdır. Bütün çalışmalar trabeküler kemikte kortikal kemiğe göre anlamlı oranda daha fazla kayıp olduğunu göstermektedir (37,38,44,45). Bu nedenle literatürde KMY değerlendirmesinin lomber vertebradan yapılması önerilmektedir (1,8,21,37,38). Bizim çalışmamızda da KMY değerlendirilmesi L2-L4 vertebralardan yapıldı.

Çocukluk çağında, kemik kitlesi yaş ve cinse göre değiştiğinden osteoporoz sınıflaması aynı yaş ve cinsteki sağlıklı kontrollere göre hesaplanan z skora göre yapılmalıdır (1,6,11,21,32).

Yapılan çeşitli çalışmalarda osteoporoz insidansı sistemik lupus eritamatozus hastalarında %50-70 (78-80), kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda %50-80 (81,82), diyabet hastalarında %15-20 civarında saptanmıştır (83). Buna rağmen çocukluk çağı lenfoma ve solid tümörlerindeki osteoporoz insidansı hakkında sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamızda, çocukluk çağında lenfoma ve solid tümör tanısı ile tedavi alıp sağ kalmış olan 71 hastanın %24.6'sında osteoporoz ve %37.7'sinde osteopeni olduğu saptandı.

Holzer ve ark. (42) yüksek doz mtz ile tedavi edilip osteosarkomdan hayatta kalan ve uzun süre izlenen 48 hastada KMY'yi değerlendirmişlerdir. DSÖ'nün verilerini kullanarak 48 hastanın 10'unda (%20.8) osteoporoz ve 21'inde (%43.7) osteopeni saptamışlardır. Sonuç olarak, DEXA ölçümlerinin KT'nin başlamasından veya en azından tamamlanmasından kısa bir süre sonra yapılması gerektiğini ve düşük KMY saptanan hastalarda 2 yıl aralıklarla DEXA kontrolü önermişlerdir. Henderson ve ark. (84) 15'i solid tümör, 45'i ALL olmak üzere çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalan 60 hastayı değerlendirmişler ve z skoru kullanarak osteoporoz insidansının %8 olduğunu bulmuşlardır. İnsidanstaki bu farklılık sosyoekonomik durumun farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

Holzer ve ark.'nın (42) çalışmasında vücut ağırlığı KMY ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermiştir. Mineral yoğunluğu her iki cinste de vücudun maruz kaldığı yük ile ilişkili görünmektedir. Henderson ve ark. (84) çalışmalarında ağırlık ve boy persentilindeki düşüklüğün düşük KMY için önemli risk faktörü olduğunu ve ağırlık persentilinin KMY z skoru için en önemli belirleyici olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da hastaların ağırlık ve boy persentilleri ile KMY'leri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0.004$, $r=0.363$ ve $p=0.003$, $r=0.372$).

En hızlı kemik mineral kaybı kanser tedavisinden 6 ay-1 yıl sonra gelişir. Çocuk ve adolesanlarda bu konuda çok az sayıda çalışma vardır ve uzun süreli çalışmalara özellikle ihtiyaç vardır (8,44,46).

Çalışmamızda hastalar izlem sürelerine göre 3 gruba ayrıldığında; KMY z skor SD'si normal olan hastaların oranı 1 yıldan daha kısa izlem süresine sahip olan hastalarda %14.3, 1-2 yıl izlem süresine sahip olan hastalarda %36.8 ve 2 yıldan daha uzun izlem süresine sahip olan hastalarda %42.9 olarak saptandı. Hastalarda izlem süreleri arttıkça istatistiksel olarak anlamlı olmasa da KMY z skorlarında artış olduğu saptandı ($p>0.05$). KMY'deki bu düzelmenin, çocukların tedavileri

tamamlandıktan sonraki dönemde gittikçe düzelen hayat kalitelerine, beslenmelerine ve fiziksel aktivitelerine bağlı olabileceği düşünöldü.

Çocukluk çağında kanser tanısıyla tedavi edilmiş hastalarda iskelet sistemindeki değışikliklerin nedenleri multifaktöriyeldir. Hastalık sürecinin kendisi ve KS, mtx, siklofosfamid ve RT gibi antineoplastik tedaviler kemik kitlesinin normal birikimi ve kemik yoğunluğu için zararlı olan faktörler olarak tanımlanmıştır (1,12,13,85). Sitotoksik kemoterapi sırasında osteoporoz gelişme riski net değildir ve kemik mineralizasyonu üzerine KT'nin uzun dönem etkileri iyi bilinmemektedir (9,19). Bath ve ark. (9) solid tümör tedavisindeki yoğun kemoterapi protokollerinin kollajen sentez ve yıkım arasındaki imbalansla birlikte kemik döngüsünde direkt baskılayıcı etkisini göstermişlerdir.

Her bir sitotoksik ilacın kendi başına kemik metabolizması üzerine etkisini belirlemek zordur çünkü kanserli hastalarda tek ilaç değil 3-8 ilaçlı kombine tedaviler kullanılmaktadır.

Kelly ve ark.'nın (6) çalışmasında erken dönemde en azından bölgesel osteopeni veya osteoporoz geliştiğı gösterilmiştir ve KMY ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki sadece verilen KT protokolündeki ilaç sayısı ile saptanmıştır. Arikoski ve ark.'nın (19) çalışmasında KS, mtx, siklofosfamid, sitarabin, doksorubisin ve vinkristinin kümülatif dozlarının KMY ile ilişkisi araştırılmış ve yapılan simultane regresyon analizinde bu ajanların hiçbirinin bağımsız korelasyon göstermediğı saptanmıştır.

Serimizdeki hastaların hepsi en az 3 çeşit ilaç içeren yoğun kemoterapi protokollerine maruz kalmışlardır. Bizim çalışmamızda kemoterapötik ilaçların hiçbirinin kümülatif dozu ile KMY arasında ilişki saptanmadı. Çok değışkenli lojistik regresyon analizinde kemoterapötik ajanların hiçbirinin KMY ile bağımsız korelasyon göstermediğı saptandı.

Yapılan çalışmalarda kemoterapötik ilaçlardan mtx ve KS'in kemik mineral metabolizmasını en fazla etkileyen ilaçlar olarak bildirilmektedir (3,19).

KS tedavisi alan kanser hastalarında osteoporozun gerçek insidansı bilinmemektedir (44,45). Yüksek dozda KS tedavisinin, artmış osteoporozis riski ve vertebral kollapsla birlikte kemik kalitesini etkilediği bilinmektedir (9). Son dönemlerde çocukluk ağı boyunca KS tedavisi almış ve sonra tedavisi kesilmiş kişilerde kemik kitlesi üzerine yapılmış çalışmalarda ileriki yaşamlarında düşük kemik kitlesinde persistans ve kırık riskinde artış olduğu gösterilmiştir (9,44,45). Veriler, insidansın %30-50 civarında olduğu yönündedir (8,44). Çalışmamızda KS tedavisi alan hastaların osteopeni ve osteoporoz insidansı toplam %74.7, KS tedavisi almayan hastalarinki %71.4 olarak bulundu. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Bölümümüzde Can ve ark.'nın (76) yaptığı diğer bir çalışmada ALL'li hastalarda osteopeni ve osteoporoz insidansı %85 olarak bulunmuştur. Bizim alışmamızda osteopeni ve osteoproz insidansının daha düşük olmasının nedeninin, serimizdeki hastaların daha az dozlarda KS tedavisi alması ve hastanede yatış sürelerinin daha az olması olabileceği düşünöldü.

Nysom ve ark. (66), KS ve mtx tedavisi alan malign lenfomalı hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada malign lenfoma tanısından ortalama 11 yıl (2-25 yıl) sonra sağ kalanlarda hafifçe azalmış tüm vücut kemik kitlesi bulmuşlardır ve kemik kitlesi ile KS arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır. Bizim alışmamızda da KS alımı ve kümülatif KS dozu ile KMY düşüklüğü arasında bir ilişki saptanmadı. KS ile KMY arasında ilişki saptayamamızın nedeni ALL hastalarına göre hastalarımızın daha kısa süreli ve daha düşük dozlarda KS alması olabilir.

Yapılan birçok çalışma, düşük doz mtx tedavisinin KMY'de düşüklüğe neden olmadığını göstermiştir. Fakat prednizolon ile birlikte düşük doz mtx tedavisi alan hastalarda sadece prednizolon alanlara göre kemik kaybı daha fazla bulunmuştur (41). Mtx tedavisi alan çocuklarda osteopeni, tedavi başlangıcından en erken 6-15 ay sonra meydana gelir (1).

Mtx tedavisinin kemik mineral kaybını tetikleme mekanizması tam olarak bilinmemektedir (10). Kemik üzerine etki mekanizmasının folat eksikliği sonucu poliglutamat derivelerinin yüksek sellüler konsantrasyonunun toksisitesi ve kültüre edilmiş insan osteoblastlarında gösterildiği gibi mtx'in osteoblast proliferasyonunu inhibe etmesi olduğu düşünülmektedir (19,86,87). Ayrıca yapılan in vitro çalışmalarda mtx'in insan olgun osteoblastların fonksiyonunu engellediği, fakat kondrosit proliferasyonuna etkisinin olmadığı gösterilmiştir (8,41).

Arioski ve ark. (13) çalışmalarında mtx'in kümülatif dozu ile KMY arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Bizim çalışmamızda mtx tedavisi alan hastaların osteopeni ve osteoporoz insidansı diğer hastalarla eşit düzeydeydi ve mtx kümülatif dozu ile KMY arasında bir ilişki saptanmadı.

Ek olarak diğer kemoterapötik ilaçlar, KS ve mtx'in osteoblast üzerine olan yan etkilerini artırıyor olabilir (19). Yapılan bir çalışmada mtx ve ifosfamid tedavisi alan çocukların %65'inde KMY düşüklüğü saptanmıştır (8). Bu çalışmadaki KMY düşüklüğü insidansı bizim çalışmamızdaki insidansa benzerdir.

Çalışmamızda erkeklerdeki KMY z skor ortalaması, kız hastaların KMY z skor ortalamasından hafifçe düşüktü fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.142$). Kız ve erkek hastalarımızın yaş ortalamaları, izlem süreleri ve puberte durumları arasında farklılık yoktu.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların osteopeni ve osteoporoz insidansı %62.3 olup tanı gruplarına göre alt gruplarda bu insidans açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların evrelerinin KMY üzerine etkisi olmadığı görüldü.

KMY'daki maksimum artış oranı pubertal gelişim dönemi boyunca olur. Bu dönem boyunca genç yaştaki hastalara nazaran kanser tedavisi daha zararlıdır ve bu da tedavinin, gelişmekte olan KMY'ye daha zararlı olacağı ile açıklanabilir.

Southard ve ark. (32) ve Goksen ve ark.'nın (36) yaptıkları çalışmalarda ağırlık, yaş ve pubertal Tanner evresi artışı ile KMY'nin artış gösterdiği saptanmıştır. Southard ve ark. (32) yaş, seks, ırk, fiziksel aktivite ve diyetin Taner evresi ve ağırlıkla kontrol edildiğinde, KMY üzerinde anlamlı etkisi olmadığını ve KMY'deki en fazla yıllık artışın 1-4 ve 12-17 yaşları arasında olduğunu belirtmişlerdir. Bu artış erken çocukluk ve pubertedeki büyüme ataklarıyla koreledir.

Arikoski ve ark. (13) çalışmalarında çocukluk çağı kanser tanılı hastaları tanı anında ve tanıdan 1 yıl sonra KMY açısından değerlendirmişlerdir ve yaşı daha büyük olan çocuklarda lomber vertebra KMY'sindeki azalmayı küçük yaşta olanlara göre daha fazla bulmuşlardır. Yıllık KMY değişiklikleri açısından pubertal ve prepubertal çocuklar arasında bir farklılık saptamamışlardır. Kelly ve ark. (6) da çalışmalarında osteopeni veya osteoporoz saptanan hastalarla diğer hastalar arasında yaş açısından anlamlı bir ilişki bulamamışlardır.

Biz çalışmamızda hastaların tanı aldıkları esnadaki yaşlarının kemik sağlığı üzerine etkisinin olup olmadığını anlamak amacıyla hastaları 5 yaş ve altı ve 5 yaş üstü olarak 2 gruba ayırdık. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamandı. Ayrıca pubertal ve prepubertal hastalar arasında KMY açısından farklılık yoktu.

Kanser nedeniyle RT alan çocuklarda kemik mineralizasyonunu değerlendiren sınırlı sayıda çalışma vardır (5,59). Bu çalışmalarda çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalan bazı genç erişkinlerde osteopeninin önde gelen bir komplikasyon olduğu gösterilmiştir. RT'den sonra gelişen osteoporoz insidansı hakkında kesin bir görüş birliği yoktur. Pediatrik serilerin bir kısmında insidans %19-23 gibi yüksek oranlarda diğerlerinde %8 gibi düşük oranlarda bildirilmektedir (59).

Nysom ve ark.'nın (66) çalışmasında 44 tane NHL ve HH tanısı olan hasta ile 463 sağlıklı kontrol vakası değerlendirilmiştir ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında tedavi alanlarda KMY'de azalma olduğu gösterilmiştir.

Odame ve ark. (12) kranial RT ve osteopeni arasındaki ilişkiyi saptayabilmek için yaptıkları çalışmada tüm grupta osteopeni ve osteoporoz prevalansını %64 olarak bulmuşlardır. RT alanlarda osteopeni ve osteoporoz prevalansını %87, RT almayan hastalarda %27 olarak saptamışlardır. RT alan hastaların yaş ortalamalarını tedavi anında daha büyük ve birçoğu prepubertal olarak değerlendirilmiştir. Bu faktörlerin osteopeni gelişme riskini arttırabileceğini düşünmüşlerdir.

Büyüyen kemik üzerine RT'nin etki mekanizmaları epifizyel alana verilen toplam radyasyon dozu, RT esnasındaki yaş, doz fraksiyon rejimi ve RT'nin niteliğine bağlıdır. RT'nin kemik hasarına neden olma mekanizması açık değildir fakat daha çok değişmiş kondroblastik aktiviteye bağlı olduğu düşünülmektedir (59).

Bizim çalışmamızda RT alan hastalarda KMY z skor ortalaması RT almayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu ($p=0.049$). Bu hastalar arasında izlem süresi ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu. Tanı anında hastaların yaşlarına bakıldığında RT alan grupta yaş ortalaması daha yüksekti. Çalışmamızdaki RT alan hastalardaki KMY açısından daha kötü etkilenme RT'nin gelişmekte olan kemiğe daha fazla

zarar vermesine bağlanabilir. KMY'deki maksimum artış oranı pubertal gelişim dönemi boyunca olur. Bu dönem boyunca genç yaştaki hastalara nazaran kanser tedavisi, gelişmekte olan KMY'ye daha zararlıdır.

RT aldıkları vücut alanları açısından hastalar değerlendirildiğinde baş boyun ve mediastene RT alan hastalara oranla diğer bölgelere RT alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da KMY z skor ortalamasının daha düşük olduğu görüldü. Bu farklılığın, abdominal bölgeye RT alan hastaların vertebralarının direkt radyasyona maruz kalmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalan hastalarda KMY ile ilgili uzun süreli veriler çok az olduğu için bu hastalardaki KMY ile kırık riski arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır (1,66). Bizim çalışmamızda da tedavi süresince ve tedaviden sonraki izlem döneminde hastalarda kırık öyküsü olmadığı için KMY ile kırık riski arasındaki ilişki değerlendirilemedi.

Çalışma grubumuzda toplam 23 hastada (%33) kemik yaşında gerilik saptandı. Hastalarımızın tümünde kemik yaşı geriliği 1 yıl veya daha kısaydı. Uzun süreli steroid tedavisinin ve RT'nin kemik yaşı geriliğine sebep olduğu yapılan çalışmalarda söylenmektedir (76,88). Lösemili hastalarda kemik yaşı ile ilgili yapılan çalışmalarda, tedavi sırasında kemik yaşının geri kaldığı ve tedavi tamamlandıktan 2 yıl sonra kemik yaşının kronolojik yaşı yakaladığı bildirilmiştir (88,89). Lenfomalı ve solid tümörlü çocuklarda ise bu konuda literatürde yapılmış bir çalışma yoktur.

Çalışmamızda hastaların kemik yaşlarının geriliği ile KMY z skoru arasında bir ilişki saptanmadı. Kemik yaşı osteoporoz veya osteopeniyi tahmin ettirici bir yöntem değildir ve kemik yaşı geri olan hastalarda kemik mineral yoğunluğu normal olabileceği gibi kemik yaşı normal veya ileri olan hastaların kemik mineral yoğunluğu düşük olabilir.

Kanserli çocuklarda Ca malabsorbsiyonu, vit D metabolizmasındaki değişiklikler, BH yetmezliği ve IGF 1 ve bağlayıcı proteinlerindeki değişiklikler KMY'yi etkilemektedir (6,42,90,91). Hastalığın erken döneminde PTH bağımlı peptidler, tümör ilişkili sitokinler, vit D metabolizması ve BH salınımındaki karışıklıklar, hastalığa bağlı kötü sağlık ve fiziksel aktivitedeki azalma kemik metabolizmasını zayıflatan faktörler olarak sayılabilir (13,84,92).

KS, insan ve hayvanlarda barsaklardan Ca Emilimini azaltır. Bu etkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir fakat vit D'den bağımsız olduğu düşünülmektedir. KS, pasif Ca Emilimi üzerinde etkili değildir, vit D'ye bağımlı aktif Emilimi engeller. Ek olarak fosfatüriyi indükler ve fosfatın tubuler geri Emilimini azaltır. Yüksek doz KS tedavisini takiben artmış vit D üretimi, Ca direnci ile birlikte. Yapılan bir çalışmada KS'lerin osteoklastlar üzerinde direkt uyarıcı etkisi olduğu ve daha önceden birikmiş Ca'un salınımını geçici olarak arttırdığı gösterilmiştir. KS'ler kemikte vit D reseptörünün ekspresyonunu, osteokalsin üretimini baskılar ve kemik yıkımını baskılayan lokal sitokin üretimini azaltır. Osteoklastlar üzerine KS'lerin etkisi bifaziktir. Osteoklastların geç evre diferansiasyon ve fonksiyonu için fizyolojik konsantrasyona ihtiyaç varken, hücre replikasyonunu içeren yeni osteoklast jenerasyonu, yüksek doz uzamış maruziyette baskılanır (10,19,44,45).

Bizim çalışmamızda hastaların hiçbirinde Ca düşüklüğü saptanmadı. KT ilaçlarının herhangi birisi ile Ca değerleri arasında korelasyon yoktu ve KMY ile hastaların Ca değerleri arasında ilişki bulunmadı.

Çeşitli kemoterapötik ilaçların yan etkileri direkt olarak endokrin organ veya tropik hormonlara yanıt veren dokular üzerine olur. Steroidler kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkilerini, kemik metabolizmasını değiştirerek, kemik Ca'unu azaltarak, Ca ve P'un barsaktan Emilimini azaltarak ve BH etkisini antagonize ederek gösterirler (5). Bizim hastalarımızın hiçbirinde fosfor düşüklüğü saptanmadı. P ile alınan kemoterapötik ilaçlar ve KMY z skoru arasında ilişki bulunamadı.

Mg metabolizması öncelikle vit D tarafından düzenlenir. Ca ve P'da olduğu gibi vit D, Mg'un barsaklardan emilimini kontrol eder. Mg'un tübüler geri emilimi, Ca ve sodyum ile paraleldir (14,15,17,21,22). Çalışmamızda hastaların hiçbirinde Ca düşüklüğü olmadığı gibi, Mg düşüklüğü de saptanmadı ve alınan kemoterapötik ilaçlarla Mg arasında bir ilişki bulunmadı.

Literatürde kemik spesifik ALP ve osteokalsin'nin kemik yapımının en iyi göstergeleri olduğu belirtilmiştir (9,42,93). Kelly ve ark. (6) çalışmalarında osteopeni veya osteoporozu olan hastalarda azalmış ALP seviyesi saptamışlardır. Bunun aksine Holzer ve ark. (42) çalışmalarında kemik spesifik ALP ve osteokalsin ile KMY arasında anlamlı korelasyon bulamamışlardır ve düşük KMY'nun osteoklast aktivitesinden kaynaklanan kemik yıkımıyla ilişkili olduğunu düşünmüşlerdir. Bizim çalışmamızda hastaların hiçbirinde ALP düşüklüğü saptanmadı. ALP ile KMY arasında korelasyon yoktu.

Sams (93), yaptığı çalışmada radyasyonu takiben kollajen üretiminde ve ALP aktivitesinde azalma ile birlikte olan osteoblast hücrelerinde sayıca azalmaya dikkat çekmiştir. Kollajen ve ALP, kemik mineralizasyonunda rol oynar ve radyasyonun bu etkisiyle osteopeni gelişebilir. Çalışmamızda RT alan ve almayan hastalar arasında ALP değerleri açısından bir farklılık yoktu. Biz hastalarımızı tedavi aldıkları dönemde değil tedavileri tamamlandıktan ve bir süre izledikten sonra değerlendirdiğimiz için ALP değerlerinin normal olarak bulunduğunu düşündük.

KS'lerin yol açtığı osteoporozda, Ca'un barsaklardan emiliminin azalması ve idrarla atılımının artması sonucu oluşan hiperparatiroidizme bağlı kemik yıkılımının artmasının rolü olduğu düşünülmektedir (19,94,95). Ayrıca KS, PTH'nun doku yanıtını artırır (19,44,45). Bizim çalışmamızda da 20 hastada PTH düzeyleri hafif yüksek olarak saptandı. Fakat çalışmamızda

PTH ile KMY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. PTH'u hafif yüksek olan hastaların hiçbirisinde hipo veya hiperkalsemi yoktu.

Yapılan çalışmalarda kanser tanısı almış çocuklarda tedavi süresince vit D düzeyinin düşük seyrettiği saptanmıştır ve bunun KT'ye bağlı hücre turnover oranında hızlanma sonucunda vit D'nin kullanımında artmaya ve KS kullanımının vit D sentezini azaltmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (13,92).

Bizim çalışmamızda 71 hastanın 7'sinde (%9.8) vit D düzeyi düşük olarak saptandı. Vit D, Ca, P ve Mg metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan başlıca hormondur. Kemik mineralizasyonu ve normal büyüme için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle vit D değeri düşük olan hastalarda kemik mineral yoğunluğu azalması beklenen bir bulgudur. Bu bilgilere paralel olarak çalışmamızda vit D düzeyi düşük olan hastaların KMY z skor ortalamasının diğer hastalara göre anlamlı oranda düşük olduğunu gözlemlendi.

Her ne kadar KS başta olmak üzere kemoterapötik ilaçların vit D sentezini bozduğundan daha önce yapılan çalışmalarda bahsedilmişse de, hastalarımızda kemoterapötik ilaçlarla vit D arasında bir ilişki saptamandı. Çalışmamızda KS kullanan hasta sayısının az olması ve kullanılan KS dozunun diğer çalışmalara göre daha düşük olması sonucu kemoterapötiklerle ilişki saptanamamış olabileceği düşünüldü.

Ayrıca vit D'deki azalma malnutrisyon, azalmış fiziksel aktivite, güneş ışığına maruziyette azalma sonucu olabilir. Ağır KT'ye bağlı gelişen intestinal mukozit vit D malabsorbsiyonu ile sonuçlanabilir (13). Bizim çalışmamızda, hastalarda fiziksel aktivitede ve güneş ışığına maruziyette azalma yoktu ve hastalarımız tedavileri tamamlandıktan belli bir süre sonra çalışmaya alındığı için hiçbirinde intestinal mukozit bulgusu yoktu.

KT genellikle tiroid disfonksiyonu ile ilişkili değildir. Sadece bir çalışmada yalnızca KT ile tedavi edilen HH tanılı hastaların %44'ünde artmış TSH seviyeleri gösterilmiş olup bu bulgu henüz başka çalışmalarla doğrulanmamıştır (8,96). Paulino (10), çalışmasında KT ile beraber RT alanlarda hipotiroidizmin daha yüksek insidansta olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda tiroid fonksiyon testleri ile kemoterapötik ilaçlar arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. RT alan hastalarımızın TT4 değerleri, normal sınırlar içinde olsa da RT almayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0.016$). TSH değerlerinde ise bir farklılık yoktu. Hastaların izlem süreleri arttıkça hipotiroidinin laboratuvar ve klinik bulgularının oturabilir bu nedenle hipotiroidi açısından hastaların tedavileri tamamlandıktan sonra mutlaka belli aralıklarla değerlendirilmesi gereklidir.

Yapılan bir çalışmada pediatrik beyin tümörü için ortalama 48 Gy RT alan çocukların sadece %3.4'ünde santral hipotiroidizm saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise, kranial RT'den sonra anlamlı oranda artmış santral hipotiroidizm insidansı saptanmıştır (8). Bizim çalışmamızda kranial RT alan hastaların hiçbirinde santral hipotiroidi saptanmadı. Serimizde santral hipotiroidi sadece 1 hastada vardı ve bu hastanın tanısı NHL olup RT alım öyküsü yoktu. Bu da bize kemoterapötik ilaçların da santral hipotiroidizme yol açabileceğini düşündürmüştür fakat kesin sonuca varmak için hasta sayımız yetersizdir. Bu konuda daha geniş vaka sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

HH'da boynun lokal RT'sinin primer hipotiroidizm ile sonuçlandığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (5). RT sonrası gelişen primer hipotiroidizm insidansı izlem süresi arttıkça artmakla birlikte çalışmalarda %10-70 arasında bildirilmiştir. Boyun bölgesine RT alımından 25 yıl sonra bile hipotiroidizm gelişme riski devam eder (5,14,97-101).

Çalışmamızda HH tanısı olan 2 hastada kompanse primer hipotiroidi saptandı. Bu iki hastanın da boyun bölgesine RT alım öyküsü mevcuttu. Hastaların izlem süreleri sırasıyla 3 yıl ve 4.2 yıl olarak saptandı. RT

alımından sonra izlem süresi arttıkça hipotiroidi riski artsa da literatürde 1 yıldan daha kısa süre önce de gelişebildiği bildirilmektedir (97). Bizim bu konuda kesin bir yargıya varmak için hasta sayımız yetersizdir. Boyun bölgesine RT alan 9 hastamız vardı ve bu hastaların içerisinde primer hipotiroidi insidansımız %22 olarak saptandı. Hipotiroidi saptanan toplam 3 hastanın da tedavileri düzenlendi. Sonuç olarak özellikle RT alan çocuklar, hipotiroidi gelişimi açısından büyük risk altındadırlar. Bu çocuklar, tedavilerinin tamamlanmasından sonra izlenmeye başlanmalı ve risk 25 yıl ve daha uzun süre devam ettiği için takiplerine devam edilmelidir.

Büyüme, IGF 1'in üretimini uyaran BH aracılığıyla oluşur. IGF 1 ise büyüme düzleminde kemik yapımını arttıracak şekilde rol oynar. Dolaşımdaki IGF 1 büyük ölçüde IGFBP3'e bağlıdır (102). Son 10-15 yılda çocuklarda büyümeyi değerlendirmede IGF 1 ve IGFBP 3'ün ölçümü rutin hale gelmiştir. IGF 1 ve IGFBP 3, BH salınımını doğru bir şekilde yansıtır ve çocuklarda BH yetmezliğini tanımlamada %95'in üzerinde sensitif ve spesifik olduğu bildirilmiştir. Serum IGF 1 düzeyleri malnutrisyon ve katabolik hastalıklarda da azalır (5,102).

KT'nin, IGF üretimi ve IGF yanıtını etkileyip etkilemediği açık değildir. Vinkristin ve 6 merkaptopürin ile IGF üretiminde anlamlı baskılanma olduğu yapılan bir çalışmada bildirilmiştir (5). Buna karşın birçok çalışma, KT'nin tek başına BH yetmezliğine yol açmadığını göstermiştir (1,3,5,13,19). KT'nin hipotalamik-hipofiz-doku aksını değiştirdiğini gösteren çalışma yoktur. Sadece yapılan bir çalışmada nörosekretuar disfonksiyona bağlı olarak BH'nun spontan salınımının KS'lere bağlı olarak azaldığı gösterilmiştir fakat bu çalışmadaki hasta sayısı çok azdır (5).

Çocukluk çağı lösemisi nedeniyle tedavi edilmiş genç erişkinlerde Vassilopau-Sellin ve ark. (91), BH yetmezliği konusunda bir kanıt bulamamışlardır. Bath ve ark.'nın (9) çalışmasında hastalarda tanı sırasında düşük IGF 1 düzeyi saptanmıştır ve bu durumun tedaviye başladıktan sonra

normale döndüğü görülmüştür. Sonuç olarak tedavi sırasındaki yavaş büyümenin KT'nin BH aksını etkilemeksizin büyüme üzerindeki direkt etkisine bağlı olduğunu düşünmüşlerdir. Arikoski ve ark. (13) ise çalışmalarında IGF 1'i herhangi bir kemoterapötik ilaç dozu ile korele saptamamışlardır. Arikoski ve ark.'nın (19) yaptığı başka bir çalışmada 22'si ALL, 10'u lenfoma ve 16'sı diğer solid tümörler olmak üzere 48 çocuk hastada KT tamamlandıktan sonra hastaların hiçbirinde BH yetmezliği saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise hastaların %20'sinde IGF 1 düşüklüğü olduğu saptandı. IGF 1 düşüklüğü ile kemoterapötik ilaç alımı ve kümülatif dozları arasında ilişki bulunamadı.

Beyin tümörü olan ve BH eksikliği saptanan 72 hastada yapılan bir çalışmada %73 hastada IGF 1 seviyesi ve %50 hastada da IGFBP 3 seviyesi düşük olarak bulunmuştur (5). Bölümümüzde Can ve ark.'nın (76) yaptığı çalışmada IGF 1 seviyesi ALL hastalarında kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptanırken IGFBP 3 iki grup arasında farklılık göstermemiştir. Bu nedenle BH baskılanmasının öngörülmesinde IGF 1'in IGFBP 3'e göre daha iyi bir belirteç olduğunu düşünmüşlerdir (76).

Çalışmamızda IGF 1 düşüklüğü ile malnutrisyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken büyüme geriliği ile bir ilişki saptanamadı. Çalışmamızda IGF 1 düşüklüğü olan hasta sayısı azdı ve biz hastalarda IGFBP 3 seviyelerini ölçemedik. Hasta sayımızın azlığı nedeniyle büyüme geriliği ile ilişki saptayamamış olabileceğimiz düşünüldü.

BH ve IGF 1, osteoporoz patogenezinde önemli rol oynamaktadır. BH ve IGF 1, iskelet büyümesinin önemli belirleyicisidir ve IGF 1 düzeylerinde azalma ile osteoporoz arasında ilişki bulunmaktadır. IGF 1 kemik yapımında ve doruk kemik kitlesine ulaşmada kritik rol üstlenmektedir. BH eksikliği ve BH direnci olan hastalarda özellikle pubertal dönemde kemik kitlesinde azalma olmaktadır.

Rusinska ve ark.'nın (103) ve Can ve ark.'nın (76) çalışmalarında osteopeni ve osteoporozu olan çocuklarda IGF 1 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük ve IGF 1 KMY ile pozitif korele saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da IGF 1 değeri düşük olan hastaların KMY z skor ortalaması, istatistiksel olarak anlamlı olmasada IGF 1 değeri normal olan hastalara göre düşük saptandı (p=0.088). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasının vaka sayımızın azlığına bağlı olabileceği düşünüldü.

Serimizde tanı grupları arasından WT'de IGF 1 ortalaması diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu (p<0.05). Bu düşüklüğün WT tanılı hastaların diğer hastalara göre yaşlarının daha düşük olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

BH eksikliğine neden olan eşik radyasyon dozu hakkında kesin bir görüş birliği yoktur (10,77). BH eksikliği, ALL'den sağ kalan hastalara kıyasla beyin tümöründen sağ kalan hastalarda daha fazladır. Bu da beyin tümörlü hastaların daha yüksek dozlarda RT almasıyla açıklanabilir (12,85).

Odame ve ark. (12), kranial RT alan 12 hastanın 3'ünde BH eksikliği saptarken RT almayanlarda BH eksikliğine rastlamamışlardır. Gurney ve ark. (85) yaptıkları 25 merkezli çalışmada (CCSS'nin) 1128 RT alan hastanın 312'sinde (%27.7) ve 414 RT almayan hastanın 10'unda (%2.4) BH eksikliği saptamışlardır. Bizim çalışmamızda RT alan hastaların %43.5'inde IGF 1 eksikliği varken RT almayan hastalarda bu oran %8.3'tü. Sadece kranial RT alan 9 hastamızın 5'inde (%55.5) IGF 1 düşüklüğü bulunmaktaydı. Çalışmamızda IGF 1 düşüklüğü olan hastaların ileri tetkik ve izlem amacıyla pediatrik endokrinoloji bölümüne yönlendirilmesi planlandı. RT alan hastalardaki daha fazla IGF 1 düşüklüğü, RT alan hastalardaki boy persentilindeki daha fazla gerilemeyi ve KMY'deki daha fazla düşüklüğü açıklayabilir.

Çevresel veya ekzojen faktörler doruk kemik kitlesinin kazanılmasına sadece %20-25 oranında katkı sağlamaktadır. Bu faktörler arasında erken çocukluk ve adolesan beslenmesi en önemlisidir. Doruk kemik kitlesine ulaşılabilmesi için süt çocukluğu, çocukluk ve adolesan dönemlerinde yeterli Ca desteği sağlanmalıdır (31,104). Vit D desteği ile KMY'nin arttığı, kırık riskinin azaldığı bildirilmiş ise de bazı çalışmalarda bu ilişki tam olarak kurulamamıştır (104). Johnston ve ark. (31), Ca desteği verilen hastalarda kemik mineral yoğunluğunun arttığını ve kırık riskinde azalma olduğunu belirtmişlerdir. Henderson ve ark.'ları (92) da Ca alımı düşük olan hastalarda osteoporoz insidansının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Kemik mineralizasyonu kompleks bir süreçtir ve yeterli beslenme gerektirir. Osteoid formasyonu için protein, kalsifikasyon için Ca ve fosfor gereklidir fakat günümüzde çocuk ve adolesanlarda diyetle yetersiz Ca alımı mevcuttur (1). Bizim hasta serimizde de hastaların %85'inde düşük Ca alımı olduğu belirlendi.

Çalışmamızda Ca alımı düşük olan hastaların KMY z skor ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Ca alımı normal olan hastalara göre daha düşük saptandı ($p>0.05$). Ca alımı normal olan hastaların %50'sinde KMY normalken, Ca alımı düşük olan hastaların sadece %35.8'inde KMY normal olarak bulundu.

Kanser tanısı almış hastalara Ca ve vit D proflaksisin, KT süresince veya tedavi tamamlandıktan sonra verilmesinin osteoporoz ve osteopeni gelişimini azaltacağını düşünmekteyiz. Bu nedenle hastaların tanı aldıkları andan itibaren diyetisyen gözetimi altında beslenmelerinin düzenlenmesi ve gerekli olduğu dönemlerde Ca ve vit D proflaksisine alınmaları kemik sağlıkları açısından önem taşımaktadır.

Çalışmamızda günlük kilogram başına alınan protein ile KMY arasında ilişki saptanmadı. Malnutrisyonu olan hastalarda günlük kilogram başına alınan kalori ve protein, diğer hastalara göre anlamlı oranda daha düşük olarak bulundu. Malnutrisyonu olan hastalarda büyümenin sağlanması ve kemik sağlığının korunması için erken dönemde beslenmelerinin düzenlenmesinin ve bu konuya yeterli özenin gösterilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Çevresel faktörlerden bir diğeri ise yaşam tarzıdır. Fazla televizyon seyretme, egzersiz yapmama gibi sedanter yaşam, kemik kitlesi üzerine olumsuz etki yapan faktörlerdendir (104). Odame ve ark. (12), çalışmalarında yaşam kalitesi ve fiziksel aktivite ile z skoru arasında anlamlı bir korelasyon saptamışlardır. Düşük kemik mineral yoğunluğu olanlarda yaşam kalitesi ve fiziksel aktivite daha düşük ve ağır daha ağır olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde fiziksel aktivitede düşüklük saptanmadı. Bu nedenle KMY ile fiziksel aktivite arasındaki ilişki değerlendirilemedi. Hastalarımızın fiziksel aktivitelerinin normal olmasının, tedavileri tamamlandıktan ve belli bir süre izlendikten sonra çalışmaya alınmalarına bağlı olduğu düşünüldü.

Çocukluk çağı kanserlerinde hastalığa, tedavilerine ve komplikasyonlarına bağlı hastaneye yatış sık olarak meydana gelir. Bu hastalarda fiziksel aktivitede azalma görülür. Kanser tedavisi sırasında hastalar çoğunlukla halsiz olurlar ve egzersiz yapmak istemeyebilirler. Bu hastalarda, osteoporoz riskini azaltmak için televizyon seyretme, video ve bilgisayar oyunu yerine tempolu yürüyüş, dans gibi hafif egzersizler önerilebilir. Asansör yerine merdiven kullanmak da alternatif bir yol olabilir.

Sonuç olarak; osteoporozun önlenmesi ve etkili tedavisi için etiyolojik faktörlerin belirlenmesi ve hastalığın patogenezinin iyi bir şekilde aydınlatılması gereklidir. Çocukluk çağı ve adolesan dönem boyunca kemik

kitlesindeki birikimin yetersizliği sonucu hayatın ilerleyen dönemlerinde osteoporoz için artmış risk ortaya çıkar.

Osteoporoz tedavisinin optimal amacı kırığın önlenmesidir. Osteoporoz tedavisinde kullanılan hiçbir tedavi kemiği yeniden inşa etmez. Osteoporozdan korunmada en önemli faktör, adolesan dönemde optimal doruk kemik kitlesine ulaşmak olduğundan bu dönemdeki kemik sağlığı çok önemlidir.

Kemik yoğunluğundaki maksimum artış oranı kızlarda 11-13, erkeklerde 13-17 yaşları arasında olur ve doruk kemik kitlesine yaklaşık 30 yaş civarında ulaşılır. Çocukluk çağında kanser tanısı alan hastaların birçoğu halen maksimum kemik gelişimi sürecindedirler. Bu hastalarda KT ve RT tamamlandıktan sonra KMY'nin takibi, doruk kemik kitlesinin kimlerde azaldığını göstermeyi ve kimlerin tedaviye ihtiyaç olduğunu belirlemeyi kolaylaştırır. Hastaların belli aralarla KMY ölçümlerinin yapılması önemlidir.

Kanser hastalarının birçoğunda bozulmuş Ca ve vit D metabolizması ile sonuçlanan beslenme yetersizliği ve azalmış fiziksel aktivite gibi ek risk faktörleri bulunmaktadır. Kanser tanısı almış çocuklara Ca ve vit D profilaksisin, KT süresince veya tedavi tamamlandıktan sonra verilmesinin osteoporoz ve osteopeni gelişimini azaltacağını düşünmekteyiz. Hastaların tanı aldıkları andan itibaren diyetisyen gözetimi altında beslenmelerinin düzenlenmesi ve gerekli olduğu dönemlerde Ca ve vit D profilaksisine alınmaları kemik sağlıkları açısından önem taşımaktadır.

Malnutrisyon saptanan hastalarda büyümenin sağlanması ve kemik sağlığının korunması için erken dönemde beslenmelerinin düzenlenmesi ve bu konuya yeterli özenin gösterilmesi gereklidir.

Kanser tedavisi sırasında çocuklar çoğunlukla halsiz olurlar ve egzersiz yapmak istemeyebilirler. Bu hastalarda, osteoporoz riskini azaltmak için televizyon seyretme, video ve bilgisayar oyunu yerine tempolu yürüyüş, dans gibi hafif egzersizler önerilebilir. Asansör yerine merdiven kullanmak da alternatif bir yol olabilir.

Gittikçe artan oranlarda kanser tedavisinden sağ kalan çocuk erişkin yaşa ulaşmaktadır. Çocukluk dönemi kanser tedavisi sonrasında hastaların hayat kalitesini arttırabilmek, büyüme geriliği ve osteoporoz gibi oluşabilecek komplikasyonların önceden önlemini almak için bu hastaların multidisipliner bir yaklaşımla beslenmeleri, fiziksel aktiviteleri düzenlenmeli, öngörülen komplikasyonlar açısından belli aralıklarla kontrolleri yapılmalı ve ihtiyaç duyulduğu hallerde tedavileri düzenlenmelidir.

Sonuçlar

1. Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda Ağustos 1997 ile Temmuz 2004 tarihleri arasında lenfoma ve solid tümör tanısı alan ve tedavisi tamamlanan 50 erkek (%70), 21 kız (%30) olmak üzere toplam 71 çocuk hasta kemik sağlığı ve büyüme açısından değerlendirildi.
2. Tanı sırasından çalışma anına kadar geçen sürede hastaların boy persentilinde anlamlı azalma olduğu, tanı grupları arasında boy persentilindeki gerileme açısından fark yok iken RT alan gruptaki boy persentilindeki gerilemenin anlamlı olarak daha fazla olduğu bulundu.
3. Ağırlık persentilinin steroid alan NHL grubunda anlamlı oranda artığı, RT alan grupta ise RT almayan gruba göre ağırlık persentilinde azalma olduğu saptandı.
4. Çalışmamızdaki hastaların %63'ünde kemik mineralizasyon bozukluğu (osteopeni veya osteoporoz) saptandı. KMY üzerine etkisi olabilecek faktörler değerlendirildiğinde; RT alımının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde KMY düşüklüğüne neden olduğu saptandı ($p=0.049$). Kullanılan sitotoksik ilaç sayısı, ilaçların kümülatif dozları ve hastaların tanı anındaki yaşları, osteopeni ve osteoporozla ilişkili bulunmadı. Vit D ve IGF 1 düzeyleri ile KMY'leri arasında ilişki olduğu saptandı.
5. Hastaların tedavisi tamamlandıktan sonra izlem süreleri arttıkça kemik sağlıklarında düzelme olduğu görüldü.
6. Çalışmaya alınan hastaların %85'inde günlük Ca alımının düşük olduğu saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da günlük Ca alımı düşük olan hastaların KMY z skorlarının daha düşük olduğu saptandı.

EKLER

Tablo-35: Türk çocuklarının yaş ve cinsiyetlere göre KMY ortalamaları

| Yaşa göre kız ve erkeklerde L1-L4 arasında KMY'deki hacim ve alan artışı | | | | | | |
|--|-----|-------------|-------------|-------|-------------|-------------|
| Yaş | Kız | | | Erkek | | |
| | n | aKMY | hKMY | n | aKMY | hKMY |
| | | Ort. ± SD | Ort. ± SD | | Ort. ± SD | Ort. ± SD |
| 2-2.99 | 12 | 0.432±0.061 | 0.195±0.038 | 8 | 0.401±0.046 | 0.170±0.040 |
| 3-3.99 | 14 | 0.473±0.072 | 0.209±0.046 | 12 | 0.472±0.062 | 0.198±0.041 |
| 4-4.99 | 17 | 0.513±0.055 | 0.224±0.029 | 12 | 0.498±0.051 | 0.204±0.027 |
| 5-5.99 | 14 | 0.525±0.075 | 0.217±0.031 | 23 | 0.506±0.065 | 0.205±0.037 |
| 6-6.99 | 15 | 0.520±0.053 | 0.209±0.026 | 10 | 0.522±0.053 | 0.197±0.032 |
| 7-7.99 | 15 | 0.559±0.055 | 0.224±0.033 | 9 | 0.532±0.084 | 0.192±0.037 |
| 8-8.99 | 11 | 0.559±0.052 | 0.217±0.028 | 8 | 0.543±0.071 | 0.187±0.027 |
| 9-9.99 | 3 | 0.556±0.102 | 0.192±0.053 | 10 | 0.610±0.050 | 0.225±0.026 |
| 10-10.99 | 9 | 0.656±0.074 | 0.223±0.014 | 14 | 0.568±0.073 | 0.206±0.033 |
| 11-11.99 | 7 | 0.739±0.126 | 0.251±0.024 | 9 | 0.660±0.047 | 0.230±0.028 |
| 12-12.99 | 14 | 0.766±0.102 | 0.239±0.023 | 12 | 0.662±0.051 | 0.219±0.014 |
| 13-13.99 | 12 | 0.818±0.098 | 0.260±0.032 | 11 | 0.702±0.114 | 0.206±0.032 |
| 14-14.99 | 5 | 0.786±0.052 | 0.240±0.015 | 11 | 0.746±0.096 | 0.229±0.026 |
| 15-15.99 | 8 | 0.894±0.141 | 0.273±0.042 | 11 | 0.861±0.071 | 0.248±0.021 |
| 16-16.99 | 14 | 0.922±0.067 | 0.279±0.026 | 4 | 1.027±0.120 | 0.275±0.031 |
| 17-18 | 4 | 0.977±0.083 | 0.298±0.013 | 5 | 0.919±0.091 | 0.247±0.023 |

Kısaltmalar: aKMY, kemik mineral yoğunluk alanı; hKMY, kemik mineral yoğunluk hacmi; SD, standart deviasyon.

Tablo-36: Yaş gruplarına göre günlük kalsiyum gereksinimi

| Yaş grubu | Günlük kalsiyum gereksinimi (mg) |
|------------|----------------------------------|
| Doğum-6 ay | 210 mg |
| 6 ay-12 ay | 270 mg |
| 1-3 yaş | 500 mg |
| 4-8 yaş | 800 mg |
| 9-18 yaş | 1300 mg |

Ulusal Bilimler Akademisi Beslenme Komitesi (NAS), 1997

Tablo-37: Fosfor (mg/dl) referans değerleri

| Yaş | Sınırlar |
|-----------|----------|
| 1-3 yaş | 3.8-6.5 |
| 4-11 yaş | 3.7-5.6 |
| 12-15 yaş | 2.9-5.4 |
| 16-19 yaş | 2.7-4.7 |

Tablo-38: ALP (U/L) referans değerleri

| Yaş | Sınırlar | |
|-----------|----------|---------|
| 1-9 yaş | 145-420 | |
| 10-11 yaş | 130-560 | |
| | Erkek | Kız |
| 12-13 yaş | 200-495 | 105-420 |
| 14-15 yaş | 130-525 | 70-230 |
| 16-19 yaş | 65-260 | 50-130 |

Tablo-39: TSH (mU/ml) referans değerleri

| Yaş | Ortalama | Sınırlar |
|---------------------------|----------|----------|
| Term bebek (1-12 ay) | 2.9 | 0.9-7.7 |
| Prepübertal çocuk | 1.9 | 0.6-5.5 |
| Pübertal çocuk ve erişkin | 1.6 | 0.5-4.8 |

Tablo-40: TT4 (mg/ml) referans değerleri

| Yaş | Ortalama | Sınırlar |
|-----------|----------|----------|
| 1-12 ay | 9.8 | 6.1-14.9 |
| 1-3 yaş | 9.3 | 6.8-13.5 |
| 3-10 yaş | 8.6 | 5.5-12.8 |
| 11-18 yaş | 8.0 | 4.9-13 |
| Erişkin | 8.0 | 4.2-13 |

Tablo-41: IGF1 (ng/ml) referans değerleri

| Yaş | Ortalama | Sınırlar |
|-------|----------|----------|
| 1 | 134 | 55-327 |
| 2 | 125 | 51-303 |
| 3 | 119 | 49-289 |
| 4 | 118 | 49-283 |
| 5 | 119 | 50-286 |
| 6 | 124 | 52-297 |
| 7 | 134 | 57-316 |
| 8 | 148 | 64-345 |
| 9 | 169 | 74-388 |
| 10 | 200 | 88-452 |
| 11 | 247 | 111-551 |
| 12 | 315 | 143-693 |
| 13 | 395 | 183-850 |
| 14 | 462 | 220-972 |
| 15 | 486 | 237-996 |
| 16 | 452 | 226-903 |
| 17 | 376 | 193-731 |
| 18 | 308 | 163-584 |
| 19 | 261 | 141-483 |
| 20 | 232 | 127-424 |
| 21-25 | 203 | 116-358 |

Ca: 8.4-10.8 mg/dl

Mg: 1.5-2.3 mEq/L

PTH: 10-65 pg/ml

Vit D: 10-55 ng/ml

KAYNAKLAR

1. Kaste SC. Bone-mineral density deficits from childhood cancer and its therapy. *Pediatr Radiol* 2004;34:373-8.
2. Green DM. Paediatric update. *Eur J Cancer* 2002;38:1251-3.
3. Bircan İ. Malign hastalıkların endokrin etkileri. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pediatric endokrinoloji*. Birinci baskı. Ankara: *Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*; 2003. 623-38.
4. Canpolat C. Çocuklarda kanser tedavisinin geç etkileri. *Remisyon Güncel Onkoloji Dergisi* 2005;7(1):37-43.
5. Moshang T, Weinzimer JR. SA. Endocrine issues in survivors of childhood cancer. In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds). *Pediatric endocrinology: Mechanisms, manifestations, and management*. 1st edition. Philadelphia: *Lippincott Williams&Wilkins*; 2004. 108-22.
6. Kelly J, Damron T, Grant W, et al. Cross-sectional study of bone mineral density in adult survivors of solid pediatric cancers. *J Pediatr Hematol Onkol* 2005;27:248-53.
7. Gleeson HK, Drazy K, Shalet SM. Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. *Best Pract & Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:335-48.
8. Therrien JP, Santacrose SJ. Bone mineral density decrements and children diagnosed with cancer. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2005;22(6):328-38.
9. Bath LE, Crofton PM, Evans AEM, et al. Bone turnover and growth during and after chemotherapy in children with solid tumors. *Pediatric Research* 2004;55(2):224-30.
10. Cohen LE. Endocrine late effects of cancer treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34(3):769-89.
11. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G. Osteoporosis in children and adolescents: etiology and management. *Pediatr Drugs* 2005;7(5):295-323.
12. Odame I, Duckworth J, Talsma D, et al. Osteopenia, physical activity and health-related quality of life in survivors of brain tumors treated in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:357-62.

13. Arikoski P, Komulainen J, Riikonen P, et al. Alterations in bone turnover and impaired development of bone mineral density in newly diagnosed children with cancer: a 1-year prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;84(9):3174-81.
14. Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 17th edition. Philadelphia: Elsevier Science; 2004.
15. Portale AA. Calcium and phosphorus. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). *Pediatric nephrology*. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins; 2004. 209-54.
16. IM van der Sluis (ed). *Children's bone health*. 1st edition. Rotterdam: Ridderprint B.V. Ridderkerk; 2002.
17. Berberoğlu M. Paratiroid gland, kalsiyum, fosfor ve vitamin D metabolizması ve hastalıkları. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds). *Pediatric endokrinoloji*. Birinci baskı. Ankara: Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları; 2003. 507-61.
18. Saip P. Meme kanseri tedavilerinin kemik metabolizması üzerindeki geç etkileri. *Remisyon Güncel Onkoloji Dergisi* 2005;7(1):23-9.
19. Arikoski P, Komulainen J, Riikonen P, et al. Reduced bone density at completion of chemotherapy for a malignancy. *Arch Dis Child* 1999;80:143-8.
20. Eriksen EF, Gundersen HJ, Melsen F, Mosekilde L. Reconstruction of the formative site in iliac trabecular bone in 20 normal individuals employing a kinetic model for matrix and mineral apposition. *Metab Bone Dis Relat Res* 1984;5:243-52.
21. Pescovitz OH. Bone and mineral metabolism. In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds). *Pediatric endocrinology: Mechanisms, manifestations, and management*. 1st edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. 615-29.
22. Cogan MG (ed). *Fluid & electrolytes*. 1st edition. San Francisco: Apleton Lange; 1991.
23. Cohen P, Rosenfeld RG. Growth regulation. In: Griffin JE, Ojeda SR (eds). *Textbook of Endocrine Physiology*: Oxford University Pres; 2000. 286-302.
24. Clemmons DR. Insuline like growth factors-1 and its binding proteins. In: Degroot LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology*, vol1. Philadelphia: WB Saunders; 2001. 439-60.

25. Bonnick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both?. *The American Journal of Medicine* 2006;119(4A):25S-31S.
26. Kreipe RE. Bone mineral density in adolescents. *Pediatric Annals* 1995;24:308-15.
27. IM van der Sluis, MAJ de Ridder, Boot AM, Krenning EP, SMPF de Muinck Keizer-Schrama. Reference data for bone density and body composition measured with dual energy x ray absorptiometry in white children and young adults. *Arch Dis Child* 2002;87:341-7.
28. Özkan B, Döneray H. Çocuklarda osteoporoz. *Güncel Pediatri* 2006;2:1-7.
29. Riggs BL, Melton III LJ. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986;314:1676-86.
30. Fassler ALC, Bonjour JP. Osteoporosis as a pediatric problem. *Ped Clin North Am* 1995;42:811-24.
31. Jhonston CC, Miller JZ, Slemenda CW, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992;327:82-7.
32. Southard RN, Morris JD, Mahan JD, et al. Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DEXA. *Radiology* 1991;179:735-8.
33. Del Rio L, Carracosa A, Pons F, et al. Bone mineral density of the lumbar spine in white Mediterranean Spanish children and adolescent: changes related to age, sex and puberty. *Pediatr Res* 1994;35:362-6.
34. Proesmans W, Goos G, Emma F, et al. Total body mineral mass measured with dual photon absorptiometry in healthy children. *Eur J Pediatr* 1994;153:807-12.
35. Rossi F, Perrotta S, Falcone E, et al. Idiopathic and secondary osteoporosis in childhood. *Minerva Pediatr* 2005;57(5):203-11.
36. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose T. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. *Journal of Clinical Densitometry* 2006;9(1):84-90.
37. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 2002;288:1889-97.

38. Brown JE, Coleman RE. Assessment of the effects of breast cancer on bone and response to therapy. *The Breast* 2002;11:375-85.
39. Chabner BA, Myers CE, Coleman CN, Johns DG. The clinical pharmacology of antineoplastic agents. *The New England Journal of Medicine* 1975;1:1107-13.
40. Nesbit M, Krivit W, Heyn R, Sharp H. Acute and chronic effects of methotrexate on hepatic, pulmonary and skeletal systems. *Cancer* 1976;37:1048-54.
41. Cegiela U, Sliwinski L, Kaczmarczyk-Sedlak I, Folwarczna J. In vivo effects of high-dose methotrexate on bone remodeling in rats. *Pharmacological Reports* 2005;57:504-14.
42. Holzer G, Krepler P, Koschat MA, et al. Bone mineral density in long-term survivors of highly malignant osteosarcoma. *J Bone Joint Surg (Br)* 2003;85-B:231-7.
43. Kenan S, Mechanick JI. Methotrexate-induced osteopathy. In: Kufe D, Pollack R, Frei H, et al (eds). *Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton: BC Decker Inc; 2003. 1875-94.
44. Bianchi ML. Glukokortikoids and bone: some general remarks and some special observations in pediatric patients. *Calcif Tissue Int* 2002;70:384-90.
45. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Annals of Internal Medicine* 1990;112:352-64.
46. Gennari C. Glucocorticoids and bone. In: Peck WA, ed. *Bone and Mineral Research/3*. Amsterdam: Elsevier Publishers BV 1985:213-32.
47. Oral EN. Radyoterapiye bağlı geç yan etkiler. *Remisyon Güncel Onkoloji Dergisi* 2005;7(1):30-36.
48. Rodemann HP, Bamberg M. Cellular basis of radiation-induced fibrosis. *Radiother Oncol* 1995;35:2-90.
49. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-6.
50. Dorr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues. *Radiother Oncol* 2001;61:223-31.

51. Fowler JF. Fractionation and therapeutic gain. In: Steel GG, Adams GE, Horwich A (eds). The biological basis of radiotherapy. 2nd edition. Amsterdam: Elsevier; 1989. 181-207.
52. Ang KK. Fractionation effects in clinical practice. In: Leibel SA, Philips TL (eds). Textbook of Radiation Oncology. 1st edition. Philadelphia: WB Saunders; 1998. 26-41.
53. Steel GG. Clonogenic cells and the concept of cell survival. In: Steel, GG JD (ed). Basic Clinical Radiobiology. 1st edition. London: Arnold; 1993. 28-39.
54. Dickinson WP, Berry H, Dickinson L, et al. Differential effects of cranial radiation on growth hormone response to arginine and insuline infusion. J Pediatr 1978;92:754-7.
55. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. N Engl J Med 1993;328:87-94.
56. Duffner PK, Cohen ME, Voorhess ML, et al. Long term effects of cranial irradiation on endocrine fonction in children with brain tumors, a prospective study. Cancer 1985;56:2189-93.
57. Kanev PM, Lefebvre JF, Mauseth RS, et al. Growth hormone deficiency following radiation therapy of primary brain tumors in children. J Neurosurg 1991;74:743-8.
58. Oberfield SE, Allen JC, Pollack J, et al. Long-term endocrine sequelae after treatment of medulloblastoma: prospective study of growth and thyroid function. J Pediatr 1986;108:219-23.
59. Hopewell JW. Radiation-therapy effects on bone density. Med Pediatr Oncol 2003;41:208-11.
60. Ataş A. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji BD. Pedendo Oksoloji Programı.
http://www.deu.edu.tr/userweb/ali.atas/dosyalar/Pedendo_v6.63.xls
elde edilmiş tarihi : 04/07/2006.
61. Baysal A, Keçecioglu S, Arslan P, ark (eds). Besinlerin bileşimi. Üçüncü baskı. Ankara: Türkiye Diyetisyenler Yayıını; 1991.
62. Burtis CA, Ashwood ER (eds). Tietz textbook of clinical chemistry. 3th edition. Philadelphia: Saunders; 1999.
63. Bleyer WA. The impact of childhood cancer on the United states and the world. CA Cancer J Clin 1990;40:355-67.

64. Blair V, Birch JM. Patterns and temporal trends in the incidence of malignant disease in children: II. Solid tumours of childhood. *Eur J Cancer* 1994;30A(10):1948-511.
65. Roquin A, Linn S, Dale J, Ben Arush MW. Patterns of childhood solid tumour incidence in northern Israel, 1973-1990. *pediatr Hematol Oncol* 1997;14(6):525-37.
66. Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, et al. Bone mass after treatment of malignant lymphoma in childhood. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:518-24.
67. Neglia JP, Nesbit ME. Care and treatment of long-term survivors of childhood cancer. *Cancer* 1993;71:3386-91.
68. Marina N. Long-term survivors of childhood cancer. The medical consequences of cure. *Pediatr Clin North AM* 1997;44:1021-42.
69. Reilly JJ, Brougham M, Montgomery C, et al. Effect of glucocorticoid therapy on energy intake in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8): 3742-5.
70. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2003;21(7):1359-65.
71. Nathan PC, Jovcevska V, Ness KK, et al. The prevalence of overweight and obesity in pediatric survivors of cancer. *J Pediatr* 2006;149(4):518-25.
72. Lustig RH. Obesity in childhood cancer survivors. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;3(2):306-11.
73. Van Dongen-Melman JE, Hokken-Koelega AC, Hahlen K, et al. Obesity after successful treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Res* 1995;38(1):86-90.
74. Sklar CA, Mertens AC, Walter A, et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Role of cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol* 2000;35(2):91-5.
75. Jarfelt M, Lannering B, Bosaeus I, Johannsson G, Bjarnason R. Body composition in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Endocrinol* 2005;153(1):81-9.

76. Can E. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda kemoterapi sonrası büyüme ve kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Bursa:Uludağ Üniversitesi;2005.
77. 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;86:5245-51.
78. Pineau CA, Urowitz MB, Fortin PJ, Ibanez D, Gladman DD. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: factors associated with referral for bone mineral density studies, prevalence of osteoporosis and factors associated with reduced bone density. *Lupus* 2004;13(6):436-41.
79. Boyanov M, Robeva R, Popivanov P. Bone mineral density changes in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2003;22(4-5):318-23.
80. Bultink IE, Lems WF, Kostense PJ, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52(7):2044-50.
81. Stehman-Breen CO, Sherrard D, Walker A, et al. Racial differences in bone mineral density and bone loss among end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33(5):941-6.
82. Ersoy FF, Passadakis SP, Tam P, et al. Bone mineral density and its correlation with clinical and laboratory factors in chronic peritoneal dialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2006;24(1):79-86.
83. Al-Elq AH, Sadat-Ali M. Diabetes mellitus and male osteoporosis. Is there a relationship? *Saudi Med J* 2006;27(11):1729-33.
84. Henderson R, Madsen C, Davis C, et al. Bone density in survivors of childhood malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:367-71.
85. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors. *Cancer* 2003;97:663-73.
86. Schwartz AM, Leonidas JC. Methotrexate osteopathy. *Skeletal Radiol* 1994;11:13-6.
87. Meister B, Gassner I, Streif W, et al. Methotrexate osteopathy in infants with tumors of the central nervous system. *Med Pediatr Oncol* 1994;242:200-10.

88. Tamminga RYJ, Zweens M, Kamps W, Drayer N. Longitudinal study of bone age in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:14-8.
89. Carusto-Nicoletti M, Mancuso M, Sporado G, et al. Growth and growth hormone in children during and after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Pediatr* 1993;152:730-3.
90. Haddy TB, Mosher RB, Reaman GH. Osteoporosis in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Oncologist* 2001;6:278-85.
91. Vassilopoulou-Sellin R, Brosnan P, Delpassand A, et al. Osteopenia in young adults survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:272-8.
92. Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, et al. Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res* 1996;11:1774-83.
93. Sams A. The effects of 2000r of X-rays on the acid and alkaline phosphatase of Mouse tibia. *Int J Radiat Biol* 1966;10:123-40.
94. Need AG. Corticosteroids and osteoporosis. *Aust NZ J Med* 1987;17:267-72.
95. Reid IR. Steroid osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1989;45:63-7.
96. Sutcliffe SB, Chapman R, Wrigley PFM. Cyclical combination chemotherapy and thyroid function in patients with advanced Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 1981;9:439-48.
97. Metzger ML, Hudson MM, Somes GW, et al. White race as a risk factor for hypothyroidism after treatment for pediatric Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24(10):1516-21.
98. Illes A, Biro E, Miltenyi Z, et al. Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease. *Acta Haematol* 2003;109(1):11-7.
99. Sklar C, Whitton J, Mertens A, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;85(9):3227-32.
100. Sears JD, Greven KM, Ferree CR, D'Agostino RB Jr. Definitive irradiation in the treatment of Hodgkin's disease. Analysis of outcome, prognostic factors, and long-term complications. *Cancer* 1997;79(1):145-51.

101. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1991;325(9):599-605.
102. Rosen CJ, Danahue Lr, Hunter SJ. Insulin-like growth factors and bone: the osteoporosis connection. *Proc Sos Exp Biol Med* 1994;206:83-102.
103. Rusinska A, Chlebna-Sokol D. Insulin-like growth factor-1 and mineral metabolism markers in children with idiopathic decrease in bone mass. *Clinica Chimica Acta* 2006;366:257-63.
104. Hartman C, Hochberg Z, Shamir R. Osteoporosis in pediatrics. *IMAJ* 2003;5:509-15.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın, planlama, y¼r¼tme, değerlendirme safhalarında ve her zaman her konuda bana destek olan tez danıőmanım Doç. Dr. Bet¼l Sevinir'e, destek ve katkılarından dolayı Yard. Doç. Dr. Halil Sağlam'a ve Doç Dr. Osman D¼nmez'e, asistanlık eğitimim boyunca yetiőmemde emeiği geçen t¼m hocalarıma, yardımlarından dolayı t¼m asistan arkadaşlarıma, çalışmanın verilerinin oluőturulmasında emeiği geçen Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı çalıőanlarına ve bug¼ne kadar hiçbir zaman benden desteğini esirgemeyen aileme teőekk¼r ederim.

ÖZGEÇMİŞ

30/12/1977 tarihinde İstanbul'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi sırasıyla Nevşehir Osmangazi İlkokulu ve Yozgat Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1995-2001 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladım. 30/10/2001 tarihinde Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen görevime devam etmekteyim.