



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

**ÇOCUK ONKOLOJİ HASTALARINDA**  
**TEDAVİ SONRASI BÜYÜME VE KEMİK SAĞLIĞININ**  
**ZAMAN İÇİNDEKİ DEĞİŞİMİ**

**Uzman Dr. Metin DEMİRKAYA**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2010**



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

**ÇOCUK ONKOLOJİ HASTALARINDA**  
**TEDAVİ SONRASI BÜYÜME VE KEMİK SAĞLIĞININ**  
**ZAMAN İÇİNDEKİ DEĞİŞİMİ**

**Uzman Dr. Metin DEMİRKAYA**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Betül SEVİNİR**

**BURSA-2010**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	21
Bulgular.....	24
Tartışma ve Sonuç.....	51
Kaynaklar.....	68
Ekler.....	71
Teşekkür.....	73
Özgeçmiş.....	74

## ÖZET

Günümüzde çocukluk çağı kanserlerinde sağkalım oranı kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) uygulamaları ve yoğun destek bakımları ile belirgin derecede artmıştır. Sağkalım oranı ve süresi arttıkça tedavinin geç etkileri giderek önem kazanmaktadır. Geç etkiler arasında kemik mineral yoğunluğunda azalma, kemik kütlesindeki kayıplara bağlı olarak gelişen osteopeni ve osteoporoz, büyüme geriliği, malnutrisyon ve obezite sık rastlanan sorunlardandır.

Bu çalışmada lenfoma ve solid tümör tanısıyla KT ve RT alarak iyileşen, daha önce kemik mineral yoğunlukları ve büyümeleri değerlendirilmiş çocukların yeniden KMY ve büyüme açısından değerlendirilmesi ve bulguların zaman içindeki değişiminin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya, 2004 yılından önce tanı almış olan lenfomalı 27 (%40.9), solid tümörlü 39 (%59.1) toplam 66 hasta (47 erkek, 19 kız) alındı. Hastaların kemik mineral yoğunlukları (KMY) dexta ile değerlendirildi.

Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması  $6.58 \pm 4.80$  yıl (35 gün-17.75 yıl), çalışma sırasındaki yaş ortalaması  $12.78 \pm 4.17$  yıl (5.10-23.61 yıl) saptandı. Ortalama izlem süresi  $6.55 \pm 1.71$  yıl (3.91-12.05 yıl) idi. Hastaların tümü kemoterapi, %31.8'i (n=21) RT almıştı.

İlk değerlendirmede (2005 yılı) osteoporozu olan 17 hasta (%25.8), osteopenisi olan 26 hasta (%39.4) mevcuttu. 2009 yılında osteoporozu olan 7 hasta (%10.6), osteopenisi olan 13 hasta (%19.7) mevcuttu. İki dönemin karşılaştırılmasında osteopeni ve osteoporozda istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttu ( $p=0.001$ ).

RT alan ve almayan hastalar arasında kemik mineral yoğunluğunun normal ve osteoporoz olması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.028$ ). KMY ile cinsiyet, puberte, evre, kemoterapi ajanlarının her biri için ilacı alıp almama ve doz açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Hastalarımızın tanı, 2005 ve 2009 yılındaki vücut ölçümleri karşılaştırıldı. Boyda tanıdakine göre her iki dönemde artış, boy standart deviasyon skorunda (SDS) 2005 yılında tanıdakine göre azalma, 2009 yılında 2005 yılına göre artış mevcuttu. Ağırlıkta tanıdakine göre her iki dönemde artış, ağırlık SDS'de 2005 yılında tanıdakine göre artış, 2009 yılında 2005 yılına göre azalma mevcuttu. Vücut kitle indeksinde (VKİ) tanıdakine göre her iki dönemde artış, VKİ SDS'de 2005 yılında tanıdakine göre artış, 2009 yılında 2005 yılına göre azalma mevcuttu.

Sonuç olarak; çalışmamız ağırlık, boy, vücut kitle indeksi ve kemik sağlığının tedaviden sonraki erken dönemde belirgin etkilendiğini göstermiştir. Ancak ikinci değerlendirmede bu bozuklukların, özellikle ağırlık artışı ve büyümede yavaşlamanın, kalıcı olmadığı ve zamanla düzelme gösterdiği anlaşılmıştır. Bununla beraber, ortalama 6,5 yıllık izlem sonunda hastalarımızın üçte birinde düşük KMY'nin halen devam ettiği ve RT alan hastalarda düşük KMY oranının anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu da özellikle RT alan hastaların uzun dönem takibini ve gereken hastalarda buna yönelik tedavilerin uygulanması gerektiğini düşündürdü.

**Anahtar kelimeler:** Çocukluk çağı kanserleri, geç etkiler, osteoporoz, büyüme.

## SUMMARY

### **The Alteration of Growth and Bone Health in the Course of Post-Treatment Periods in Pediatric Oncology Patients**

Nowadays, survival rates in childhood cancers are markedly increased due to effective chemotherapy (CT) regimens, radiotherapy (RT) and intensive supportive measures. As the survival rates and periods are increased the late effects of treatment regimens become more important. Amongst the most common late effects are decreases in bone mineral density and the resultant osteopenia or osteoporosis, growth retardation, malnutrition and obesity. In this study, we aimed to reevaluate the children who had CT or RT with the diagnosis of lymphoma or solid tumors and were previously assessed for their bone mineral densities and growths, as well as to underline the changes in this findings within the times.

The study included a total of 66 children (47 boys and 19 girls) with previously diagnosed lymphoma (27 children, 40.9%) and solid tumors (39 children; 59.1%). The bone mineral densities (BMD) were evaluated with DEXA.

The mean ages of the patients at diagnosis and at the time of inclusion were  $6.58 \pm 4.80$  years (35 days to 17.75 years), and  $12.78 \pm 4.17$  years (5.10 to 23.61 years), respectively. The mean follow-up period was  $6.55 \pm 1.71$  years (3.91 to 12.05 years). All had CT and 21 (31.8%) had RT. In the first evaluation (2005), there were 17 (25.8%) patients with osteoporosis and 26 (39.4%) with osteopenia. In 2009, 7 (10.6%) had osteoporosis and 13 (19.7%) had osteopenia. There were statistically significant decreases in the rates of osteoporosis and osteopenia within the times ( $p < 0.001$ ). The rates of decreased BMDs were significantly differed between those having RT or not ( $p = 0.028$ ). There were no significant associations between BMD and gender, puberty, stage of the disease, each drug of the CT regimens or CT dosages.

Anthropometric measurements of the patients at diagnosis, in 2005 and in 2009 were compared. The heights were increased in both study periods. However, the mean height SDS was decreased in 2005 when compared to baseline and increased in 2009 when compared to that of 2005. Similarly, the weights were also increased in both study periods. However, the mean weight SDS was increased in 2005 when compared to baseline and decreased in 2009 when compared to that of 2005. The body mass indexes (BMIs) were increased in both study periods. However, the mean BMI SDS was increased in 2005 when compared to baseline and decreased in 2009 when compared to that of 2005.

In conclusion, this study showed that heights, weights, BMI's and bone healths of the patients were significantly influenced in the early periods after the completion of the therapies. These abnormalities, especially weight gain and growth retardations were not sustained in the later periods and improved with times.

However, BMD abnormalities were still present in about a third of our study population after the mean follow-up of 6.5 years. In addition, the rate of decreased BMD was significantly higher in those having RT. This suggests that survivors of cancer patients, especially those having RT should be closely followed and cared for long terms.

**Key words:** Childhood cancers, late effects, osteoporosis, growth.

## GİRİŞ

Günümüzde çocukluk çağı kanserlerinde sağkalım oranı kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) uygulamaları ve yoğun destek bakımları ile belirgin derecede artmıştır. Sağkalım oranı ve süresi arttıkça tedavinin geç etkileri giderek önem kazanmaktadır. Geç etkiler tedaviden aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Çocukların büyüme ve gelişme süreci devam ettiği için geç etkilere daha fazla duyarlıdır. Tedavide kullanılan sitotoksik antineoplastik ilaçlar kadar RT de çeşitli sistem ve dokuları etkileyerek farklı yan etkiler oluşturabilir. Geç yan etkiler tümörün kendisine, tedavi protokolüne (cerrahi, KT ve RT), tanı ve tedavi sırasındaki yaşa ve remisyonda geçen süreye göre değişkenlik gösterir. Uygulanan protokoldeki ilaçlar, ilaçların kümülatif dozu ve RT dozu en önemli etkenlerdir. Tümörün dokuya yayılım derecesi, tümörden salınan maddeler ve genetik yatkınlık geç yan etkilerin ortaya çıkmasında etkilidir. Geç yan etkiler; endokrin sisteme ait sorunlar ve metabolik problemler, pulmoner ve kardiyovasküler sorunlar, öğrenme güçlükleri ve psikolojik sorunlar ve ikincil kanser gelişimi olarak sıralanabilir. Endokrin sisteme ait geç yan etkiler daha sık görülmektedir (1-6).

Kanser tedavisi gören çocuklarda büyüme geriliği, malnutrisyon, obezite sık rastlanan sorunlardandır. Malnutrisyon tanı anında, tedavi sırasında ve tedavi kesiminden sonra gelişebilir. Kanserli hastalarda metabolik hız artmaktadır. Cerrahi işlemler ve tedaviye bağlı olarak gelişen beslenememe, kusma, mukozit, disfaji gibi olaylar oral alımı önemli ölçüde etkilemekte ve malnutrisyona katkıda bulunmaktadır.

Aktif hastalık sırasında ağır sitotoksik etkilere maruz kalan çocuklarda büyüme etkilenmektedir. Kötü beslenme, araya giren enfeksiyonlar ve katabolizmanın artması da büyümeyi engellemektedir. İlaçların dozu, tedavi yaşı ve tedavi süresi de etkilidir. Sitotoksik ilaçlar hücre bölünmesini etkiler ve büyüme hormonuna geçici bir direnç gelişebilir. Kemik yapı büyümenin hızlı olduğu dönemde daha çok etkilenmektedir. Çalışmalarda kraniyal RT ve



KT'yi birlikte alan hastalarda sadece RT alan hastalara göre büyümenin daha fazla etkilendiği saptanmıştır. Kemoterapötiklerden; glukokortikoidler, 6-merkaptopürin ve metotreksatin osteoblastik ve osteoklastik aktiviteyi etkilemeleri dışında, büyüme hormonu (BH) insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) eksenini de etkileyerek büyümeyi engelledikleri düşünülmektedir (1, 3, 5, 6).

Santral sinir sistemi (SSS) çocuklarda radyasyona oldukça duyarlı bir bölgedir. Kranial veya kraniospinal bölgeye uygulanan RT, hipotalamohipofizer aksı etkileyerek nöroendokrin hasara neden olur. Bunun sonucu BH eksikliği, dolayısıyla büyüme yetersizliği gelişir. Işınlamanın erişkin boya etkisi, çocuğun RT aldığı sıradaki yaşa ve doza bağlıdır. Kranial RT'nin erken yaşlarda uygulanması, kraniospinal RT, toplam dozun daha kısa sürede verilmesi, kız cinsiyet, erken puberte boy kısalığı için önemli faktörlerdendir. Düşük dozlarda uygulanan RT'den yıllar sonra bile izole BH eksikliği görülebilirken, yüksek doz RT sonrası panhipopituitarizm tablosu gelişebilmektedir (3, 4).

Kranial RT etkisiyle GnRH salınımında bozukluklar erken ya da gecikmiş puberteye yol açabilir. RT ne kadar erken uygulanmışsa, erken puberte de o kadar sık görülmektedir. Kemik olgunlaşmasındaki hızlanma da erişkin boyunun kısa kalmasına yol açan bir diğer faktördür. Spinal RT direkt kemik büyümesi üzerine etki ederek iskelet orantısızlığı ve oturma yüksekliğinde kısalık oluşturmaktadır (3).

Kanser tedavisinin geç yan etkilerinden büyüme bozuklukları içinde değerlendirilen bir diğer konu obezitedir. Obezite riskinin kranial RT alanlarda almayanlara göre daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Kranial RT'nin hipotalamo-hipofizer aksta hasara yol açarak BH salınımını etkilediği, nörosekretuar fonksiyon bozukluğu sonucu büyümeyi ve lipolizi azaltarak obeziteye yol açtığı düşünülmektedir. Obezite için risk faktörleri arasında tanı yaşının erken olması, kız cinsiyet ve özellikle 20 Gy üzerinde kranial RT uygulamasının önemli olduğu bildirilmiştir. Şişmanlık sebepleri arasında kranial RT, tedavide kortikosteroid kullanımı, fazla enerji alımı ile birlikte yetersiz enerji tüketimi sayılabilir. Kemoterapiye bağlı olarak

gelişebilen kalp ve akciğer problemleri de göreceli olarak fiziksel aktiviteyi sınırlandırabilir (3, 6).

Kanser nedeniyle tedavi gören olgularda kemik mineral yoğunluğunda azalma, kemik kitlesindeki kayıplara bağlı olarak gelişen osteopeni ve osteoporoz sonucu iskelet sistemine ait yan etkiler de gözlenmektedir. Tanı sırasında da metabolizma artışına, tümörden salınan sitokinlere ve kemikteki mineralizasyon değişikliklerine bağlı olarak osteopeni görülebilir. Tedavi sırasında başta kortikosteroidler olmak üzere, gerek KT uygulamaları gerekse fiziksel aktivitede azlık ve kötü beslenme zaten osteopenik olan olgularda osteoporoz ve kırık riskini belirgin derecede artırmaktadır. Kraniyal RT, BH ve gonadotropin eksikliğine neden olarak kemik kütlelerinde azalmaya neden olabilir. Kemik ve yumuşak doku tümörlerinde kemiğin direkt ışınlanmasına bağlı olarak gelişen hipoplazi ve osteoporoz gibi bozukluklar sonucu büyüme gelişme gerilikleri oluşabilmekte, ayrıca spinal bölge ışınlanmasına bağlı olarak oturma yüksekliği azalmaktadır. Ek olarak epifiz bölgesi ışınlandığında kondrogenezis bozulmakta, büyüme plakları ve kemik metabolizması etkilenmektedir (7, 8).

## **Büyüme ve Kemik Gelişimi Fizyolojisi**

### **Büyüme Faktörleri**

Büyümeye çeşitli hormonları etkisi olmakla beraber büyümeyi düzenleyen en önemli hormon büyüme hormonudur (BH). BH, ön hipofizin somatotrop hücrelerinden elde edilir. Sadece iskelet ve organ büyümesini uyarmaz ayrıca hücre içi aminoasitlerin protein sentezine girmelerini hızlandırır, yağ dokusundan mobilizasyonu artırır ve insülinin yağ dokusu ve iskelet kası üzerine olan etkisini antagonize eder. BH salınımı hipotalamusun kontrolü altındadır. Glukoz BH salgılanmasını baskımlarken, arginin gibi bazı aminoasitler salgılanmayı uyarır. BH'nin büyük kısmı plazmada taşıyıcı proteinlere bağlı olarak dolaşır.

BH karaciğerde ve kemik gibi diğer hedef hücrelerde, somatomedin veya insüline benzer büyüme faktörleri (IGF-1 ve IGF-2) denilen ptoteinlerin

yapımını tetikler. IGF'ler plazmada IGF bağlayıcı proteinlere (IGFBP) bağlı olarak dolaşır. IGF'lerin çoğunluğu IGFBP3'e bağlanır. IGF'ler özellikle IGF-1 büyüme kıkırdağı gibi hedef organları etkileyerek büyümeyi tetikler. Hipofizde feedback etki göstererek BH salgısını baskılar. Ancak BH'nin tüm anabolik etkisi IGF'ler aracılığı ile olmamaktadır. IGF'ler hücre hücre büyümesi ve metabolizması için gerekli önemli metabolik ve mitojenik faktörlerdir. Karaciğerde, kemik hücrelerinde ve diğer dokularda bulunurlar. Serumdaki IGF'lerin %80'i karaciğer tarafından yapılır. BH kontrolü altındadırlar. Dolaşımdaki IGF'ler somatik büyüme ile birçok doku ve hücre grubunun çoğalması için direkt endokrin etki gösterirler.

Büyüme hormonunun büyümeyi sağlayan aktivitelerinden bir kısmı IGF-1 tarafından başlatıldığından serum IGF-1 tayini büyüme bozukluklarını değerlendirmede yaygın olarak kullanılan bir parametredir. Ancak düzeyler yaş, cinsiyet ve puberte evresi ile ilişkili olduğundan tarama testi olarak önerilmemektedir. Özellikle beyin tümörlü ve pubertedeki olgularda BH düşük iken IGF-1 düzeyleri normal bulunabilir. Kemoterapi IGF-1 sentezini olumsuz etkilemektedir. Karaciğerde IGF-1 üretimi 6-merkaptopürin, vinkristin, sitozin arabinozid ve siklofosfamid gibi ilaçlar tarafından engellenmekte, ayrıca kemoterapötiklerin yan etkisi olarak meydana gelen hepatik fibrozis sonucu IGF-1'in hepatik sentezi bozulabilmekte ve IGF-1 konsantrasyonu azalmaktadır. Kraniyal RT uygulananlarda, IGF-1 düzeylerinin düşük oluşu büyüme hormonu eksikliği gelişebileceğinin bir göstergesidir.

Büyümeyi düzenleyen diğer endokrin faktörlerin başında tiroid hormonu gelir. Tiroid hormonu iskeletin lineer büyümesi için önemlidir. Glukokortikoidler fizyolojik düzey üzerinde olduklarında büyümeyi baskılar. Seks steroidleri direkt ve indirekt etki ile büyümeyi hızlandırıcı etki gösterirler ve özellikle pubertedeki büyümeyi tetiklerler. Seks hormonlarının erken yaşlarda artışı büyümeyi hızlandırır ve epifizlerin erken kapanmasına yol açarak erişkin boyun kısa kalmasına neden olur. Bu etkiden her iki cinste de östrojen sorumludur.

Paratiroid hormon ve D vitamini iskeletin kemikleşmesi için zorunludur. Bunların yokluğu veya bunlara karşı direncin varlığında büyüme paterni

bozular. Büyümei etkileyen endokrin dışı faktörlerden en önemlisi genetik nedenlerdir.

Malnutrisyon ve beslenmede görülen eksiklikler, malabsorbsiyon veya kronik hastalıklar büyümei etkiler. Bu durumlarda BH düzeyi yüksek, IGF'ler ise düşük düzeydedir (9,10).

### **Kemik Yapı**

Kemik dokusu hücresel elemanlar ve hücre dışı matriksten oluşur. Hücre dışı matriksin %35'i organik, %65'i ise inorganiktir. Organik kısım bileşenleri tip-1 kollajen (%90), osteokalsin (%1-2), osteonektin, proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar ve lipidlerdir. İnorganik bileşeni ise kalsiyum monofosfatın kendi arasında birleşerek oluşturduğu hidroksiapatit kristalleridir. Kemik dokusunun hücresel elemanları osteoblastlar ve osteoklastlardır. Kemik yapımının 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 osteoblastların varlığında mümkün olur (8, 11).

Kemik büyümesi, çocuklarda kemiklerin ucunda bulunan kondrositlerin kalsifikasyonu sonucu oluşur. Ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) konsantrasyonları uygunsa kondrositlerde mineralizasyon gerçekleşir. Vitamin D paratiroid hormon (PTH) aksının görevi ekstrasellüler sıvıdaki Ca ve P konsantrasyonlarını mineralizasyona izin verecek uygun seviyelerde tutmaktır. BH, somatomedin c (IGF-1), tiroid hormonu, insülin, transforme edici büyüme faktörü  $\beta$  (TGF  $\beta$ ), puberte döneminde androjenler ve östrojenler, kıkırdağın büyüme ve mineralizasyonunda rol alan diğer hormonlardır. BH, kemikte 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 matriks sentezini artırır, osteoblastların bölünmesini uyarır. Ayrıca böbreklerde  $1\alpha$ -hidroksilaz aktivitesini artırır.

Kemik dokusu kortikal ve trabeküler kemik olmak üzere iki kısımdan oluşur. İskelet sisteminin %80'i kortikal kemiktir ve daha çok uzun kemiklerin

gövdelerinde bulunur. Trabeküler kemik ise iskelet sisteminin %20'sini oluşturur ve vertebralar, pelvis, yassı kemikler ve uzun kemiklerin uç kısımlarında yer alır. Trabeküler kemiğin yüzey alanı daha geniş ve metabolik olarak daha aktiftir bu nedenle kemik mineral dengesindeki değişikliklerden daha çok etkilenir.

Kemik dokusunda sürekli yapım ve yıkım olayları ile kemik döngüsü adı verilen yenilenme süreci vardır. Çocuk ve ergenler büyüyen bir organizmaya sahiptir ve yeni kemik yapımı, yıkımdan daha fazladır. Bu da doruk kemik kitlesinin çocuk ve adolesan dönemde kazanılmasını sağlar. Erişkinde ise yapım ve yıkım dengededir. Kronik hastalık durumu ve ilerleyen yaşla yıkım artar, bu da osteoporoza neden olur (11, 12).

Kemik yapım ve yıkımı değişik fonksiyonları olan 3 ayrı tip hücre tarafından sağlanır.

**1) Osteoblastlar:** Kemik matriksinin sentezi, depolanması ve mineralizasyonundan sorumlu olup, osteositlere dönüşürler. Tip-1 kollajen ve çeşitli makromoleküllerin (osteokalsin, osteonektin gibi) sentezi ve salgılanmasında rol oynarlar. PTH gibi kemik rezorpsiyonu stimülatörleri varlığında osteoblastlar, osteoklastları aktive eden enzimler salgılar.

**2) Osteositler:** Proteoblast ve osteoblastlardan köken alırlar. Tam fonksiyonları bilinmemekle birlikte, kemiğin devamlılığında ve matriks sentezinde görevleri vardır.

**3) Osteoklastlar:** Multinukleus içeren dev hücreler olup kemik rezorpsiyonundan sorumludurlar. Dolaşımdaki mononükleer makrofajların kemik iliğinde matür osteoklastlara differensiasyonu ile meydana gelirler. Osteoklastların sayısı ve aktivitesi PTH ve vitamin D'ye cevap olarak artarken kalsitonin etkisiyle azalır.

Kemiğin yapım ve yıkımı; aktivasyon, rezorpsiyon ve formasyon olmak üzere üç aşamada gerçekleşir.

Kemik gelişimi embriyonik yaşamın erken evrelerinde başlar. Yaşamın ilk iki dekadında kemikte uzunlamasına ve enine büyüme olur. Süt çocukluğundan genç erişkin döneme kadar kemik yapımı kemik rezorpsiyonuna egemendir, kemik kütlesi artar ve zirve kemik kütlesine

erişilir. Erişkin kemik kütlesinin hemen yarısı prepubertal büyüme hızlanması sırasında olur. Pubertenin tamamlanması ile kemik kalınlığı ve yoğunluğunda artış devam eder, genç erişkinlerde zirve kemik kütlesine ulaşılır. Zirve kemik kütlesi yüksek olanların daha sonraki yaşamlarında osteoporoz riski düşüktür. Zirve kemik kütlesine erişildikten sonra yaşamın sonuna kadar kemik kayıpları devam eder. Orta yaşa erişildiğinde kemik rezorpsiyonu yapımına egemendir. Bayanlarda menopoza sonrası 5-15 yıl içerisinde östrojen azlığı sonucu kemik kayıpları daha belirgindir.

Sonuç olarak osteoporozun iki temel belirleyicisi zirve kemik kütlesi ve kemik kayıplarıdır. Osteoporozun önlenmesinde ilk hedef kemik mineral dansitesinin kemik yapımının olduğu yıllarda artırılması, erişkin yaşamda ve menopoza sonrası artan kemik kayıplarının önüne geçilmesidir.

Kemik kırılabilirliğinin artması osteoporozun en önemli belirtisidir. Kemiklerin gücü ile ilgili olarak birçok konu (kütle ve kalite gibi) genetik faktörlerle belirlenmiş olmasına karşın besinsel, çevresel ve yaşam tarzına ilişkin diğer birçok faktör kemik sağlığını etkilemektedir. Kırık riskini etkileyebilen diyet ve beslenme durumu dışındaki çevresel faktörler arasında sigara, alkol, fiziksel aktivite ve bazı ilaçların kullanımı sayılabilir. Beslenme bu faktörler arasında kemik kütlesinin devamlılığının sağlanması, osteoporozun önlenmesi ve tedavi açısından modifiye edilebilir olduğundan önem taşır. Kemik mineral dansitesini etkileyebilen çok sayıda besin ögesi ve bileşeni vardır. Kemik yapımında substrat olmaları yanı sıra diyetle bulunan kalsiyum ve protein kemik metabolizmasında da rol oynar. Metabolik yollarda rolü olan birçok vitamin ve mineral de doğrudan ya da dolaylı olarak kemiklerle ilişkilidir.

Kemik mineral içeriğinin %80-90'ını kalsiyum ve fosfor oluşturmaktadır. Kemik sağlığı açısından önem taşıyan diyet bileşenleri arasında; protein magnezyum, çinko, bakır, demir, flor, D, A, C ve K vitaminleri vardır. Ayrıca besin ögesi olarak nitelenmeyen ancak besinlerimizde bulunan bileşenler de (kafein, alkol, fitoöstrojenler) kemik sağlığını etkiler.

Çeşitli faktörler kemik kütlesini etkileyebilir. Modifiye edilemeyen faktörler; cinsiyet, yaş, vücut kütlesi, genetik, etnik köken. Modifiye edilebilenler; hormonal durum (özellikle seks hormonları ve kalsiyotropik hormonlar), yaşam tarzı, fiziksel aktivite, sigara, alkol ve diyet. Bütün bu genetik, hormonal, çevresel ve beslenme ile ilgili faktörler kemik kütlesi, kemik zirve kütlesi ve daha sonraki kemik mineral kayıplarını etkiler (13, 14) .

### **Kemik Metabolizmasının Biyokimyasal Belirleyicileri**

**Kalsiyum (Ca):** Kemik yapımının temel minerallerden birisidir ve insan vücudunda en fazla bulunan elektrolittir. Vücutta kalsiyumun %99'u fosfor ile birlikte kemikte hidroksiapatit kristalleri şeklinde depolanmıştır. Kalsiyum dengesi ve kemik metabolizmasını düzenleyen hormonlar primer olarak PTH ve vitamin D'dir, hedef organları da böbrekler, bağırsaklar ve kemiklerdir (15).

**Fosfor (P):** Kemik yapımı için gerekli elementlerden biridir. Kalsiyumla birlikte kemikte normal mineral oluşumu için gereklidir. Fosforun, vücutta %80'i kemikte, geri kalan miktarın büyük bir kısmı hücre içinde bulunur. Fosfor dengesini sağlayan ana organ böbrektir. Birçok hormon ve sitokin fosfor geri emilimini etkiler büyüme hormonu, IGF-1, insülin, kalsitriol, tiroid hormonu geri emilimi arttırırken, PTH, kalsitonin ve glikokortikoidler inhibe eder. P düzeyleri düştüğünde kemikte mineralizasyon ve osteoblast işlevleri bozulur. P kemik sağlığı açısından gerekli olmasına karşın fazlası kemiklere zarar da vermektedir (16).

**Magnezyum (Mg):** İnsan vücudundaki Mg'nin üçte ikisi kemiklerde geri kalanı yumuşak dokularda ve hücre içindedir. Büyük oranda intrasellüler katyondur ve sadece %1-2'si ekstrasellüler boşluktadır. Hidroksiapatit kristalinin ana bileşenlerindedir. Mg eksikliğinde Ca metabolizması değişikliğe uğrar, hipokalsemi, vitamin D anormallikleri ve nöromuskuler hipereksitabilite görülür. Hipokalseminin başlıca nedeni paratiroid hormon salınımının bozulmasıdır. Mg'nin kemikler üzerindeki etkisi; ATP metabolizmasında rol alması, çok sayıda enzimin kofaktörü olması, hidroksiapatit kristallerini küçültüp kemik kalitesini artırmasıdır (16).

**Parathormon (PTH):** PTH paratiroid bezlerden salgılanan bir polipeptittir. Serum kalsiyum düzeyinin düşmesi hücre yüzeyindeki kalsiyum algılayıcısı aracılığı ile PTH'nın salgılanmasına yol açar, kalsiyum düzeyinde yükselme ise PTH düzeyinde azalmaya neden olur. PTH iskelet ve böbrekler üzerine direkt olarak, bağırsaklar üzerine indirekt olarak etki ederek ekstrasellüler kalsiyum düzeyini normal seviyede tutmaya çalışır. PTH, osteoblastlar ve osteoklastlar üzerine etki ederek kemik rezorpsiyonunu uyarır ve kemikteki hidroksiapatit kristallerinden kalsiyum ve fosforun mobilizasyonuna yol açar. Böbreklerde PTH fosfatın tubuler reabsorpsiyonunu inhibe ederken, kalsiyumun reabsorpsiyonunu artırır. PTH böbreklerde ayrıca  $1\alpha$ -hidroksilazı uyararak D vitaminin aktif formu olan  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$  vitaminin yapımını artırır, bu da bağırsaklardan kalsiyum ve fosforun absorpsiyonunu artırır (17).

**Vitamin-D:** Kolesterol metabolitidir, karaciğer ve böbrekte hidroksilaz reaksiyonlarına girerek en aktif formu olan  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (kalsitriol)'e dönüşür.

Barsakta vitamin D, Ca bağlayan protein aracılığı ile aktif Ca transportuna neden olarak absorpsiyonu sağlar. Bu etkisinden bağımsız olarak ayrıca P absorpsiyonunu artırarak ekstrasellüler Ca ve P düzeylerinde artışa neden olur.

Vitamin D'nin kemik hücrelerinin hem fonksiyon hem de metabolizması üzerine birçok etkisi vardır. Hem osteoblastlara hemde osteoklastlara etkili olmakla birlikte primer hedef hücresi osteoblastlardır. Vitamin D ayrıca kemik resorpsiyon hormonudur. Osteoklastların maturasyon ve formasyonunu artırır. Bu iki etkinin birlikteliği ile fokal Ca, P artışı ve osteoblast fonksiyonlarının regülasyonu kemik formasyonunu artırır. Böbreklerde iyon transportunu düzenler. Direkt etkisi proksimal fosfor geri emilimini stimüle etmek ve normal kalsiyum geri emiliminin devamlılığını sağlamaktır (18).

**Kalsitonin:** Tiroid bezindeki parafoliküler C hücreleri tarafından sekrete edilmektedir. Hedef organları osteoklastlar ve renal tübüler hücrelerdir. Tübüler kalsiyum geri emilimini ve osteoklastları baskılayarak kemik yıkımını azaltır, kemik dokusunda Ca ve P'un depolanmasına neden olur. Kalsitonin salınımı ile Ca ve P düzeylerinde düşme gözlenir (18).



**Büyüme faktörleri:** Büyüme hormonu karaciğerde ve kemik gibi diğer hedef hücrelerde somatomedin veya insüline benzer büyüme faktörleri (IGF-1 ve IGF-2) denilen proteinlerin yapımını tetikler (24). IGF'ler hücre büyümesi ve metabolizması için gerekli faktörlerdir.

IGF-1 ve IGF-2 iskelette en fazla bulunan büyüme faktörleri olup osteoblastlar tarafından sentezlenirler ve kemik formasyonunun parakrin ve otokrin regülatörü olarak etki etmek üzere kemik matriksinde depolanırlar.

IGF'ler plazmada IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP) denilen bir protein ailesine bağlı olarak dolaşırlar. IGF'lerin çoğu IGFBP-3'e bağlanır. IGF'ler özellikle IGF-1 büyüme kıkırdağı gibi hedef organları etkileyerek büyümeyi tetikler. IGF'ler ve bağlayıcı proteinleri büyüme hormonu eksikliğinde azalır ve fazlalığında artar. GH - IGF 1 aksı kemik kitlesinin devamı için önemli role sahiptir (19).

### **Kemik Yapımının Biyokimyasal Belirleyicileri**

**Alkalin Fosfataz (ALP):** Kemik, karaciğer, bağırsak ve böbrek hücreleri tarafından salınır. Çocuklarda ALP'nin %80'i kemikteki matür osteoblastlar tarafından salınır. Total ALP ölçümü kemik metabolizmasını yansıtsa da kemik kaynaklı ALP ölçümleri daha doğru bilgi vermektedir. Kemik yapımının fazla arttığı durumlarda (Paget hastalığı, primer veya sekonder kemik tümörleri, primer hiperparatiroidi, kırıklar, çocukların hızlı büyüme dönemi) serum düzeyi artar (20,21).

**Osteokalsin (OC):** Matür osteoblast, odontoblast ve hipertrofik kondrositlerden sentezlenen küçük bir proteindir. Kemikte nonkollajenöz yapıdaki proteinlerde içinde en fazla olanıdır. Kemiğin ekstrasellüler matriksinin %1-2'sini oluşturur. Ekstrasellüler matrikste hidroksiapatite kuvvetle bağlanır. Ca ve P'un kemiğe çökmesini önleyerek aşırı kemikleşmeyi önler. Kemiğin yeniden yapılanmasının arttığı hastalıklarda (paget hastalığı, hipertroidi, hiperparatiroidi) serum OC seviyesi artar ve yeniden yapılanmanın azaldığı durumlarda (steroid tedavisi, hipoparatiroidi, kemik metastazına bağlı hiperkalsemi) serum seviyesi azalır (20, 21).

**Tip-1 Kollajen:** En çok kemikte bulunur ve organik kemik matriksinin %90'ını oluşturur. Kollajen sentezlenirken önce prokollajen-1 sentezlenir, spesifik peptidazlar ile amino ve karboksi uçlarındaki peptitler koparılır ve kollajen oluşur (18, 20, 21).

### **Kemik Yıkımının Biyokimyasal Belirleyicileri**

**Pridinolin (Pyd) ve Deokspiridinolin (D-Pyd):** Kemik yıkımını değerlendirmede hidroksiprolinden daha spesifiktirler. Pyd en çok kemiğin tip I kollajeninde ve kırıkdağın tip II kollajeninde olmak üzere, fasya, tendon, damar duvarı ve kas dokusunda bulunur. D-pyd daha çok kemikte olmak üzere diş dokusunda da mevcuttur. Pyd'nin diğer dokularda da bulunması nedeniyle kemik yıkımını değerlendirmede D-Pyd daha değerlidir. Pyd ve D-Pyd yaş ile diğer kemik göstergelerine paralel olarak artış göstermektedir. Her ikisi de vücutta metabolize olmaksızın idrarla atılır.

**Hidroksiprolin:** Hidroksiprolin ve hidroksilizin kollajenöz proteinlerin esansiyel aminoasitleridir. Kollajenin primer deposu kemik olmakla beraber hidroksiprolin ve hidroksilizin tüm dokulardaki kollajen tipleri için esansiyel aminoasitlerdir. Kollajen yıkımı ile ortaya çıkan hidroksiprolin yeniden sentezde kullanılmayıp böbreklerden filtre edilir ve çoğu geri emilir ve karaciğerden metabolize olur. Az bir kısmı (%10) idrarla atılır. Kollajenden zengin diyet (et gibi) alımı idrardaki hidroksiprolin düzeyini artırır. Kemik yıkımının arttığı durumlarda ve büyümenin hızlı olduğu pubertal evrede idrarla atılımı artar. Osteoporoz tedavisinin takibinde kullanılmıştır. Ancak diyetten etkilenmesi ve kemiğe spesifik olmaması nedeniyle etkin kullanılamamaktadır (22).

**Gamakarboksilglutamik asit:** Osteokalsinin metabolize olması ile açığa çıkar ve idrarla atılır. Kemik yıkımının göstergesidir ancak özgüllüğü düşüktür (22).

**Tartarata dirençli asit fosfataz:** Serumdaki asit fosfatazın önemli bir kısmı kemik kökenlidir. Bunun yanı sıra prostat, trombosit, eritrosit ve dalakta asit fosfataz bulunur. Ancak kemik kaynaklı asit fosfataz tartarata dirençlidir.

Tartarata dirençli asit fosfataz osteoklast lizozomlarında yüksek oranda bulunmaktadır. Kemik döngüsünün ve osteoklast aktivitesinin arttığı durumlarda tartarata dirençli asit fosfataz artar. Büyümekte olan çocuklarda serum seviyesi yüksektir (22).

### **Normal Kemik Mineralizasyonuna Etki Eden Faktörler**

**Kalıtım:** Doruk kemik kütesinin kazanılmasında genetik ve yapısal faktörler en büyük etkindir. İkizler üzerinde yapılan bir çalışmada, maksimum kemik kitlesinin belirleyicisinin kalıtım olduğu, kemik mineral dansitesinin %70'inin kalıtım tarafından belirlendiği vurgulanmıştır. Genetiğin kemik kütesine etkisi yaşla azalmaktadır. Beyazlar ve Asyalılar etnik grup olarak osteoporoza daha eğilimlidir (23, 24).

**Yaş, vücut ağırlığı ve boy:** Sağlıklı çocuklarda yapılan kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri ile yaş, vücut ağırlığı ve boy arasında yüksek korelasyon saptanmış, boy ile olan ilişkinin puberteden sonra ortadan kalktığı görülmüştür. Çocuklarda KMY artışının en fazla olduğu yaş aralığı ilk dört yaş ve adolesan dönemdir (25).

**Cinsiyet:** Cinsiyetin kemik mineralizasyonunda önemi yoktur. Ancak kızların erkeklerden önce puberteye girmesine bağlı olarak bu dönemde KMY kızlarda daha yüksektir (25-27).

**Beslenme alışkanlığı:** İdrarla Ca kaybına neden olacak kadar fazla miktarda sodyum (Na) ve proteinden zengin diyet alışkanlığı negatif Ca dengesine neden olur ve kemik mineralizasyonunu olumsuz yönde etkiler. Diyetle fazla miktarda fitat ve P içeriği de barsaklardan Ca emilimini kötü yönde etkiler. Fazla karbonatlı içeceklerin ve kahve tüketimini osteoporoza yol açtığı son yıllarda gösterilmiştir. Malnutrisyon da osteopeni ve osteoporoz için risk oluşturmaktadır (28).

**Fiziksel aktivite:** Çocukluk ve adolesan çağda yapılan orta derecedeki fiziksel aktivite kemik gelişimini olumlu yönde etkilemektedir.

**Sigara:** Aktif veya pasif sigara içimi osteoporoz riskini artırmaktadır. Nikotin ve diğer toksik maddelerin karaciğerde sitokrom P 450 enzimini

indüklemesi yanında, antiöstrojen etkilerinin olması nedenler arasındadır (29).

### **Kemik Mineralizasyon Bozuklukları**

**Osteopeni:** Osteopeni, aynı yaş, cins ve ırktaki bireyler için normal değerlere oranla kemik kütlesindeki azalmayı ifade eden klinik bir tanıdır. Osteoporozu oluşturan faktörlerden biridir.

**Osteoporoz:** Kemik kütlesinde progresif azalma ve kemik yapının mikromimarisinin bozulması, kırık riskinde artma ile karakterize kompleks, multifaktöriyel, sistemik iskelet hastalığıdır. Kemik volümüne oranla, kemik dokusunun eksikliğidir. Klinik pratikte kullanılan tanımı ise “Dual energy x ray absorptiometry (DEXA)” ile yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçümlerine dayanmaktadır.

Çocukluk çağı ve adölesan dönemdeki kemik kütlesi, erişkin hayatta kırık oluşması riskinin önemli belirleyicisidir. Yapılan çalışmalarda kemik kütlesi gelişiminin yaşla birlikte arttığı ve erken erişkin döneminde doruk değere ulaştığı, uzun yıllar sabit kaldıktan sonra azalma gösterdiği bilinmektedir.

Doruk kemik kütlesi ve daha sonra ortaya çıkan kemik mineral kaybı ileri yaşlarda ortaya çıkan osteoporoz gelişiminde önemlidir. Osteoporozdan korunmada en yüksek kemik kütlesinin edinilmesi çok önemlidir. Mevcut tedavi yöntemlerinin hiçbiri osteoporozda kaybolan kemik kütlesini yerine koymaz, hastalıktan korunma ana yaklaşımıdır (8, 30-32).

### **Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçüm Teknikleri**

Kemik mineral yoğunluğu değerlendirmesi için teknik yönden farklılık gösteren pek çok yöntem vardır. Bunlar konvansiyonel radyografi, kantitatif bilgisayarlı tomografiler, ultrasonografi, lineer absorbsiyon yöntemleri (dual enerji X ray absorbsiyometri-DEXA, DPA ve single enerji –SXA, SPA) olarak sıralanabilir.

**Dual enerji X ray absorpsiyometri (DEXA):** Klinik kullanımda DEXA en çok tercih edilen yöntemlerdendir. Hızlı çekim, düşük radyasyon (göğüs grafisine göre 10 kat daha az, okyanus aşırı uçak yolculuğuna göre 12 kat daha az), kemik/yumuşak doku ayırımı-yağsız vücut kitle ölçümü yapabilme özelliği, kemik mineral içeriği (KMİ) ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçebilme özellikleri vardır. Ancak şekil ve boyutundan kaynaklanan hatalar (saçılan X ışınları ile kemik gölgesinin ölçümü), kemik derinlik ölçümünün yapılamaması, alansal KMY'nin kısa çocuklarda olduğundan az, uzunlarda ise olduğundan çok ölçülmesi, standardizasyon konusunu gündemde tutmaktadır.

KMY ölçümünde birçok farklı cihaz kullanılmaktadır (Hologic, Norland, Lunar). Bu nedenle tekrarlayan ölçümler aynı aletle yapılmalı veya değerler birbirine çevrilmelidir. Ayrıca etnik-ırksal özelliklere, cinsiyet, puberte, boy ve kemik yaşına göre düzeltmeler yapmak sonuçların doğru yorumlanması açısından önemlidir.

DEXA, KMY'yi tüm vücutta veya iskeletin bir kısmında değerlendirebilir. En sık olarak lomber vertebra ve femur proksimalinde ölçüm yapılır. Bu bölgeler yüksek oranda trabeküler kemik içerir ve osteoporotik kırıklar açısından en riskli bölgelerdir. Değerlendirmede KMİ (gram biriminde), kemik alanı (cm<sup>2</sup>), kemik volümü (cm<sup>3</sup>) elde edilir. Hacimsel değerlendirmede kemik kalınlığı da göz önüne alındığından daha sağlıklı veri elde edilir. Ancak adolesan ve çocuklarda volümetrik değerlendirmeler yaş ve boy bağımlıdır. Veriler yaşa göre sağlıklı grupla karşılaştırılmalı yani z skoru ile değerlendirme yapılmalıdır. Z skoru, -2'nin altında olduğunda osteoporoz, -1'in altında olduğunda osteopeniden söz edilir. Aksi halde t skoru ile yani erişkin sağlıklı grup zirve kemik kütlelerine göre yapılan değerlendirmede hatalı osteoporoz yorumları yapılabilir.

**Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi:** Kemiği üç boyutlu olarak değerlendirme olanağı ve böylelikle gerçek volümetrik ölçüte göre KMY'yi doğrudan göstermesi (g/cm<sup>3</sup> biriminde) nedeniyle kabul görmektedir. Kortikal ve trabeküler kemik ayırımının da yapılabilir olması, özellikle adolesan dönemdeki kemik boyut ve şekil değişikliklerinin yansıtması açısından değerli

bilgi verir. Maliyet, özel teknik gereksinimi ve yüksek radyasyon kullanımını kısıtlamaktadır.

Kemik sağlığında araştırılan bir diğer gösterge de kemik gücünün ölçümüdür. Kemik gücü, kemik kütlesinin yanı sıra Şekil, geometrik yapı ve mikro yapı ile yakından ilişkilidir. BT'nin bu parametreler hakkında bilgi verebilmesi bir diğer özelliğidir.

Kemik magnetik rezonans (MR) görüntüleme teknikleri de kullanılmaktadır. Kemik iliği adipoz dokunun iyi bir osteoporoz göstergesi olduğunun anlaşılmasından sonra MR tekniği ile bu ölçümler yapılmakta ve DEXA lmleri ile çok iyi osteoporoz korelasyon değerleri gösterdiği bildirilmektedir. Ancak alışmalar daha çok erişkinlerde yapılmıştır.

**Ultrasonografi:** Radyasyon kullanılmaması, ucuz olması, hızlı değerlendirme olanağı nedeniyle kemik taramalarında gündemdedir. Ancak çocuklardaki normal değerlerin verileri tam oluşturulamadığı için kullanımı sınırlanmıştır (8).

### **Tedavinin (Kemoterapi ve Radyoterapi) Büyüme ve Kemik Metabolizmasına Etkileri**

Kemoterapi sırasındaki büyüme geriliği, malnutriyonla sonuçlanan beslenme bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. 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 yetersizliğine bağlı olmadığını göstermektedir. Yapılan alışmalarda KT'nin tek başına hipotalamus-hipofiz aksını değiştirmedeği ve BH yetmezliğine yol amadığı gösterilmiştir. KT'ye bağlı malnutrisyon, artmış BH seviyelerine rağmen büyüme geriliğine neden olmaktadır. Malnutrisyonun BH rezistansına da neden olduğu bildirilmiştir.

Çeşitli kemoterapötik ajanların yan etkileri direkt olarak endokrin organlar veya tropik hormonlara yanıt veren dokular üzerine olur. KS'lerin büyümeyi çeşitli mekanizmalarla inhibe ettiği ve kemik mineralizasyonunu

azalttığı bilinmektedir. KT'nin IGF-1 üretimi ve IGF-1 yanıtını etkileyip etkilemediği net değildir. Ancak vinkristin ve 6-merkaptopurinin IGF-1 üretiminde baskılanma, doksorubusin ve prednizolonun IGF-1'e yanıtı baskıladığı saptanmıştır.

Azalmış KMY ve artmış fraktür riski, kanserli çocuklarda tedavi sırasında ve sonrasında sık karşılaşılan sorunlardandır. Kanserli çocuklarda KMY'deki azalmanın nedeni multifaktöryeldir. Tedavi amaçlı kullanılan ilaçlar (kortikosteroid, metotreksat gibi) ve RT'ye ilave olarak, hastalığın kendisi de nedenler arasındadır. Kemiğin lösemi veya diğer malignitelere bağlı infiltrasyonu hasarın nedeni olabileceği gibi, malign hücrelerden sekrete edilen ektopik PTH, PTH benzeri peptit ve parakrin lenfokinler de patogeneizde yer almaktadır. Kortikosteroidler kemiği direkt etkiledikleri gibi hormonal aksı, Ca emilimini ve renal Ca ekskresyonunu değiştirerek indirekt olarak da etkilemektedir. Diğer taraftan çocuk ve erişkinlerde kemik dansitesinde bir standart deviasyon (SD)'luk azalmanın fraktür riskini en az iki kat artırdığı bilinmektedir. Dolayısıyla bu olgular artmış kırık riski de taşımaktadırlar.

Kanserli çocuklarda fiziksel aktivite, yeterli Ca ve vitamin D alımı kemik kaybının önlenmesinde önemli stratejilerdir. Bifosfanatların kullanımı ile kemik mineralizasyonunda anlamlı artışlar bildirilmesine rağmen veriler yetersizdir.

Yüksek doz metotreksat alanlarda kemik rezorpsiyonu artmakta ve kemik formasyonu inhibe olmaktadır. İfosamid proksimal tubullerde hasar yapmakta (Fanconi sendromu), metabolik asidoza, renal fosfat kaybına, hiperkalsiüriye ve şiddetli olgularda hipofosfatemik osteomalaziye neden olmaktadır. Vinkristin nöropatisi de kırık riskine katkıda bulunur. Sık kullanılan antikanser ilaçlardan siklosporinin kemik rezorpsiyonu ve kemik kaybını artırdığı ve osteoporoza neden olduğu bilinmektedir (3-8).

**Kortikosteroidler:** Kortikosteroid tedavisinin iyi bilinen sonuçlarından birisi, artmış osteopeni insidansı ve bununla birlikte kemik kırıklarına eğilimdir. Kanser tedavisinde kullanılan steroid içeren protokoller, kemik kütlelerini azaltarak, kırık riskini arttırmakta ve osteoporoza neden olmaktadır.

Steroide bağlı kemik kaybı, özellikle kemik döngüsünün hızlı ve dış etkilere duyarlı olduğu trabeküler kemikte gerçekleşmektedir. Kortikosteroidlerin kemik üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Fizyolojik konsantrasyonlarda düzenleyici ve destekleyici etki gösterirken, yüksek konsantrasyonlarda, büyüme faktörleri sitokin ve lenfokinlerde değişiklik yaparak kemik metabolizması üzerine etki gösterirler. İnvitro, kemik yıkımını baskımlarken, invivo Ca emilimini azaltıp, sekonder hiperparatiroidizm ve kemik yıkımına neden olmaktadır.

Uzun süreli kortikosteroid alımı sonrası yapılan histolojik çalışmalarda, kortikosteroid uygulamasının, hem kemik yapımını azalttığı hem de yıkımını arttırdığı gösterilmiştir.

Osteoblast ve osteoklast içeren doku kültürlerinde yapılan çalışmalarda, her iki hücre popülasyonunda da kortikosteroid reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir.

Yıkımı arttırıcı yöndeki etkileri büyük ölçüde sekonder hiperparatiroidiye bağlanabilir. Ayrıca kortikosteroidleri fizyolojik dozlarda osteoblast çoğalma ve farklılaşması üzerine direkt baskılayıcı etkileri vardır. Yüksek dozlarda hücrenin büyüme, farklılaşma ve çoğalma gibi işlevlerini, dekarboksilasyon ve alkalen fosfataz aktivitelerini, ayrıca tip-1 kollajen, RNA ve kollajen olmayan protein sentezini baskıladıkları gösterilmiştir. Kortikosteroidler ayrıca osteoblastların PTH, vitamin D, prostoglandinler ve büyüme faktörlerine verdikleri yanıtı değiştirerek kemik yapımını olumsuz yönde etkilerler.

Kortikosteroid kullanan hastalarda hafif derecede sekonder hiperparatiroidi olabileceği bilinmektedir. İnvitro çalışmalarda kortikosteroidlerin paratiroid hücrelerinde uyarıcı etki gösterdikleri, kemik hücrelerinin PTH'a verdikleri cAMP yanıtını arttırdıkları saptanmıştır.

Kortikosteroidlerin D vitamini metabolizmasındaki etkileri net olarak bilinmemektedir. Kortikosteroid verilen hastalarda dolaşımdaki D vitamini konsantrasyonları artarken Ca emiliminin azaldığı gösterilmiştir.

Prostaglandin E2 (PGE2) kemikte kollajen ve nonkollajen protein sentezini uyarır. Kortikosteroidler PGE2 yapımını inhibe eder.



IL-1 ve IL-6'nın kemik yıkımını artırırken, kemik yapımını baskıladığı bilinmektedir. Bununla birlikte kortikosteroidlere bağlı osteoporozda IL-1'in oynadığı rol tam olarak anlaşılamamıştır.

Kortikosteroidlerin kemik hücreleri tarafından sentezlenen, kemikte kollajen sentezi ve hücre replikasyonunu artıran IGF-1'in yapımını azalttığı gösterilmiştir.

Kortikosteroidler hem kadın hem erkekde gonadal hormonların sentezini baskılamaktadır. Hipofizden luteinizan hormon (LH), overden östrojen ve testisten testosteron salınımının baskılanması yanında, ACTH'ın azalmasına bağlı olarak adrenal bezden dihidroepiandrostenodion, androstenodion ve östron sentezide azalmaktadır. Bunun sonucunda ortaya çıkan östrojen eksikliğinin kortikosteroidlere bağlı kemik kaybını artırıcı etkisi vardır.

Kortikosteroid tedavisi intestinal kalsiyum emilimini doza bağlı olarak baskılamaktadır. Yapılan çalışmalar kortikosteroidlerin pasif Ca emilimi üzerinde etkili olmadıklarını, D vitaminine bağlı olarak gelişen aktif emilimi engellediklerini göstermiştir. Kortikosteroid alanlarda idrarla Ca ve fosfor atılımının arttığı bilinmektedir. Bu renal tubuler Ca geri emiliminin azalmasına ve kemikten Ca salınımının artmasına bağlıdır (33-35).

**Metotreksat (Mtx):** Mtx bir folat antagonistidir ve temel fonksiyonu dihidrofolat redüktazı inhibe etmektir. Lösemi, lenfoma ve osteosarkom tedavilerinde yüksek dozlarda kullanılır. Mtx'e bağlı toksisiteleri önceden belirlemenin bir yolu yoktur. Mtx'in yüksek dozlarda kullanımı sonrası akut toksik reaksiyonlara neden olurken kronik kullanımı hepatotoksik, yüksek doz kullanımı nefrotoksik etkiye neden olur. Ayrıca mukozite de neden olarak beslenme sorunlarına yol açmaktadır.

Yüksek doz metotreksat alanlarda kemik rezorpsiyonu artmakta ve kemik formasyonu inhibe olmaktadır. Kemik ağrısı, osteoporoz, kırıklar ve osteonekroz uzun süre Mtx ile tedavi edilen çocuklarda bildirilen komplikasyonlardandır. Mtx alan çocuklarda osteopeni tedavi başlangıcından sonra 6-15 ay arasında ortaya çıkabilir. Mtx yeni kemik matriksi sentezine ve mineralizasyona engel olarak kemiklerin yeniden yapılanmasını engellediği

saptanmıştır. Osteoklastlar üzerindeki etkisi ise kesin olarak bilinmemektedir (36, 37).

**Radyoterapi (RT):** RT sadece kanserli dokulara değil, normal dokulara da hasar verebilmektedir. RT'nin bu etkisi uygulanan bölge, maruz kalınan doz, hastanın yaşı ve RT'den sonra geçen süreyle ilişkilidir. SSS RT'si sonrası BH aksı etkilenmekte ve hastalarda düşük IGF-1 ve uyarılara düşük BH cevabı görülmektedir. Adrenal hormonlar, tiroid hormonu ve prolaktin salınımı RT'nin özellikle yüksek dozlarında etkilenmektedir.

Nöroendokrin aksı (kraniyum, orbita/göz, kulak/infratemporal bölge, nazofarenks ve total vücut ışınlaması) etkileyen RT büyüme hormonu eksikliği, santral hipogonadizme yol açabilir ve ikisi birlikte KMY'de bozuklukla ilişkilidir. Erkeklerde pelvik ve testiküler radyasyon, kızlarda pelvik, tüm abdomen ve lumbosakral radyasyon primer hipogonadizme yol açabilir. Büyüme hormonu eksikliği riski 18 Gy üzerinde RT alan hastalarda çok yüksektir. Total vücut ışınlaması dozu 12 Gy üzerinde olan hastalarda da büyüme hormonu eksikliği görülebilir. Büyüme hormonu direkt kemik yapım ve yıkımını etkileyerek kemik kütlelerinin oluşumuna etki eder. İndirekt olarak da vitamin D yoluyla kemik kütleyi etkiler. Büyüme hormonu eksikliği olan çocuklar KMY açısından değerlendirilmelidir, bununla beraber dexa z skoru kısa boydan etkilenebilir.

Nöroendokrin aksa uygulanan yüksek doz radyasyon ( $\geq 40$  Gy) ile gonadotropin eksikliği olur ve östrojen ve testosteronda sekonder eksikliğe yol açar. Düşük doz gonadal radyasyonla birlikte alkilleyici ajanların kullanımı hipogonadizme yol açabilir. Bu durum cins ve puberte durumuna göre farklılık gösterir. Ovariyan disfonksiyon ve prematür menopoz overyan RT dozu prepubertel  $\geq 10$  Gy, pubertel  $\geq 5$  Gy ile ilişkilidir. Erkeklerde testise düşük doz (1-6 Gy) RT germ hücre yetmezliği ile ilişkili olmasına rağmen, Leydig hücre disfonksiyonu ve androjen yetmezliği yüksek doz ( $\geq 20$  Gy) RT ile ilişkilidir.

Tiroid radyasyona duyarlı bir organdır. RT sonrası hipotiroidizm, nodül veya tiroid kanseri görülebilir. Hipertiroidizm yaygın olmamasına rağmen

lokal RT dozu  $\geq 40$  Gy ile ilişkilidir. Tiroid hormon fazlalığı artmış kemik rezorpsiyonu ve kemik kaybına yol açar.

Lokal RT ve total vücut ışınlanması direkt olarak kemik iliği stromasının hasarıyla KMY'yi etkilediği bildirilmiştir. Bununla beraber bazı çalışmalar da tersini söylemektedir. Sarkomlarda lokal kontrol için uygulanan  $\geq 40$  Gy radyasyonla indüklenmiş kırıklar tanımlanmıştır, bununla beraber bu lokal etkiler sistemik KMY azalması ile birlikte değildir (7).

Bu çalışmada lenfoma ve solid tümör tanısıyla KT ve RT olarak iyileşen, daha önce KMY ve büyümeleri değerlendirilmiş çocukların yeniden KMY ve büyüme açısından değerlendirilmesi, bu hasta grubunda KMY ve büyüme ile ilişkili faktörlerin saptanması, bulguların zaman içindeki değişiminin irdelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda 2004 yılından önce lenfoma ve solid tümör tanısı almış, KT ve RT protokolleri ile iyileşmiş, tedavisi sonlandırılmış olan hastalar alındı. Hastaların dosya bilgileri ve eski verileri kaydedildi ve son muayene bulguları ve verileri ile prospektif ve kesitsel olarak değerlendirildi. Çalışma grubu; en az beş yıldır remisyonda olan, dört yıl önce tedavisiz dönemde kemik mineral yoğunluğu açısından değerlendirilmiş olan ve takipleri düzenli aralıklarla devam eden hastalardan oluşturuldu. Çalışmaya başlanmadan önce 'Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'onayı alındı (Tarih:30 Aralık 2008, Karar No: 2008-21/17). Olgular çalışmaya davet edildiklerinde çalışmaya dahil olmayı kabul edenlerden ve ailelerinden bilgilendirilmiş yazılı onay alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil olmak istemeyenler, bu dönemde düzenli takipler gelmeyen ve kaybedilen hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma sırasında yapılanlar:

- 1) Çalışmaya alınan tüm hastaların dosya kayıtlarından tanı, evre, tanı tarihi, tanı yaşı, tanı anındaki boy ve ağırlık ölçümleri kaydedildi.
- 2) Tedavi süresince almış oldukları kemoterapötikler ve toplam dozları hesaplandı.
- 3) Radyoterapi alıp almadıkları ve radyoterapi alan hastalarda doz ve bölgeleri kaydedildi.
- 4) Dosya kayıtlarındaki dört yıl önceki dexa sonuçları kaydedildi.
- 5) Hastaların tanı ve kontrolleri sırasındaki muayeneleri bir öğretim üyesi, bir uzman ve bir hemşire olmak üzere aynı kişiler tarafından değerlendirilmekteydi. Hastaların vücut ağırlıkları büyük terazi, boyları Harpenden stadiometre ile ölçülmekteydi. Son muayenede, dört yıl önce ve tanıda değerlendirilen vücut ölçümleri kaydedildi. Bu ölçümler, "National Center for Health Statistics" verilerine göre oluşturulan "HealthWatch Pro 3.0" bilgisayar programı kullanılarak, yaş ve cinsiyete uygun, ağırlık, boy ve vücut

kitle indeksi (VKİ) persentilleri ve z skorları (standart deviasyon skoru-SDS) hesaplandı. Hastanın boy z skoruna göre  $<-2$  ise kısa boylu (boy ölçümünde 5 persentil z skoru (-2)'ye denk gelmektedir), z skoru  $>2$  ise uzun boylu (boy ölçümünde 95 persentil z skoru 2'ye denk gelmektedir), z skoru (-2)-2 arasında ise normal (boy ölçümünde 5 ile 95 persentil arasındaki değerler z skoruna göre (-2)-2 arasına denk gelmektedir) olarak değerlendirildi. VKİ z skoru  $<(-1.5)$  ise malnütre (VKİ'de 5 persentil z skoru (-1.5)'e denk gelmektedir),  $>1.5$  ise obez (VKİ'de 95 persentil z skoru 1.5'e denk gelmektedir), (-1.5)-1.5 arasında ise normal (VKİ'de 5 ile 95 persentil arasındaki değerler z skoru (-1.5)-1.5 arasına denk gelmektedir) (38).

**6)** Geçmiş dönemlerde kırık öyküsü sorgulandı.

**7)** Hastaların puberteleri Tanner evrelemesine göre değerlendirildi. Tanner evresi 2 ve üstünde olanlar puberte veya başlangıcında kabul edildi.

**8)** Tüm olgulara kemik yaşının hesaplanması için sol el bilek grafileri çekirildi, Greulich ve Pyle atlasına göre bir pediatrik radyolog tarafından değerlendirildi.

**9)** Kemik mineral yoğunluğu (KMY), lomber bölgeden (L2-L4) Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) yöntemi ile Hologic QDR Delphi W (S/N 70232)® bilgisayarlı dansitometri cihazı kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar alansal KMY olarak verildi ( $g/cm^2$ ). Normal KMY değerlerine göre sapmalar çocuklarda aynı yaş ve cinsteki sağlıklı kontrole göre hesaplanan Z-skoru olarak ifade edildi. Z-skoru, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) önerilerine göre (-2)'nin altında ise osteoporoz, (-2) ve (-1) arasında ise osteopeni, (-1)'den büyük ise normal olarak kabul edildi (39, 40).

**10)** Muayene tarihinde araştırmacı tarafından yaklaşık 5 cc kadar alınan açlık venöz kan örneği laboratuvar incelemelerinde kullanıldı;

**a.** Serum Ca, P, ALP, Mg testleri merkez laboratuvarında çalışıldı. Diğer örnekler için ayrılan serum biriktirilerek  $-30^{\circ}C$ 'de bekletildikten sonra tek seferde, vitamin D metabolizmasını değerlendirmek için 25(OH) vitamin D, BH aksı için IGF-1, hipotiroidizmi dışlamak için total T4 (tiroksin) ve tiroid

stimulan hormon (TSH), hiperparatiroidizmi dışlamak için PTH testleri çalışıldı.

**b.** Ca, P, Mg, ALP kolorimetrik yöntemle (Abbott Laboratories)® C-16000 otoanalizörlerle çalışıldı. Serum PTH chemiluminescence immunometrik yöntemle (Immulate 2000 Intact PTH)®, serum total T4 ve TSH CMIA (chechemiluminescent microparticle immunoasay) yöntemiyle (Abbott Laboratories)® Immulate 2000 otoanalizörlerle ölçüldü.

**c.** Somatomedin-C (IGF-1) chemiluminescence immunometrik yöntemle (Immulate 2000 IGF1)®, 25(OH) vitamin D electrochemiluminescence (KOBAS E-411) ® yöntemleriyle çalışıldı.

**d.** Ölçülen laboratuvar sonuçlarının normal referans aralıkları ekler bölümünde belirtildi.

**11)** Tüm bu verilerin büyüme ve kemik mineralizasyonuna etkisi araştırıldı.

**12)** Ayrıca hastaların tanıdan, dört yıl önce ve şimdiki çalışmaya kadar olan izlem süreleri ayrı ayrı hesaplanarak, geçen zamanın büyüme ve kemik mineralizasyonuna etkisi değerlendirildi.

İstatiksel analiz Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı ile birlikte yapıldı. Verilerin istatistiksel analizleri SPSS for Windows ver. 11.0 paket programı kullanılarak elde edildi. Kategorik veriler sıklık ve yüzde (n,%); sürekli değer alan değişken verileri ise ortalama±standart sapma ve ortanca değer olarak sunuldu. Gruplar arasındaki farklılıkların araştırılmasında; kategorik değişkenler için Pearson ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi, sürekli değerler alan değişkenler için bağımsız gruplarda t-testi, tek yönlü varyans analizi, Kruskal-Wallis testi, Mann-Whitney U testi ve eşleştirilmiş örneklemelerde eşleştirilmiş t-testi ve Wilcoxon sıra toplamları testi kullanıldı. Ölçümler arasındaki korelasyon katsayıları Pearson ve Spearman'ın korelasyon analizi ile elde edildi. Z-skor gruplarına göre osteoporoz için risk faktörü olduğu düşünülen değişkenler için tek değişkenli (univariate LRA) lojistik regresyon analizi (forward stepwise) yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde 0.05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda 1997 yılından önce lenfoma ve solid tümör tanısı almış, KT ve RT protokolleri ile iyileşmiş, tedavisi sonlandırılmış olan 66 hasta [47 (%71) erkek, 19 (%29) kız] çalışmaya alındı.

### Genel Özellikler

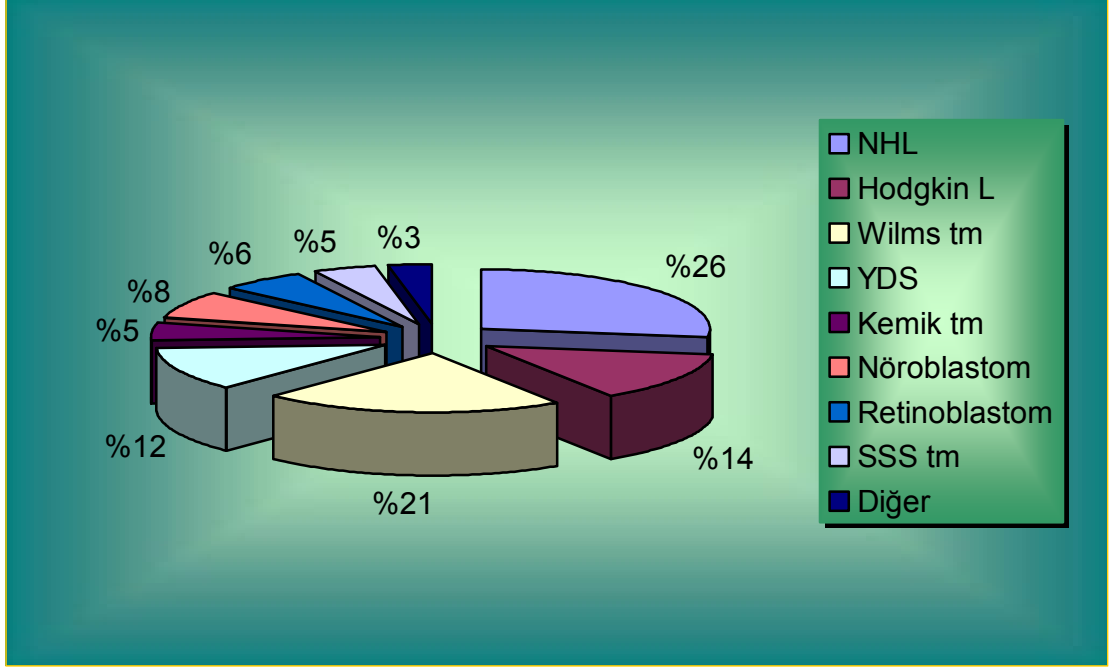
Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması  $6.58 \pm 4.80$  yıl (35 gün-17.75 yıl), çalışma sırasındaki yaş ortalaması  $12.78 \pm 4.17$  yıl (5.10-23.61 yıl) saptandı. Ortalama izlem süresi  $6.55 \pm 1.71$  yıl (5.0-12.05 yıl) idi. İzlem süreleri 2 yıllık aralıklara bölünerek hastaların bu izlem sürelerindeki oranları değerlendirildiğinde; izlem süresi 5-5.99 yıl arasındakiler %39.4; 6-6.99 yıl arasında olanlar %21.2; 7-7.99 yıl arasında olanlar %21.2; 8-8.99 yıl arasında olanlar %12.1; 9-9.99 yıl arasında olanlar %3.0; 10 yıldan uzun olanlar %3.0 oranındaydı.

Kızların tanı yaşı ortalaması  $6.01 \pm 5.05$  yıl, çalışma sırasındaki yaş ortalaması  $12.26 \pm 3.54$  yıl, ortalama izlem süresi  $6.61 \pm 1.76$  yıl; erkeklerin tanı yaşı ortalaması  $6.81 \pm 4.72$  yıl, çalışma sırasındaki yaş ortalaması  $13.0 \pm 4.42$  yıl, ortalama izlem süresi  $6.52 \pm 1.71$  yıl idi. Cinsiyetler arasında tanı yaşı ve izlem süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların tanılara göre dağılımında; 18 (%27.3) hasta NHL, 9 (%13.6) hasta Hodgkin Lenfoma, 14 (%21.2) hasta Wilms tümörü, 8 (%12.1) hasta yumuşak doku sarkomu (5 rabdomyosarkom, 2 fibrosarkom, 1 anjiosarkom), 4 (%6.1) hasta retinoblastom, 5 (%7.6) hasta nöroblastom, 3 (%4.5) hasta kemik tümörü (2 osteosarkom, 1 ewing sarkomu), 3 (%4.5) hasta SSS tümörü (1 optik gliom, 2 medulloblastom), 1 (%1.5) hasta nazofarenks karsinomu, 1 (%1.5) hasta germ hücreli tümör idi (Şekil-1).

Evrelemede; evre 1 ve 2 veya lokal olanlar %42.4 (n=28) evre 3 ve 4 veya yaygın hastalıklı olanlar %57.6 (n=38) oranındaydı (Tablo-1).

Hastaların tümü kemoterapi, %31.8'i (n=21) RT almıştı. Tedavi özellikleri tablo-2'de özetlendi.



**Şekil-1:** Hastaların tanılarına göre dağılımı.

**Tablo-1:** Hastaların genel özellikleri (n=66).

Erkek (n,%)	47 (71)
Kız (n,%)	19 (29)
Yaş [yıl, ort±SD, (sınırlar)]	
Tanı	6.58±4.80 (35 gün-17.75 yıl)
Çalışma	12.78±4.17 (5.10-23.61)
İzlem süresi [yıl, ort±SD, (sınırlar)]	6.55±1.71 (5.0-12.05)
Evre	
1 ve 2 (lokal) (n,%)	28 (42.4)
3 ve 4 (yaygın) (n,%)	38 (57.6)



**Tablo-2:** Hastaların tedavi değerlendirmesi.

<b>Kemoterapi (n,%)</b>	<b>66 (100)</b>
Steroid (n,%)	19 (28.8)
Doz [(mg/m <sup>2</sup> ), ort±SD, (sınırlar)]	
Deksametazon	513.05±159.70 (245-780)
Prednizolon	1900.0±0 (1900-1900)
Metotreksat (n,%)	20 (30.3)
Doz [(gr/m <sup>2</sup> ), ort±SD, (sınırlar)]	35.07±37.49 (20-144)
Siklofosfamid (n,%)	37 (56.1)
Doz [(gr/m <sup>2</sup> ), ort±SD, (sınırlar)]	6.98±5.96 (1.20-22.20)
İfosfamid (n,%)	17 (25.8)
Doz [(gr/m <sup>2</sup> ), ort±SD, (sınırlar)]	14.47±15.0 (6.0-54.0)
Vinka alkaloidi (n,%)	62 (93.9)
Antitümör antibiyotik grubu (n,%)	45 (68.2)
Platin grubu (n,%)	14 (21.2)
Etoposid (n,%)	20 (30.3)
İntratekal tedavi (n,%)	19 (28.8)
<b>Radyoterapi (n,%)</b>	<b>21 (31.8)</b>
Kraniyum/kraniyospinal* (n,%)	7 (33.3)
Boyun/mantle bölgesi (n,%)	7 (33.3)
Diğer alanlar (n,%)	7 (33.3)
Primer bölge RT dozu [(cGy), ort±SD, (sınırlar)]	3561±1367 (1560-5400)

\*Kraniyospinal RT alan 2 hasta mevcuttu.

Hastaların izleminde kırık öyküsü 3 hastada (%4.6) mevcuttu. Bu hastaların tanıları NHL, retinoblastom ve nöroblastom olup; kırıklar tedavisiz izlem süresinin 6. 24. ve 32. aylarında oluşmuştu.

### **Büyüme Parametrelerinin (boy, ağırlık, VKİ) Değerlendirmesi (Tablo-3)**

Hastaların tanı sırasındaki ortalama boyları 115.14±30.51 cm (47-180), boy persentilleri 51.16±33.25 (0.01-99.99), boy SDS'leri (-0.02)±1.41 [(-4.04)-3.95]; ortalama ağırlıkları 23.05±13.04 kg (3.50-62.0), ağırlık persentilleri 41.98±30.67 (0.01-99.77), ağırlık SDS'leri (-0.37)±1.26 [(-4.67)-2.83]; ortalama VKİ 16.20±2.19 (10.61-22.51), VKİ persentili 38.68±34.30 (0.01-99.6), VKİ SDS'leri (-0.55)±1.49 [(-5.13)-(2.64)] olarak saptandı.

Tanı sırasında boy SDS'ye göre kısa boylu olan 4 hasta (%6.1), uzun boylu olan 3 hasta (%4.5), normal olan 59 hasta (%89.4) mevcuttu. VKİ SDS hesaplanabilen 58 hasta mevcuttu. VKİ SDS'ye göre düşük ağırlıklı olan 16 (%27.6) hasta, obez olan 4 (%6.9) hasta, normal olan 38 (%65.5) hasta mevcuttu.

Hastaların çalışma sırasındaki ortalama boyları 148.97±18.56 cm (108-192), boy persentilleri 45.21±31.76 (0.01-99.74), boy SDS'leri (-0.17)±1.21 [(-4.15)-2.78]; ortalama ağırlıkları 41.50±14.27 kg (18.0-79.0), ağırlık persentilleri 42.15±30.74 (0.03-99.81), ağırlık SDS'leri (-0.35)±1.22 [(-3.42)-2.88]; ortalama VKİ 18.18±3.08 (14.13-27.10), VKİ persentili 43.14±33.66 (0.01-98.98), VKİ SDS'leri (-0.35)±1.34 [(-4.60)-(2.32)] olarak saptandı.

Çalışma sırasında boy SDS'ye göre kısa boylu olan 3 hasta (%4.5), uzun boylu olan 4 hasta (%6.1), normal olan 59 hasta (%89.4) mevcuttu. VKİ SDS'ye göre düşük ağırlıklı olan 11 (%16.7) hasta, obez olan 4 (%6.1) hasta, normal olan 51 (%77.3) hasta mevcuttu.

Cinsiyetlere göre yapılan değerlendirmede;

Tanı sırasında;

Kızların ortalama boyları 108.26±29.97 cm (68-168), boy persentilleri 48.26±35.80 (0.09-97.26), boy SDS'leri (-0.22)±1.36 [(-3.12)-1.92]; ortalama ağırlıkları 19.89±10.41 kg (6.0-44.0), ağırlık persentilleri 40.02±32.55 (0.01-97.67), ağırlık SDS'leri (-0.58)±1.54 [(-4.67)-1.99]; ortalama VKİ 16.15±2.27

(12.98-20.76), VKİ persentili 33.60±34.74 (0.12-99.60), VKİ SDS'leri (-0.67)±1.47 [-(3.03)-(2.64)] olarak saptandı.

Kızlarda boy SDS'ye göre kısa boylu olan 2 hasta (%3.0), normal olan 64 hasta (%97.0) mevcuttu. VKİ SDS'ye göre düşük ağırlıklı olan 5 (%75.8) hasta, obez olan hasta sayısı 1 (%1.5), normal olan 60 (%90.1) hasta mevcuttu.

Erkeklerin ortalama boyları 118.04±30.57 cm (47-180), boy persentilleri 52.38±32.42 (0.01-99.99), boy SDS'leri 0.06±1.43[(-4.04)-3.95]; ortalama ağırlıkları 24.38±13.88 kg (3.50-62.0), ağırlık persentilleri 42.81±30.15 (0.04-99.77), ağırlık SDS'leri (-0.28)±1.13 [(-3.37)-2.83]; ortalama VKİ 16.22±2.17 (10.61-22.51), VKİ persentili 40.46±34.38 (0.01-98.81), VKİ SDS'leri (-0.51)±1.52 [-(5.13)-(2.26)] olarak saptandı.

Erkeklerde boy SDS'ye göre kısa boylu olan 2 hasta (%3.0), uzun boylu olan 3 hasta (%4.5), normal olan 61 hasta (%92.5) mevcuttu. VKİ SDS'ye göre düşük ağırlıklı olan 11 (%16.7) hasta, obez olan 3 (%4.5) hasta, normal olan sayısı 52 (%78.8) hasta mevcuttu.

Çalışma sırasında;

Kızların ortalama boyları 144.92±16.70 cm (116-174), boy persentilleri 42.09±31.32 (0.01-98.46), boy SDS'leri (-0.38)±1.35 [(-4.15)-2.15]; ortalama ağırlıkları 38.68±13.25 kg (23.0-69.0), ağırlık persentilleri 40.82±31.45 (0.05-87.08), ağırlık SDS'leri (-0.49)±1.32 [(-3.31)-1.12]; ortalama VKİ 17.93±3.12 (14.13-26.29), VKİ persentili 43.95±32.58 (0.51-88.30), VKİ SDS'leri (-0.28)±1.16 [-(2.56)-(1.19)] olarak saptandı.

Kızlarda boy SDS'ye göre kısa boylu olan 1 hasta (%1.5), uzun boylu olan 1 hasta (%1.5), normal olan 64 hasta (%97.0) mevcuttu. VKİ SDS'ye göre düşük ağırlıklı olan 3 (%4.5) hasta, normal olan 63 (%95.5) hasta mevcuttu, obez olan hasta yoktu.

Erkeklerin ortalama boyları 150.65±19.20 cm (108-192), boy persentilleri 46.46±32.18 (0.78-99.74), boy SDS'leri (-0.08)±1.15 [(-2.42)-2.78]; ortalama ağırlıkları 42.67±14.65 kg (18-79), ağırlık persentilleri 42.69±30.77 (0.03-99.81), ağırlık SDS'leri (-0.29)±1.19 [(-3.42)-2.88];

ortalama VKİ  $18.28 \pm 3.09$  (14.31-27.10), VKİ persentili  $42.81 \pm 34.43$  (0.01-98.98), VKİ SDS'leri  $(-0.38) \pm 1.42$  [-(4.60)-(2.32)] olarak saptandı.

Erkeklerde boy SDS'ye göre kısa boylu olan 2 hasta (%3.0), uzun boylu olan 3 hasta (%4.5), normal olan 61 hasta (%92.5) mevcuttu. VKİ SDS'ye göre düşük ağırlıklı olan 8 (%12.1) hasta, obez olan sayısı 4 (%6.1) hasta, normal olan 54 (%81.8) hasta mevcuttu.

Tanı ve çalışma döneminde cinsiyetler arasında vücut ölçümlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Kemoterapi ve radyoterapinin boya etkisi boy SDS'ye göre değerlendirildi: Boy SDS ortalaması, RT alan hastaların  $(-0.55) \pm 1.29$  [(-4.15)-1.0], RT almayan hastaların  $0.0035 \pm 1.15$  [(-2.17)-2.78] idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. RT alan hastaların 2'si (%9.5) kısa boylu, 19'u (%90.5) normal veya uzun boylu idi. RT almayan hastaların 1'i (%2.2) kısa boylu, 44'ü (%97.8) normal veya uzun boylu idi. RT alan ve almayan hastalar arasında boy SDS'ye göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

RT bölgelerinden kraniyum/kraniyospinal RT alan hastalardan 2'si (%28.6) kısa, 5'i (%71.4) normal veya uzun; boyun/mantle bölgesine RT alanların 7'si (%100) normal veya uzun; diğer bölgelere RT alan hastaların 7'si (%100) normal veya uzundu.

KT ajanlarından steroid tedavisi alan hastalardan 2'si (%10.5) kısa, 17'si (%89.5) normal veya uzun; almayan hastalardan 1'i (%2.1) kısa, 46'sı (%97.9) normal veya uzundu. Gruplar arasında boy SDS'ye göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Diğer tüm kemoterapi ajanları alan ve almayan hastalar boy SDS'ye göre ayrı ayrı karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Kemoterapi ve radyoterapinin VKİ'ye etkisi SDS'ye göre değerlendirildi: VKİ SDS ortalaması RT alan hastaların  $(-0.55) \pm 1.29$  [(-4.15)-1.0], RT almayan hastaların  $0.0035 \pm 1.15$  [(-2.17)-2.78] idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. RT alan hastaların 6'sı (%) düşük ağırlıklı, 15'i (%) normal idi. RT almayan hastaların 5'i (%) düşük

ağırlıklı, 36'sı (%) normal, 4'ü obez (%) idi. RT alan ve almayan hastalar arasında VKİ SDS'ye göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

RT bölgelerinden kraniyum/kraniyospinal RT alan hastalardan 7'si (%100) normal; boyun/mantle bölgesine RT alanların 4'ü (%57.1) düşük ağırlıklı, 3'ü (%42.9) normal; diğer bölgelere RT alan hastaların 2'si (%28.6) düşük ağırlıklı, 5'i (%71.4) normal idi.

KT ajanlarından steroid tedavisi alan hastalardan 3'ü (%15.8) düşük ağırlıklı, 15'i (%78.9) normal, 1'i (%5.3) obez; almayan hastalardan 8'i (%17.0) düşük ağırlıklı, 36'sı (%76.6) normal, 3'ü (%6.4) obez idi. Gruplar arasında VKİ SDS'ye göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların tanı sırasında %16.9'u pubertede iken, %83.1'i pubertede değildi. Çalışma sırasında %48.5'i pubertede iken, %51.5'i pubertede değildi. Cinsiyetlere göre puberte dağılımı; tanı sırasında kızların %14.3'ü pubertede iken, %85.7'si pubertede değildi; erkeklerin %18'i pubertede iken, %82'si pubertede değildi. Çalışma sırasında kızların %52.6'sı pubertede iken, %47.4'ü pubertede değildi; erkeklerin %46.8'i pubertede iken %53.2'si pubertede değildi. Tanı ve çalışma sırasında cinsiyetler arasında pubertede olup olmamaya göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

### **Laboratuvar Sonuçları**

Tüm hastaların Ca değeri normal aralıklar arasındaydı. Ortalama Ca değeri  $9.67 \pm 0.44$  mg/dl (8.8-10.6) idi.

P değeri 4 hastada yüksek (%6.1), 2 hastada düşük (%3), 60 hastada normal (%90.9) saptandı. Ortalama P değeri  $4.43 \pm 0.81$  mg/dl (2.5-6.0) idi.

ALP değeri 5 hastada düşük (%7.6), 61 hastada normal (%92.4) saptandı. Ortalama ALP değeri  $199.84 \pm 81.39$  UI/L (50-377) idi.

Mg değeri 9 hastada yüksek (%13.6), 57 hastada normal (%86.4) saptandı. Ortalama Mg değeri  $2.21 \pm 0.19$  mg/dl (1.7-2.6) idi.

TSH değeri 2 hastada düşük (%3), 64 hastada normal (%97) saptandı. Ortalama TSH değeri  $2.15 \pm 1.05$   $\mu$ IU/mL (0.5-5.9) idi.

TT4 değeri tüm hastalarda normal saptandı. Ortalama TT4 değeri  $7.29 \pm 1.37$  µg/dL (0.5-5.9) idi.

PTH değeri 11 hastada yüksek (%16.7), 55 hastada normal (%83.3) saptandı. Ortalama PTH değeri  $44.75 \pm 24.07$  pg/mL (13.3-145) idi.

IGF-1 değeri 18 hastada düşük (%27.3), 48 hastada normal (%72.7) saptandı. Ortalama IGF-1 değeri  $171.7 \pm 87.77$  ng/mL (39.6-384) idi.

25-OH-Vitamin D değeri 5 hastada yüksek (%7.6), 61 hastada normal (%92.4) saptandı. Ortalama 25-OH-Vitamin D değeri  $31.1 \pm 14.63$  ng/mL (4-100) idi.

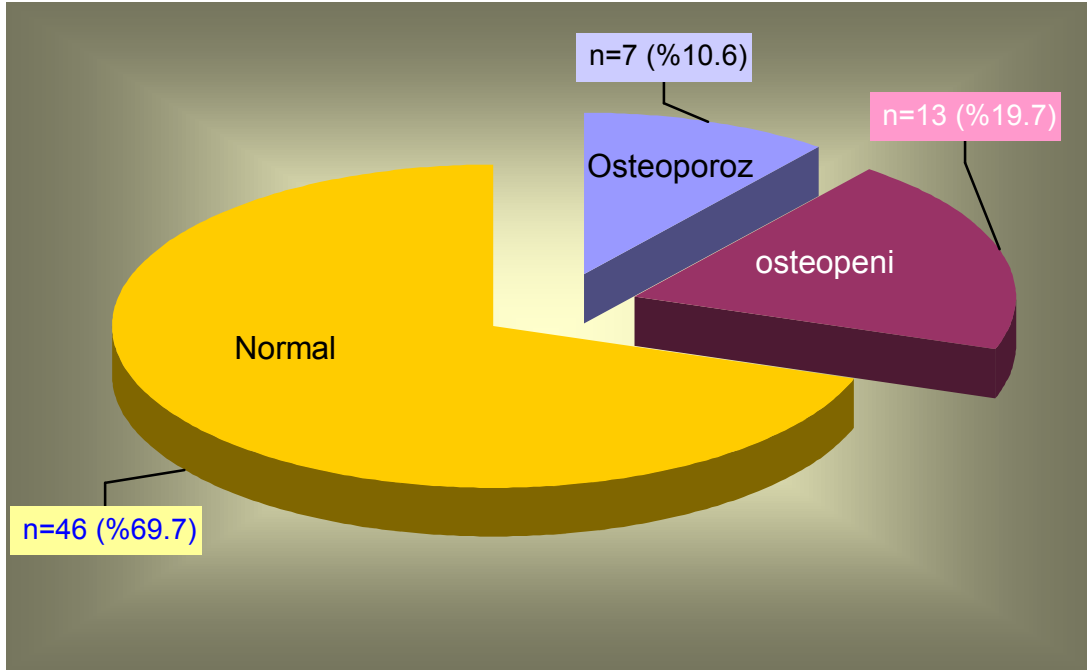
Kemik yaşı; 7 hastada takvim yaşından geri (%10.6), 59 hastada takvim yaşı ile uyumluydu (%89.4).

### **Kemik Mineral Yoğunluğu Sonuçları**

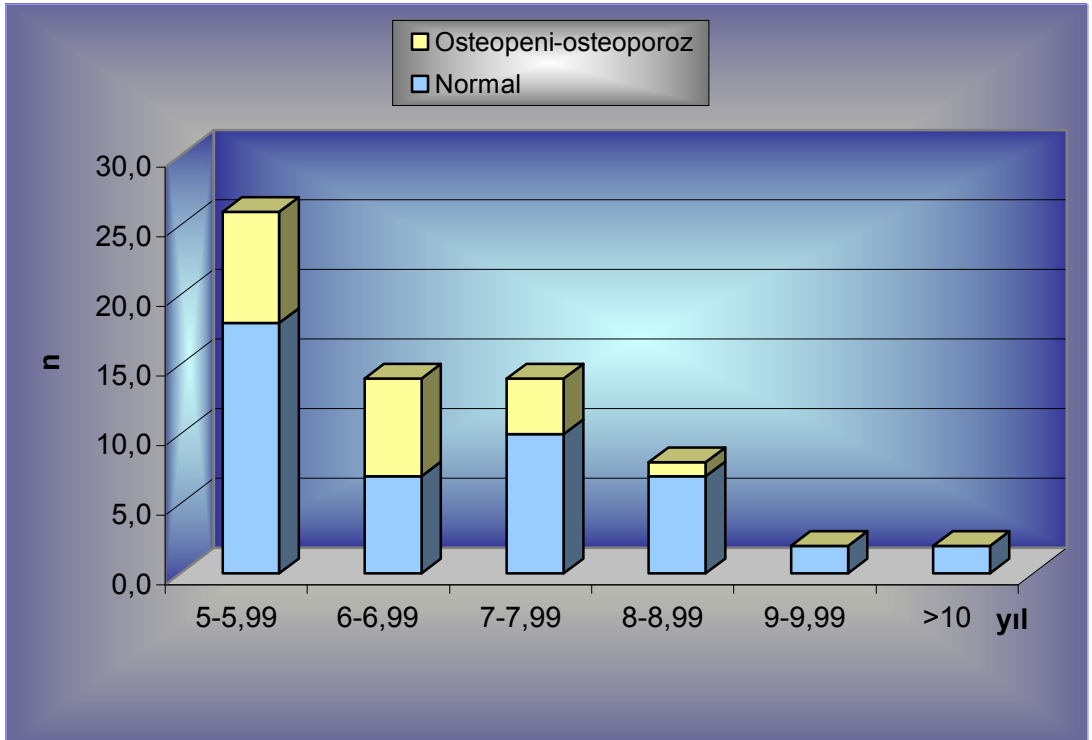
Hastaların kemik mineral yoğunlukları dexa ile değerlendirildi. DEXA z-skoru ortalaması  $(-0.48) \pm 1.25$  [(-3.30)-3.40], KMY (g/cm<sup>2</sup>) ortalaması  $0.718 \pm 0.160$  (0.38-1.04) olarak saptandı.

Z-skoru <(-2) olan (osteoporoz) 7 hasta (%10.6); (-2)-(-1) arasında olan (osteopeni) 13 hasta (%19.7), >(-1) olan (normal) 46 hasta (%69.7) mevcuttu (Şekil-2).

İzlem süreleri 2 yıllık aralıklara bölünerek kemik mineral yoğunluğu düşük olan hastaların izlem sürelerindeki oranları değerlendirildiğinde; izlem süresi 5.0-5.99 yıl arasındakilerde 5 osteopeni, 3 osteoporoz; 6-6.99 yıl arasında olanlarda 6 osteopeni, 1 osteoporoz; 7-7.99 yıl arasında olanlarda 1 osteopeni, 3 osteoporoz; 8-8.99 yıl arasında olanlarda 1 osteopeni mevcuttu. İzlem süresi 9 yıldan fazla olanlarda osteopeni ve osteoporoz saptanmadı (Şekil-3).



**Şekil-2:** DEXA z skoru sonuçları.



**Şekil-3:** Kemik mineral yoğunluğunun izlem sürelerine göre dağılımı.

Tanı gruplarında kemik mineral yoğunlukları;

NHL grubunda DEXA z-skoru ortalaması  $(-0.51) \pm 1.31$   $[(-2.90)-2.50]$ , KMY ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) ortalaması  $0.717 \pm 0.158$  (0.38-1.01) idi; osteoporozu olan 1 hasta (%5.6), osteopenisi olan 6 hasta (%33.3), normal olan 11 hasta (%61.1) mevcuttu.

Hodgkin lenfoma grubunda DEXA z-skoru ortalaması  $(-0.52) \pm 0.64$   $[(-1.50)-0.70]$ , KMY ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) ortalaması  $0.841 \pm 0.141$  (0.64-1.03) idi; osteoporozu olan hasta yoktu, osteopenisi olan 1 hasta (%11.1), normal olan 8 hasta (%88.9) mevcuttu.

Wilms tümörü grubunda DEXA z-skoru ortalaması  $(-0.33) \pm 1.17$   $[(-2.30)-2.0]$ , KMY ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) ortalaması  $0.618 \pm 0.136$  (0.45-0.96) idi; osteoporozu olan 2 hasta (%14.3), osteopenisi olan 1 hasta (%7.1), normal olan 11 hasta (%78.6) mevcuttu.

Yumuşak doku sarkomu grubunda DEXA z-skoru ortalaması  $(-0.30) \pm 1.56$   $[(-3.30)-2.0]$ , KMY ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) ortalaması  $0.760 \pm 0.198$  (0.55-1.04) idi; osteoporoz olan 1 hasta (%12.5), osteopenisi olan 1 hasta (%12.5), normal olan 6 hasta (%75.0) mevcuttu.

Kemik tümörleri grubunda DEXA z-skoru ortalaması  $(-1.33) \pm 0.28$   $[(-1.50)-(-1.0)]$ , KMY ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) ortalaması  $0.884 \pm 0.071$  (0.80-0.93) idi; osteoporozu olan hasta yoktu, osteopenisi olan 2 hasta (%66.7), normal olan 1 hasta (%33.3) mevcuttu.

Diğer tümörler grubunda DEXA z-skoru ortalaması  $(-0.49) \pm 1.54$   $[(-2.50)-3.40]$ , KMY ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) ortalaması  $0.682 \pm 0.116$  (0.48-0.88) idi; osteoporozu olan 3 hasta (%21.4), osteopenisi olan 2 hasta (%14.3), normal olan 9 hasta (%64.3) mevcuttu.

Cinsiyetlere göre kemik mineral yoğunlukları;

Kızlarda DEXA z-skoru ortalaması  $(-0.12) \pm 1.45$   $[(-2.30)-3.40]$ , KMY ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) ortalaması  $0.761 \pm 0.163$  (0.45-1.02); osteoporozu olan 2 hasta (%10.5), osteopenisi olan 3 hasta (%15.8); normal olan 14 hasta (%73.7) mevcuttu.

Erkeklerde DEXA z-skoru ortalaması  $(-0.63) \pm 1.14$   $[(-3.30)-2.50]$ , KMY ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) ortalaması  $0.701 \pm 0.158$  (0.38-1.04) idi; osteoporozu olan 5 hasta



(%10.6), osteopenisi olan 10 hasta (%21.3), normal olan 32 hasta (%68.1) mevcuttu. Cinsiyetler arasında kemik mineral yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Pubertede olup olmamaya göre kemik mineral yoğunlukları;

Pubertede olmayanlarda; DEXA z-skoru ortalaması (-0.08)±1.33 [(-2.90)-3.40], KMY (g/cm<sup>2</sup>) ortalaması 0.614±0.114 (0.38-0.88) idi; osteoporozu olan 3 hasta (%8.8), osteopenisi olan 4 hasta (%11.8), normal olan 27 hasta (%79.4) mevcuttu.

Pubertede olanlarda DEXA z-skoru ortalaması (-0.90)±1.02 [(-3.30)-0.70], KMY (g/cm<sup>2</sup>) ortalaması 0.829±0.125 (0.57-1.04) idi; osteoporozu olan 4 hasta (%12.5), osteopenisi olan 9 hasta (%28.1), normal olan 19 hasta (%59.4) mevcuttu. Pubertede olanlar ve olmayanların dexa z skoru ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.007) ancak z skoru osteopeni, osteoporoz ve normal olarak gruplandırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Evrelere göre kemik mineral yoğunlukları;

Erken evrelerde (evre 1-2, lokal); osteoporozu olan 1 hasta (%3.7), osteopenisi olan 5 hasta (%18.5), normal olan 21 hasta (%77.8); İleri evrelerde (evre 3-4, yaygın); osteoporozu olan 6 hasta (%15.4), osteopenisi olan 8 hasta (%20.5), normal olan 25 hasta (%64.1) mevcuttu. Evreler arasında kemik mineral yoğunluğuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Radyoterapi alıp almamaya göre kemik mineral yoğunlukları;

RT alanlarda; osteoporozu olan 5 hasta (%23.8), osteopenisi olan 4 hasta (%19.0), normal olan 12 hasta (%57.1); RT almayanlarda; osteoporozu olan 2 hasta (%4.4), osteopenisi olan 9 hasta (%20.0), normal olan 34 hasta (%75.6) mevcuttu. RT alan ve almayan hastalar arasında kemik mineral yoğunluğunun normal ve osteoporoz olması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.028). Kemik mineral yoğunluğu normal olanlarla osteopenik olanlar açısından ve osteopenik olanlar ile osteoporoz olanlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca dexa z skoru ortalaması RT alan hastalarda (-1.1)±1.12 [(-3.3)-0.7], RT almayan

hastalarda  $(-0.19) \pm 1.21$   $[(-2.1)-3.4]$  saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p=0.013$ ).

RT bölgesi olarak kraniyum/kraniyospinal RT alanların 3'ünde (%42.9) osteoporoz, 1'inde osteopeni (14.3), 3'ünde (%42.9) normaldi. Boyun/mantle bölgesine RT alanların 1'ünde (%14.3) osteoporoz, 1'inde osteopeni (%14.3), 5'inde (%71.4) normaldi. Diğer bölgelere RT alanların 1'ünde (%14.3) osteoporoz, 2'sinde osteopeni (%28.6), 4'ünde (%57.1) normaldi. RT bölgelerine göre kemik mineral yoğunlukları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Ortalama RT dozu osteoporozu olanlarda  $3740 \pm 1752$  cGy (1560-5400), osteopenisi olanlarda  $4480 \pm 1360$  cGy (2520-5400), kemik mineral yoğunluğu normal olanlarda  $3181 \pm 1140$  cGy (2100-5400) idi. RT dozları ile kemik mineral yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Kemoterapi ajanlarının sınıflandırmalarına göre kemik mineral yoğunlukları değerlendirildiğinde;

Intratekal tedavi uygulananlardan osteoporozu olan 1 hasta (%5.3), osteopenisi olan 6 hasta (%31.6), normal olan 12 hasta (%63.2); intratekal tedavi uygulanmayanlarda osteoporozu olan 6 hasta (%12.3), osteopenisi olan 7 hasta (%14.9), normal olan 34 hasta (%72.3) mevcuttu. Intratekal tedavi alan ve almayan hastalar arasında kemik mineral yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Steroid tedavisi alan hastalarda osteoporozu olan 2 hasta (%10.5), osteopenisi olan 6 hasta (%31.6), normal olan 11 hasta (%57.9); almayan hastalarda osteoporozu olan 5 hasta (%10.6), osteopenisi olan 7 hasta (%14.9), normal olan 35 hasta (%74.5) mevcuttu. Steroid tedavisi alan ve almayan hastalar arasında kemik mineral yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Vinka alkaloidi alan hastalarda osteoporozu olan 6 hasta (%9.7), osteopenisi olan 12 hasta (%19.4), normal olan 44 hasta (%71.0); almayan hastalarda osteoporozu olan 1 hasta (%25.0), osteopenisi olan 1 hasta (%25.0), normal olan 2 hasta (%50.0) mevcuttu. Vinka alkaloidi alan ve

almayan hastalar arasında kemik mineral yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Metotreksat alan hastalarda osteoporozu olan 1 hasta (%5.0), osteopenisi olan 7 hasta (%35.0), normal olan 12 hasta (%60.0); almayan hastalarda osteoporozu olan 6 hasta (%13.0), osteopenisi olan 6 hasta (%13.0), normal olan 34 hasta (%73.9) mevcuttu. Metotrexat alan ve almayan hastalar arasında kemik mineral yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Siklofosfamid alan hastalarda osteoporozu olan 3 hasta (%8.1), osteopenisi olan 9 hasta (%24.3), normal olan 25 hasta (%67.6); almayan hastalarda osteoporozu olan 4 hasta (%13.8), osteopenisi olan 4 hasta (%13.8), normal olan 21 hasta (%72.4) mevcuttu. Siklofosfamid alan ve almayan hastalar arasında kemik mineral yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

İfosfamid alan hastalarda osteoporozu olan 1 hasta (%5.9), osteopenisi olan 7 hasta (%41.2), normal olan 9 hasta (%52.9); almayan hastalarda osteoporozu olan 6 hasta (%12.2), osteopenisi olan 6 hasta (%12.2), normal olan 37 hasta (%75.5) mevcuttu. İfosfamid alan ve almayan hastalar arasında kemik mineral yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Antitümör antibiyotik grubu ilaçlardan alan hastalarda osteoporozu olan 5 hasta (%11.1), osteopenisi olan 10 hasta (%22.2), normal olan 30 hasta (%66.7); almayan hastalarda osteoporozu olan 2 hasta (%9.5), osteopenisi olan 3 hasta (%14.3), normal olan 16 hasta (%76.2) mevcuttu. Antitümör antibiyotik grubu alan ve almayan hastalar arasında kemik mineral yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Platin grubu ilaçlardan alan hastalarda osteoporozu olan 2 hasta (%14.3), osteopenisi olan 4 hasta (%28.6), normal olan 8 hasta (%57.1); almayan hastalarda osteoporozu olan 5 hasta (%9.6), osteopenisi olan 9 hasta (%17.3), normal olan 38 hasta (%73.1) mevcuttu. Platin grubu alan ve almayan hastalar arasında kemik mineral yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Etoposid alan hastalarda osteoporozu olan 2 hasta (%10.0), osteopenisi olan 6 hasta (%30.0), normal olan 12 hasta (%60.0); almayan hastalarda osteoporozu olan 5 hasta (%10.9), osteopenisi olan 7 hasta (%15.2), normal olan 34 hasta (%73.9) mevcuttu. Etoposid (Etoposid) grubundan ilaç alan ve almayan hastalar arasında kemik mineral yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Metotreksat, ifosfamid, siklofosfamid, prednisolon ve deksametazon alan hastalar ilaç dozlarına (mg-gr/m<sup>2</sup>) göre de değerlendirildi. Uygulanan ilaç dozu ile kemik mineral yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Kemik yaşı geri olanlarda 4 (%57.1) normal, 3 (%42.9) osteopeni; kemik yaşı normal olanlarda 42 (%71.2) normal, 7 (%11.9) osteoporoz, 10 (%17.0) osteopeni mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların tedavisiz dönemdeki izlemlerinde kırık öyküsü olan üç hastadan yalnızca retinoblastomlu bir hastada osteopeni mevcuttu. Diğer iki hastanın dexta sonucu normaldi.

Kemik mineral yoğunluğu ile diğer parametrelerin korelasyonu değerlendirildiğinde;

İzlem süresi ile kemik mineral yoğunluğu z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu.

Kemik mineral yoğunluğu z skoru ile boy SDS arasında anlamlı korelasyon saptandı (korelasyon katsayısı (R)=0.253, p=0.041).

Kemik mineral yoğunluğu z skoru ile VKİ SDS arasında anlamlı korelasyon saptandı (korelasyon katsayısı (R)=0.322, p=0.008).

### **Biyokimyasal Parametrelerle Kemik Mineral Yoğunluğu İlişkisi**

IGF-1 değeri normal olan hastaların 37'sinde (%77.1) dexta z skoru normal, 9'unda (%18.8) osteopeni, 2'sinde (%4.2) osteoporoz mevcuttu.

IGF-1 değeri düşük olan hastaların 9'unda (%50.0) dexta z skoru normal, 4'ünde (%22.2) osteopeni, 5'inde (%27.8) osteoporoz mevcuttu.

Gruplar arasında Dexa z skoru normal ile osteoporoz olmasına göre istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p=0.015$ ).

PTH değeri normal olan hastaların 38'inde (%69.1) dexa z skoru normal, 11'inde (%20.0) osteopeni, 6'sında (%10.9) osteoporoz mevcuttu.

PTH değeri yüksek olan hastaların 8'inde (%72.7) dexa z skoru normal, 2'sinde (%18.2) osteopeni, 1'inde (%9.1) osteoporoz mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı

25-OH-vitamin D değeri normal olan hastaların 45'inde (%73.8) dexa z skoru normal, 10'unda (%16.4) osteopeni, 6'sında (%9.8) osteoporoz mevcuttu.

25-OH-vitamin D değeri yüksek olan hastaların 1'inde (%20.0) dexa z skoru normal, 3'ünde (%60.0) osteopeni, 1'inde (%20.0) osteoporoz mevcuttu. Gruplar arasında Dexa z skoru normal ile osteopeni olmasına göre istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p=0.043$ ).

### **Üç Ayrı Dönemde Yapılan Değerlendirmelerin Karşılaştırılması [(tanı, 2005 ve 2009 yılı) (Tablo-3)]**

Hastaların dört yıl önceki değerlendirmelerinde (2005 yılı) ortalama yaş  $6.55\pm 4.77$  yıl, ortalama izlem süresi  $2.62\pm 1.44$  yıl (1.0 -7.2) idi.

Hastaların 2005 yılındaki ortalama boyları  $131.16\pm 24.69$  cm (80-186), boy persentilleri  $44.98\pm 32.23$  (0.01-98.34), boy SDS'leri  $(-0.22)\pm 1.24$  [(-4.83)-2.13]; ortalama ağırlıkları  $30.82\pm 14.06$  kg (13.50-68.0), ağırlık persentilleri  $48.03\pm 29.51$  (0.06-98.57), ağırlık SDS'leri  $(-0.14)\pm 1.09$  [(-3.23)-2.20]; ortalama VKİ  $17.14\pm 2.45$  (12.01-27.24), VKİ persentili  $52.43\pm 31.84$  (0.01-99.99), VKİ SDS'leri  $(-0.02)\pm 1.39$  [(-4.65)-(4.18)] olarak saptandı.

Hastaların tanı ile 2005 yılı vücut ölçümlerinin karşılaştırılması:

Boy ortalamaları (cm) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.001$ ) (Şekil-4).

Boy persentil ortalamalarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.049$ ) (Şekil-5).

Boy SDS ortalamalarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil-6).

Ağırlık ortalamaları (kg) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.001$ ) (Şekil-7).

Ağırlık persentil ortalamalarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.037$ ) (Şekil-8).

Ağırlık SDS ortalamalarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.049$ ) (Şekil-9).

VKİ ortalamalarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.001$ ) (Şekil-10)

VKİ persentil ortalamalarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.01$ ) (Şekil-11).

VKİ SDS ortalamalarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.039$ ) (Şekil-12).

Hastaların tanı ile 2009 yılı vücut ölçümlerinin karşılaştırılması:

Boy ortalamaları (cm) arasında fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.001$ ) (Şekil-4).

Boy persentil ortalamalarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.043$ ) (Şekil-5).

Boy SDS ortalamalarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil-6).

Ağırlık ortalamaları (kg) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.001$ ) (Şekil-7).

Ağırlık persentil ortalamalarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil-8).

Ağırlık SDS ortalamalarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil-9).

VKİ ortalamalarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.001$ ) (Şekil-10).

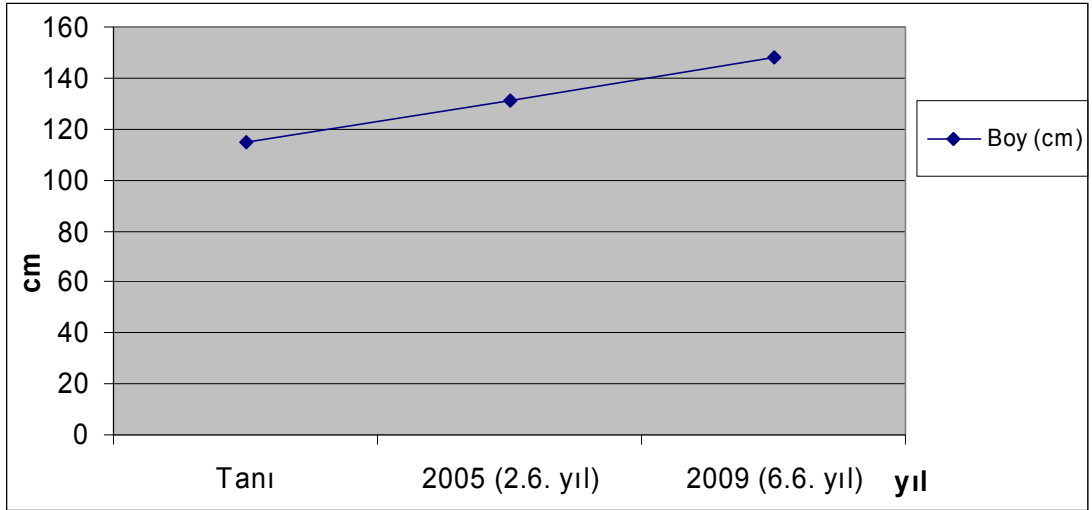
VKİ persentil ortalamalarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil-11).

VKİ SDS ortalamalarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil-12).

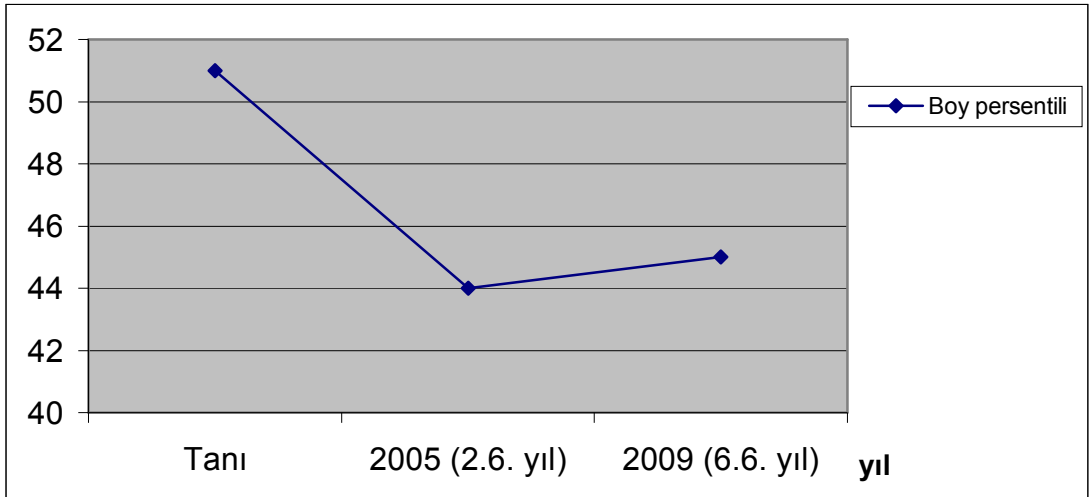
**Tablo-3:** Hastaların boy, ağırlık ve VKİ ortalamaları.

	<b>Tanı dönemi</b>	<b>2005 dönemi</b>	<b>2009 dönemi</b>
	ort±SD (sınırlar)	ort±SD (sınırlar)	ort±SD (sınırlar)
Boy (cm)	115.14±30.51 <sup>a</sup> (47-180)	131.16±24.69 <sup>b</sup> (80-186)	148.97±18.56 <sup>c</sup> (108-192)
Boy persentilleri	51.16±33.25 <sup>d</sup> (0.01-99.99)	44.98±32.23 <sup>e</sup> (0.01-98.34)	45.21±31.76 <sup>f</sup> (0.01-99.74)
Boy SDS	(-0.02)±1.41 [(-4.04)-3.95]	(-0.22)±1.24 [(-4.83)-2.13]	(-0.17)±1.21 [(-4.15)-2.78]
Ağırlık (kg)	23.05±13.04 <sup>g</sup> (3.50-62.0)	30.82±14.06 <sup>h</sup> (13.50-68.0)	41.50±14.27 <sup>i</sup> (18.0-79.0)
Ağırlık persentilleri	41.98±30.67 <sup>j</sup> (0.01-99.77)	48.03±29.51 <sup>k</sup> (0.06-98.57)	42.15±30.74 (0.03-99.81)
Ağırlık SDS	(-0.37)±1.26 <sup>l</sup> [(-4.67)-2.83]	(-0.14)±1.09 <sup>m</sup> [(-3.23)-2.20]	(-0.35)±1.22 [(-3.42)-2.88]
VKİ	16.20±2.19 <sup>n</sup> (10.61-22.51)	17.14±2.45 <sup>o</sup> (12.01-27.24)	18.18±3.08 <sup>p</sup> (14.13-27.10)
VKİ persentilleri	38.68±34.30 <sup>r</sup> (0.01-99.6)	52.43±31.84 <sup>s</sup> (0.01-99.99)	43.14±33.66 (0.01-98.98)
VKİ SDS	(-0.55)±1.49 <sup>t</sup> [(-5.13)-(2.64)]	(-0.02)±1.39 <sup>u</sup> [(-4.65)-(4.18)]	(-0.35)±1.34 [(-4.60)-(2.32)]

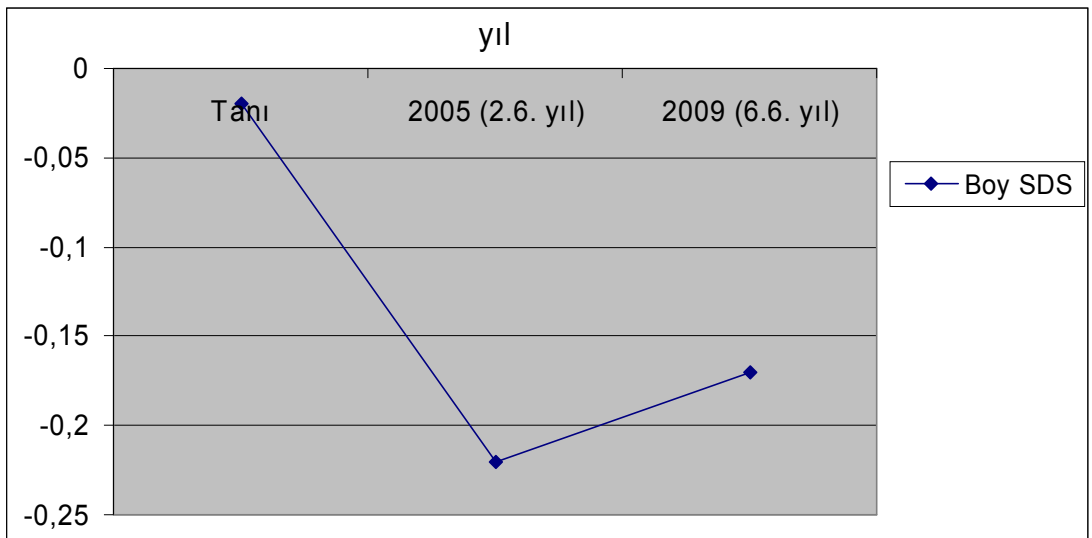
VKİ: Vücut kitle indeksi, SDS: Standart deviasyon skoru,  
İstatistiksel anlamlılık (p<0.05): ab, ac, de, df, gh, gi, jk, Lm, no, np, rs, tu.



**Şekil-4:** Hastaların üç ayrı dönemdeki boy ortalamaları.

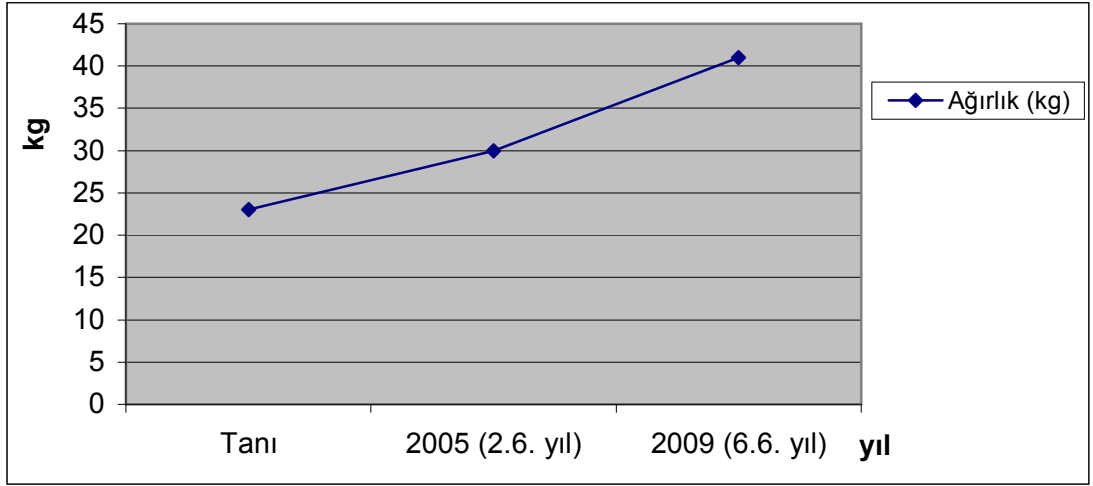


**Şekil-5:** Hastaların üç ayrı dönemdeki boy persentil ortalamaları.

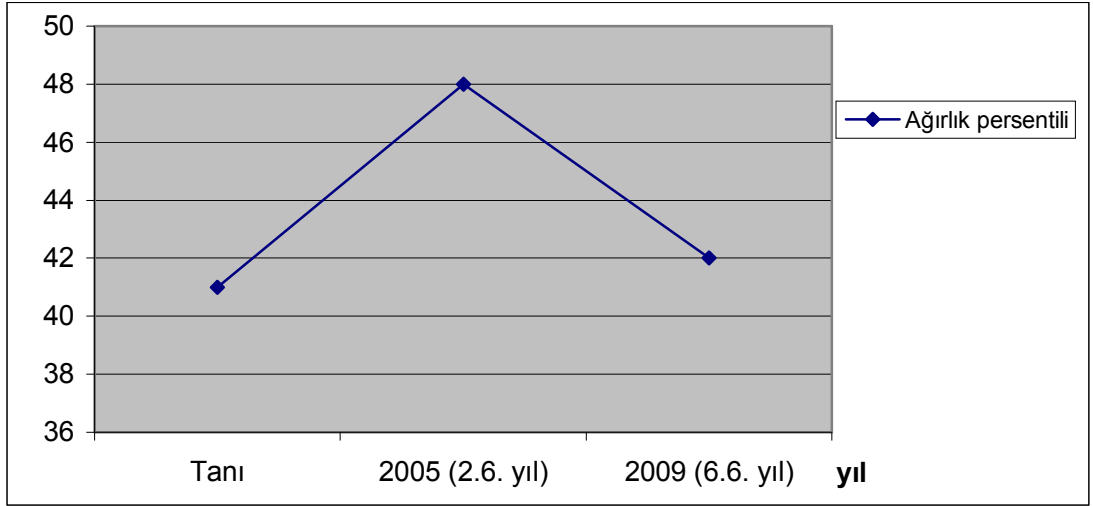


**Şekil-6:** Hastaların üç ayrı dönemdeki boy SDS ortalaması.

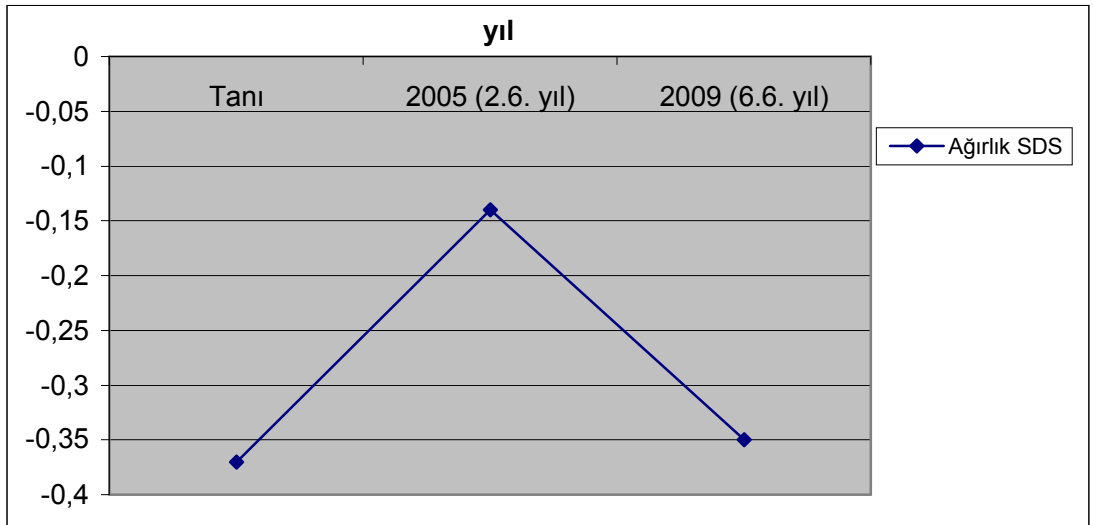




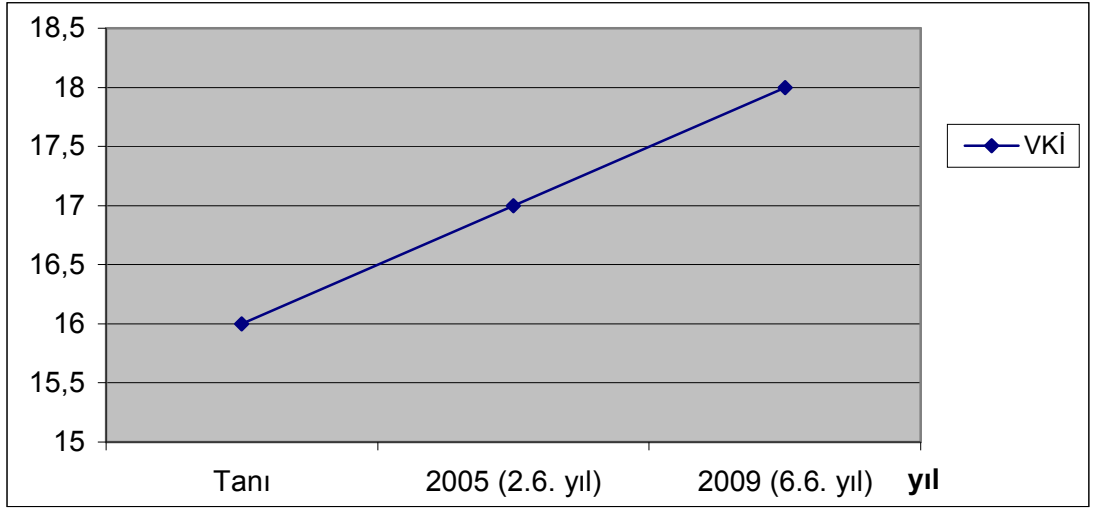
**Şekil-7:** Hastaların üç ayrı dönemdeki ağırlık ortalaması.



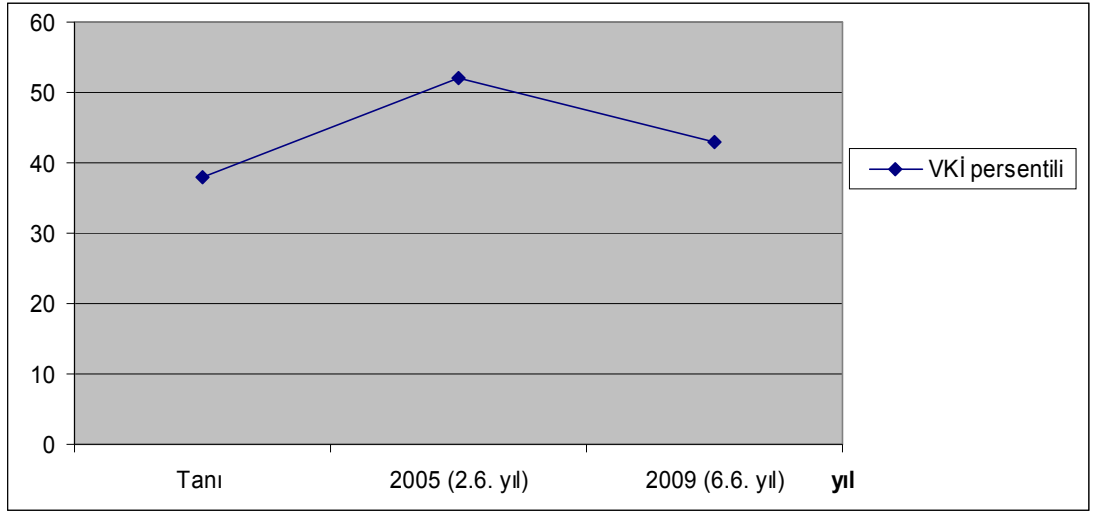
**Şekil-8:** Hastaların üç ayrı dönemdeki ağırlık persentil ortalamaları.



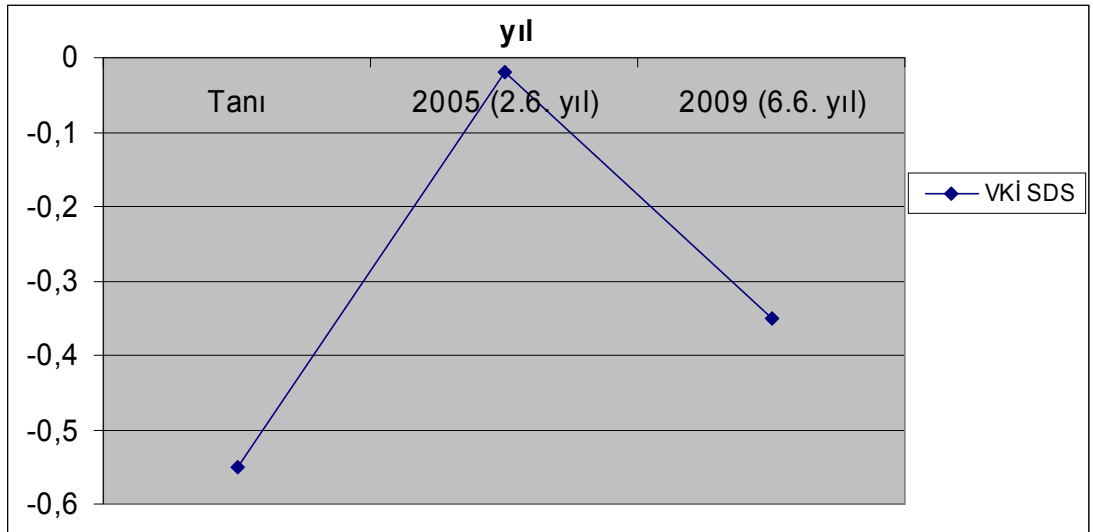
**Şekil-9:** Hastaların üç ayrı dönemdeki ağırlık SDS ortalaması.



**Şekil-10:** Hastaların üç ayrı dönemdeki VKİ ortalamaları.



**Şekil-11:** Hastaların üç ayrı dönemdeki VKİ persentilleri ortalaması.



**Şekil-12:** Hastaların üç ayrı dönemdeki VKİ SDS ortalaması.

2005 yılında;

Boy SDS'ye göre kısa boylu olan 4 hasta (%6.1), uzun boylu olan 1 hasta (%1.5), normal olan 61 hasta (%92.4) mevcuttu.

VKİ SDS'ye göre düşük ağırlıklı olan 9 (%13.6) hasta, obez olan 5 (%7.6) hasta, normal olan sayısı 52 (%78.8) hasta mevcuttu.

Hastaların tanı, 2005 yılı ve 2009 yılı çalışma dönemindeki üç dönem arasında boy SDS'ye göre (kısa, uzun ve normal boylular) ve VKİ SDS'ye göre (düşük ağırlıklı, obez ve normal) yapılan karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-4).

**Tablo-4:** Hastaların boy ve VKİ durumları.

	Tanı dönemi	2005 dönemi	2009 dönemi
	n (%)	n (%)	n (%)
Boy			
kısa	4 (6.1)	4 (6.1)	3 (4.5)
uzun	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (6.1)
normal	59 (89.4)	61 (92.4)	59 (89.4)
VKİ			
düşük ağırlıklı	16 (27.6)	9 (13.6)	11 (16.7)
obez	4 (6.9)	5 (%7.6)	4 (6.1)
normal	38 (65.5)	52 (78.8)	51 (77.3)

VKİ: Vücut kitle indeksi.

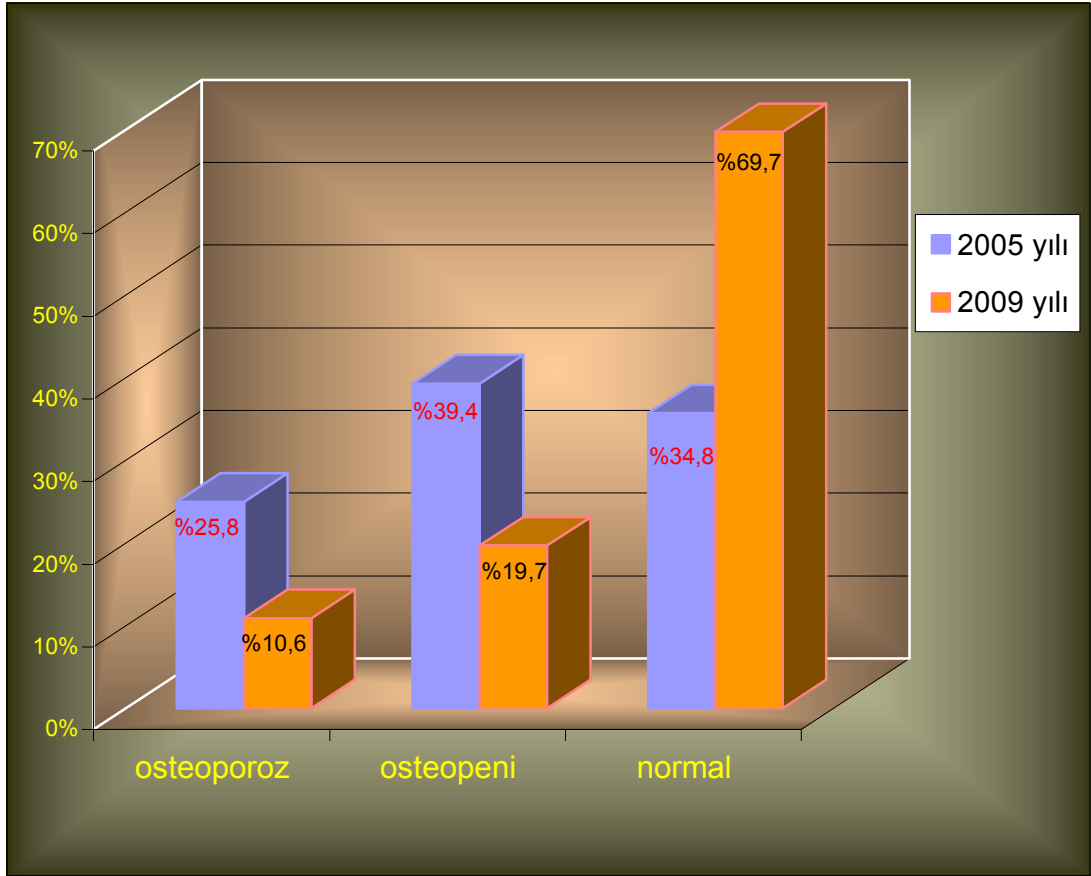
2005 yılında yapılan değerlendirmede osteoporozu olan 17 hasta (%25.8), osteopenisi olan 26 hasta (%39.4), normal olan 23 hasta (%34.8) mevcuttu. 2005 ve 2009 yılı dexa z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p=0.001$ ) (Şekil-13).

2005 yılındaki hastaların kemik mineral yoğunluğundaki değişim 2009 yılındaki değerlendirmeye göre incelendiğinde: 2005 yılında kemik mineral yoğunluğu normal olan 23 hastanın 22'si normal kalmış 1'inde osteopeni gelişmiş; osteopenik olan 26 hastanın, 5'i osteopenik kalmış, 18'i normale dönmüş, 3'ünde osteoporoz gelişmiş; osteoporoz olan 17 hastanın 4'ü

osteoporotik kalmış, 7'si osteopeniye gerilemiş, 6'sı normale dönmüştü (Tablo-5).

2005 ve 2009 yılı dexa z skorlarının tanı gruplarında karşılaştırmasında; NHL, Hodgkin lenfoma, Wilms tümörü grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p değeri sırasıyla 0.038, 0.025, 0.037); yumuşak doku sarkomu, kemik tümörleri ve diğer hastalık gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

2005 ve 2009 yıllarındaki dexa sonuçlarının bazı KT ilaçları ve RT ile ilişkisi tablo-6'da gösterilmiştir.



**şekil-13:** İki ayrı dönemdeki dexa sonuçları.

**Tablo-5:** Hastaların 2005 yılındaki dexta sonuçlarının 2009 yılındaki değışimini (n)

	2009 yılı		
	Normal (n=46)	Osteopeni (n=13)	Osteoporoz (n=7)
2005 yılı Normal (n=23)	22	1	0
Osteopeni (n=26)	18	5	3
Osteoporoz (n=17)	6	7	4

**Tablo-6:** İki ayrı dönemdeki osteopeni ve osteoporozun bazı tedavilerle ilişkisi (n=66).

	2005 dönemi		2009 dönemi	
	Osteopeni	Osteoporoz	Osteopeni	Osteoporoz
Kortikosteroid (n=19)	7	4	6	2
Metotreksat (n=20)	6	6	7	1
İfosfamid (n=17)	6	6	7	1
Radyoterapi (n=21)	7	6	4	5

## Vücut Ölçümlerinde Yüzde Değişimler

Hasta gruplarında; tanı, 2005 ve 2009 yılı dönemlerindeki vücut ölçümleri yüzde değişimler açısından değerlendirildi.

Tanı ile 2005 yılı arasında:

NHL grubunda boy yüzde değişimi  $0.12\pm0.08$ , boy percentil yüzde değişimi  $0.21\pm0.81$ , ağırlık yüzde değişimi  $0.42\pm0.20$ , ağırlık percentili yüzde değişimi  $0.96\pm1.72$ , VKİ yüzde değişimi  $0.12\pm0.14$ , VKİ percentili yüzde değişimi  $11.59\pm26.77$  olarak saptandı.

Hodgkin lenfoma grubunda boy yüzde değişimi  $0.09\pm0.08$ , boy percentil yüzde değişimi  $-0.09\pm0.68$ , ağırlık yüzde değişimi  $0.29\pm0.22$ , ağırlık percentili yüzde değişimi  $0.52\pm2.08$ , VKİ yüzde değişimi  $0.08\pm0.07$ , VKİ percentili yüzde değişimi  $2.45\pm5.80$  olarak saptandı.

Wilms tümörü grubunda boy yüzde değişimi  $0.15\pm0.13$ , boy percentil yüzde değişimi  $-0.18\pm0.29$ , ağırlık yüzde değişimi  $0.36\pm0.23$ , ağırlık percentili yüzde değişimi  $0.66\pm1.55$ , VKİ yüzde değişimi  $0.02\pm0.11$ , VKİ percentili yüzde değişimi  $1.71\pm2.13$  olarak saptandı.

Yumuşak doku sarkomu grubunda boy yüzde değişimi  $0.13\pm0.07$ , boy percentil yüzde değişimi  $-0.07\pm1.0$ , ağırlık yüzde değişimi  $0.33\pm0.19$ , ağırlık percentili yüzde değişimi  $-0.34\pm0.42$ , VKİ yüzde değişimi  $0.02\pm0.10$ , VKİ percentili yüzde değişimi  $4.01\pm12.15$  olarak saptandı.

Kemik tümörleri grubunda boy yüzde değişimi  $0.06\pm0.06$ , boy percentil yüzde değişimi  $0.04\pm0.48$ , ağırlık yüzde değişimi  $0.19\pm0.15$ , ağırlık percentili yüzde değişimi  $1.23\pm2.38$ , VKİ yüzde değişimi  $0.12\pm0.14$ , VKİ percentili yüzde değişimi  $3.17\pm4.84$  olarak saptandı.

Tanı ile 2009 yılı arasında:

NHL grubunda boy yüzde değişimi  $0.30\pm0.14$ , boy percentil yüzde değişimi  $0.40\pm1.44$ , ağırlık yüzde değişimi  $1.02\pm0.34$ , ağırlık percentili yüzde değişimi  $0.45\pm1.01$ , VKİ yüzde değişimi  $0.20\pm0.17$ , VKİ percentili yüzde değişimi  $6.20\pm14.82$  olarak saptandı.

Hodgkin lenfoma grubunda boy yüzde değişimi  $0.19\pm0.15$ , boy percentil yüzde değişimi  $0.23\pm1.09$ , ağırlık yüzde değişimi  $0.63\pm0.45$ , ağırlık

percentili yüzde değişimi  $2.51\pm 8.78$ , VKİ yüzde değişimi  $0.12\pm 0.11$ , VKİ percentili yüzde değişimi  $0.91\pm 3.14$  olarak saptandı.

Wilms tümörü grubunda boy yüzde değişimi  $0.41\pm 0.14$ , boy percentil yüzde değişimi  $2.02\pm 7.84$ , ağırlık yüzde değişimi  $1.12\pm 0.39$ , ağırlık percentili yüzde değişimi  $0.24\pm 0.79$ , VKİ yüzde değişimi  $0.07\pm 0.20$ , VKİ percentili yüzde değişimi  $5.39\pm 14.79$  olarak saptandı.

Yumuşak doku sarkomu grubunda boy yüzde değişimi  $0.36\pm 0.15$ , boy percentil yüzde değişimi  $0.46\pm 1.79$ , ağırlık yüzde değişimi  $1.11\pm 0.45$ , ağırlık percentili yüzde değişimi  $-0.23\pm 0.54$ , VKİ yüzde değişimi  $0.13\pm 0.17$ , VKİ percentili yüzde değişimi  $5.92\pm 16.35$  olarak saptandı.

Kemik tümörleri grubunda boy yüzde değişimi  $0.13\pm 0.93$ , boy percentil yüzde değişimi  $0.98\pm 1.42$ , ağırlık yüzde değişimi  $0.55\pm 0.23$ , ağırlık percentili yüzde değişimi  $2.94\pm 6.10$ , VKİ yüzde değişimi  $0.20\pm 0.13$ , VKİ percentili yüzde değişimi  $1.47\pm 3.80$  olarak saptandı.

Tanı grupları arasında yüzde değişimlerine göre yapılan karşılaştırmada; tanı ile 2005 yılı arasında; boy, boy percentili, ağırlık, VKİ yüzde değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ağırlık percentili, VKİ percentili yüzde değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı olan değişimler tanı grupları arasında karşılaştırıldı. Ağırlık percentili yüzde değişimi; NHL grubu ile Hodgkin lenfoma grubu arasında ( $p=0.017$ ), NHL grubu ile yumuşak doku sarkomu grubu arasında ( $p<0.001$ ), Wilms tümörü grubu ile yumuşak doku sarkomu grubu arasında ( $p=0.002$ ) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı idi. VKİ percentili yüzde değişimi; NHL grubu ile yumuşak doku sarkomu grubu arasında ( $p=0.038$ ), NHL grubu ile diğer tümörler grubu arasında ( $p=0.002$ ), Hodgkin lenfoma grubu ile diğer tümörler grubu arasında ( $p=0.035$ ), Wilms tümörü grubu ile diğer tümörler grubu arasında ( $p=0.015$ ) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı idi.

Tanı ile 2009 yılı arasında; boy percentili, ağırlık percentili, VKİ ve VKİ percentili yüzde değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Boy ve ağırlık yüzde değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı olan değişimler tanı grupları arasında

karşılaştırıldı. Boy yüzde değişimi; NHL grubu ile Wilms tümörü grubu arasında ( $p=0.018$ ), NHL grubu ile diğer tümörler grubu arasında ( $p=0.014$ ), Hodgkin lenfoma grubu ile Wilms tümörü grubu arasında ( $p=0.003$ ), Hodgkin lenfoma grubu ile yumuşak doku sarkomu grubu arasında ( $p=0.027$ ), Hodgkin lenfoma grubu ile diğer tümörler grubu arasında ( $p=0.027$ ), Wilms tümörü grubu ile kemik tümörleri grubu arasında ( $p=0.012$ ) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı idi. Ağırlık yüzde değişimi; NHL grubu ile kemik tümörleri grubu arasında ( $p=0.035$ ), Hodgkin lenfoma grubu ile yumuşak doku sarkomu grubu arasında ( $p=0.036$ ), Hodgkin lenfoma grubu ile diğer tümörler grubu arasında ( $p=0.011$ ), Wilms tümörü grubu ile kemik tümörleri grubu arasında ( $p=0.021$ ) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı idi.

### **Biyokimyasal Parametrelerle Vücut Ölçümleri İlişkisi**

IGF-1 düzeyi normal olan hastaların ortalama boyları  $148.04 \pm 18.09$  cm (108-186), boy persentilleri  $49.27 \pm 30.99$  (1.46-99.74), boy SDS'leri  $(0.01) \pm 1.08$  [(-2.17)-2.78]; ortalama ağırlıkları  $41.45 \pm 14.51$  kg (18.0-79.0), ağırlık persentilleri  $48.14 \pm 29.47$  (3.07-99.81), ağırlık SDS'leri  $(-0.05) \pm 0.99$  [(-1.86)-2.88]; ortalama VKİ  $18.33 \pm 3.07$  (14.31-26.29), VKİ persentili  $48.06 \pm 32.04$  (0.59-98.98), VKİ SDS'leri  $(-0.08) \pm 1.11$  [(-2.52)-(2.32)] olarak saptandı.

IGF-1 düzeyi düşük olan hastaların ortalama boyları  $151.61 \pm 20.16$  cm (125-192), boy persentilleri  $34.36 \pm 32.11$  (0.01-98.38), boy SDS'leri  $(-0.66) \pm 1.42$  [(-4.15)-2.14]; ortalama ağırlıkları  $41.64 \pm 14.01$  kg (23.0-72.0), ağırlık persentilleri  $26.18 \pm 28.99$  (0.03-94.18), ağırlık SDS'leri  $(-1.16) \pm 1.43$  [(-3.42)-1.56]; ortalama VKİ  $17.79 \pm 3.15$  (14.13-27.10), VKİ persentili  $30.02 \pm 35.27$  (0.01-94.84), VKİ SDS'leri  $(-1.06) \pm 1.66$  [(-4.60)-(1.62)] olarak saptandı.

Her iki grup arasında VKİ persentili, VKİ SDS, ağırlık persentili, ağırlık SDS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p$  değeri sırasıyla 0.022, 0.022, 0.005, 0.005)



IGF-1 değeri ile boy (cm), boy persentili, boy SDS, ağırlık, VKİ arasında pozitif korelasyon mevcuttu (p değeri sırasıyla <0.001, =0.019, =0.014, <0.001, =0.031; korelasyon katsayısı (r) sırasıyla 0.575, 0.287, 0.302, 0.532, 0.265).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Çocukluk çağı kanserlerinde sağkalım oranı ve süresi arttıkça tedavinin geç etkileri giderek önem kazanmaktadır. Geç etkiler tedaviden aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Çocuklar büyüme ve gelişme sürecinde oldukları için geç etkilere daha fazla duyarlıdır. Geç yan etkiler; endokrin sisteme ait sorunlar ve metabolik problemler, pulmoner ve kardiyovasküler sorunlar, öğrenme güçlükleri ve psikolojik sorunlar ve ikincil kanser gelişimi olarak sıralanabilir. Endokrin sisteme ait geç yan etkiler daha sık görülmektedir (1-7).

Kanser tedavisi gören çocuklarda kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler, büyüme geriliği, malnutrisyon ve obezite sık rastlanan sorunlardandır. Bu çalışmada da çocukluk çağı kanserlerinden (lenfoma ve solid tümör) kemoterapi ve radyoterapi ile iyileşmiş, remisyonda takip edilmekte olan hastalar kemik mineral yoğunluğu ve büyüme açısından değerlendirildi. Bu çalışmanın özelliği 2005 yılında benzer parametreleri belirlenmiş olan çocukların yeniden 2009 yılında değerlendirilmiş olmasıdır. Böylece tedaviden yeni çıktıkları dönemin ve ortalama 6.5 yıl sonrasının karşılaştırılması sağlanmıştır.

Çalışmamızdaki hasta popülasyonunun dağılımı çocukluk çağı kanserlerinin görülme oranlarına göre farklılık göstermekteydi. Çocukluk çağı kanserlerinin görülme oranları ülkemizde Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) pediatrik kanser kayıt verilerine göre; lösemiler %27.2, lenfomalar %16.7, SSS tümörleri %11.6, sempatik sistem tümörleri %10.6, yumuşak doku sarkomları %7.7, böbrek tümörleri %5.4, malign kemik tümörleri %5.2 oranında görülmektedir (41). Merkezimizin lösemi, lenfoma ve solid tümör dağılımının, yaklaşık 10 yıllık kayıtlar incelendiğinde, bu verilere benzer olduğu görülmektedir (42).

Literatürde, geç etkilerin değerlendirildiği çalışmalar daha çok uzun süreli sağkalımın yüksek olduğu hasta gruplarında yapılmıştır. Geç etkilerin değerlendirilmesinin amaçlandığı çalışmamızda en fazla %40.9 oranıyla

lenfoma varken, bunu Wilms tümörü (%21.2), yumuşak doku sarkomu (%12.1), nöroblastom (%7.6) ve retinoblastom (%6.1) takip etmekteydi. Bu durumun nedenleri; lenfoma sıklığının fazla ve lenfoma ve Wilms tümörlü hastalarda uygun tedaviler ile uzun süreli sağkalımın yüksek oranda yakalanmış olmasıdır. 2004 yılından önce tedavi edilmiş olan hastaların alındığı çalışmamızda beyin tümörlü hastaların az sayıda olduğu görülmektedir. Bu çalışmaya alınma kriteri olarak ilk değerlendirmede KMY bakılmış olması koşulu aranmıştır. Yüksek dereceli glial tümörlerin ve pons gliomlarının sağkalım oranlarının düşük olması ve rastlantısal olarak SSS tümörlerinin azlığı nedeniyle beyin tümörlü hasta sayısı kısıtlı kalmıştır.

Çalışmamızdaki E/K oranı 2.47/1 olarak saptandı. Çocukluk çağı kanserlerindeki cinsiyet oranları tanı gruplarına göre farklılık göstermekle beraber lenfomalar erkeklerde daha sık görülmektedir. Hasta grubumuzda lenfomaların ağırlıklı olması nedeniyle erkek hasta oranımız yüksekti.

Maksimum izlem süresi 12 yıl olan hasta grubumuzun çoğunluğunun izlem süresi 5-6 yıl (ortanca 6.6 yıl) olarak saptandı. 2005 yılında yapılan değerlendirmede ortalama izlem süresi 2.6 yıl idi. Bu dönemde tedavisi yeni bitmiş olan hasta grubunda, erken dönemdeki etkiler daha iyi anlaşılmıştır. Bu iki dönemin karşılaştırılmasının da, zamanla ortaya çıkan değişikliklerin tanımlanması açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda osteoporoz oranı %10.6, osteopeni oranı %19.7 saptandı. Düşük kemik mineral yoğunluğu oranı toplamda yaklaşık %30 idi. Çalışmalarda bu oran olguların tanı, tedavi ve tedaviden sonra geçen süre ile ilişkili olarak değişkenlik göstermektedir. Çocukluk çağı kanserlerinden iyileşmiş ve takip süresi 5-23 yıl olan 97 hastada yapılan bir çalışmada düşük kemik mineral yoğunluğu oranı %45 civarında bildirilmiştir (43). Othman ve ark. (44) Wilms tümörlü 31 hastada osteopeni oranını %26 osteoporoz oranını %16 olarak bildirmiştir. Sala ve ark. (45) tedavisi en az 1 yıl önce sonlandırılmış olan lenfomalı hastalarda osteopeni oranını %45 olarak bildirmiştir. Kaste ve ark. (46) takip süresi ortalama 7.2 yıl olan 99 sarkomlu hastada kantitatif komputere tomografi ile düşük kemik mineral yoğunluğu oranını %26 olarak bildirmiştir. Odame ve ark. (47) izlem süresi ortalama 7.4

yıl olan 25 beyin tümörlü hastada osteopeni oranını %44 olarak bildirmiştir. Holzer ve ark. (37) ortalama takip süresi  $16 \pm 2.2$  yıl olan 48 osteosarkomlu hastada osteopeni oranını %44, osteoporoz oranını %21 olarak bildirmiştir. Ruza ve ark. (48) izlem süresi yaklaşık 5 yıl olan 63 osteosarkom ve Ewing sarkomlu hastada osteopeni ve osteoporoz oranını %43 olarak bildirmiştir. Fakültemiz Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı'nda yapılan çalışmada Can ve ark. (49) ortalama izlem süresi  $4.9 \pm 2.5$  yıl olan 70 ALL'li hastada osteoporoz oranını %44.3, osteopeni oranını %41.4 olarak bildirmiştir. Çalışmalar incelendiğinde düşük KMY oranının %25'den %85'e kadar geniş bir aralıkta değişen oranlarda bildirildiği görülmektedir. Bu nedenle sonuçlar dikkatli değerlendirilmelidir. Çünkü çalışmalarda sonuçlara etkili faktörlerden olan; KMY'nin değerlendirildiği yöntem, tanı grupları, uygulanan tedaviler ve izlem süreleri farklılık göstermektedir. Ayrıca KMY üzerine etkili faktörlerden olan beslenme ve aktivite gibi yaşamsal farklılıklar ve kalıtsal faktörler bu çalışmaların çoğunluğunda ele alınmamıştır. Literatürde kanserli çocuklardaki osteoporoz oranları daha çok lösemili hastalarda araştırılmıştır. Bu hastalarda osteoporoz oranı %21-85 arasında değişmektedir (49-53). Lenfoma ve solid tümörlü hastalarda oranlar %26-65 arasındadır (37, 44-48). Benzer iklim ve sosyoekonomik koşullarda olan lösemili hastalarda Can ve ark. (49) tarafından yapılan çalışmada osteoporoz oranı %44.3, osteopeni oranı %41.4 olarak bildirmiş iken; ilk değerlendirmeleri bu çalışmayla aynı dönemde yapılmış olan lenfoma ve solid tümörlü hastalarımızdaki osteoporoz oranı %25.8, osteopeni oranı %39.4 saptanmıştır. Bu sonuçlar osteopeni ve osteoporozun lenfoma ve solid tümörlü çocuklarda lösemiye göre göreceli olarak daha düşük olduğunu göstermektedir.

Çocukluk çağı kanserlerinden iyileşen hastalarda tedavi sonrası geç yan etkilerden olan öğrenme bozuklukları, yumuşak doku atrofileri, kardiyak ve pulmoner fonksiyonlardaki bozukluklar ve infertilite kalıcı olarak hastayı etkilemekte ve ömür boyu yaşam kalitesini bozmaktadır. Bu nedenle çalışmalarda %80'lere kadar ulaşan oranlarda görülen osteoporoz ve osteopeninin zamanla nasıl seyir gösterdiği merak konusudur. Senil osteoporozun da gündemde olması zamanla ortaya çıkan değişikliklerin

tanımlanmasını önemli kılmaktadır. Çalışmamızın ana amacı ilk değerlendirmede yüksek oranda olan osteopeni ve osteoporozun zaman içinde ne yönde değiştiğini görmektir.

Olgularımızın 2005 yılında yapılan değerlendirmesinde düşük KMY oranı %65.2 idi (osteoporoz %25.8, osteopeni %39.4). 2009 yılı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ( $p=0.001$ ). Bu sonuç hastalarımızın KMY'sinde 4 yıllık sürede yarıdan fazla düzelme olduğunu göstermektedir. Ancak ortalama 6.5 yıllık izlemde düşük KMY oranının %30 civarında devam etmesi hastalardaki etkilerin hafiflediğine ancak uzun yıllar kaybolmadığına işaret etmektedir.

Literatürde, osteoporozun zaman içinde değişimini yansıtan bazı çalışmalar mevcuttur. Henderson ve ark.'nın (54) 37 hastayı (24 ALL, 8 solid tümör, 5 lenfoma) ortalama 23 ay (12-41 ay) KMY açısından prospektif olarak izledikleri çalışmada, toplam 145 dexe çekildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada 13 hastada tedavinin ilk 6 haftası içinde çekim yapılmış ve osteopeni oranı %46 saptanmıştır. Bu grupta yalnızca bir hastada osteoporoz olduğu görülmüştür. Yirmi iki hastada kemoterapinin 12-33 haftaları arasında çekim yapılmış ve hastaların çoğunluğunda KMY'de anlamlı ani bir düşme olmadığı bildirilmiştir. Onbeş hastada kemoterapi bitiminin 8 haftası içinde çekim yapılmış, ortalama 12.6 ay sonra (6-27 ay) çekim tekrarlanmış ve KMY'de normal yakalama gözlenmemiştir. 13 hasta tedavi bitiminden ortalama 16.8 ay sonra (12-28 ay) değerlendirilmiş ve bu hastalardan 4'ünde (%31) z skoru 1 SD'nin altında saptanmıştır. Sonuç olarak KMY z skorundaki azalmanın bazı hastalarda tanı, bazılarında tedavi sırasında gözlemlendiği ve kraniyal RT'nin bu azalma ile ilişkili bir faktör olduğu bildirilmiştir. Tedaviden sonraki değerlendirmede hepsinin normal yakalayamamasının nedeni sürenin kısa olmasına bağlanmış ve uzun dönemde önemli anormalliklerin olmayacağı öne sürülmüştür. Arikoski ve ark. (55) tedavi sürecinde olan 46 yeni tanı kanserli çocuk hastayı (15 lösemi, 12 lenfoma, 19 solid tümör) tanıda ve 6 ay sonra dexe ile değerlendirmişler ve KMY'de anlamlı azalma saptamışlardır (Lomber volümetrik KMY'de %2.1 azalma,  $p < 0.05$ ; femoral alansal KMY'de %9.9 azalma,  $p = 0.0001$  ve femoral volümetrik KMY'de %8.5 azalma,

p=0.0001). Tanı grupları arasında ise tanı anında ve 6 ay sonraki KMY z skorlarında fark gözlemediklerini bildirmişlerdir. Maniadaki ve ark. (51) tedavinin başlangıcında olan 17 (grup 1), KT sürecinde olan 16 (grup 2) ve tedavisi yeni bitmiş 10 ALL'li hastayla (grup 3) yaptıkları çalışmada KMY z skorunu sırasıyla  $-0.74 \pm 0.32$ ,  $-1.59 \pm 0.24$ ,  $-2.03 \pm 0.27$  bulmuş ve grup 1 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır. KMY z skoru  $<-2$  olan hasta oranı grup 1'de %17, grup 2'de %25, grup 3'te %50 olarak bildirmişlerdir. Can ve ark. (49) ortalama izlem süresi  $4.9 \pm 2.5$  yıl olan 70 ALL'li hastada osteoporoz oranını %44.3, osteopeni oranını %41.4 olarak bildirmiştir. Osteoporoz gelişim sürecini değerlendirmek için tedavi bitiminden sonra geçen süreyi yıllara göre ayırdıklarında; tedavi bitiminden sonraki ilk iki yıl KMY'de azalma, sonra artış olduğunu belirtmişlerdir. KMY üzerindeki risk faktörlerinin analizinde günlük kalsiyum alımının anlamlı sonuç verdiği; tedavi almadıkları süre, kraniyal radyoterapi, kümülatif steroid dozunun KMY üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmalar tedavi süresi arttıkça osteoporoz oranının arttığını ve tedavinin sonunda en yüksek orana çıktığını göstermektedir. Çalışmamızda hastaların tanı sırasında bazal dexta değerlendirmesi yapılamamıştır. Bu nedenle tanı ve tedavi sonundaki değişikliklerin karşılaştırılması mümkün olmamıştır. Ancak çocuk ve yetişkindeki literatür verileri onkolojik tedavinin osteopeni ve osteoporozu artırdığını göstermektedir. Ayrıca bu çalışmaların çoğunluğunda tedavi protokollerinin farklı aşamalarındaki osteoporoz ve osteopeni oranları tanımlanmaktadır (51, 54). Az sayıda çalışmada da tanı ve tedavinin 6. ayında oranlar karşılaştırılmaktadır (55). Çalışmamızın verilerini destekleyen, aynı hasta grubunda tedavi bitiminden sonraki farklı dönemlerde KMY'nin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (56).

Osteoporozun kanserli çocuklarda tanı gruplarına göre farklı oranlarda görülmesi tedavideki farklılıklara dikkat çekmiştir. Osteoporozda tedaviyle ilişkili faktörlerden biri RT uygulamasıdır. Nöroendokrin aksa özellikle 18 Gy üzerindeki dozlarda uygulanan RT, büyüme hormonu eksikliği, santral hipogonadizme yol açabilir ve ikisi birlikte KMY'de bozuklukla ilişkilidir. Buna karşılık sarkomlarda lokal kontrolde uygulanan radyoterapinin 40 Gy ve

üzerindeki yüksek dozlarında kemik fraktürlerinin görüldüğü bildirilmektedir. Ancak bu lokal RT KMY'de sistemik azalma ile ilişkili bulunmamıştır. RT'nin etkisi doz, uygulama alanı ve birlikte verilen ilaçlarla ilişkili olarak değişmektedir. KT'nin RT verilmeden de osteoporoza neden olduğu gruplar söz konusudur. Kranial profeksi için RT uygulamasından vazgeçilmiş olmasına rağmen halen lösemili hastalarda osteoporoz yüksek oranda rapor edilmektedir. Lösemi tedavisinde steroidlerin uzun yıllardır kullanılması nedeniyle osteoporoz etyolojisinde en çok araştırılan KT ajanlarının başında kortikosteroidler yer almaktadır. Lösemili çocukların indüksiyon ve konsolidasyon protokollerinde steroidlerin yer alması nedeniyle osteoporozun daha sık olduğu kabul edilmektedir. Steroidler osteoblastik aktiviteyi azaltır, kemik rezorpsiyonunu artırır, büyüme hormonu IGF-1 aksını etkiler, kas gücünü azaltır, böbrek ve bağırsak düzeyinde kalsiyum dengesini bozar. Böylece KMY'de azalmaya neden olur. Osteoporoz için risk oluşturan diğer KT ajanları, metotreksat ve ifosfamid olarak bildirilmiştir. Metotreksat osteoblastlar üzerine sitotoksik etki göstererek kemik volümünde ve yeni kemik yapımında azalmaya neden olur (7). İfosfamid böbrekte tubuler hasara yol açar ve metabolik asidoz, renal fosfor kaybı, hiperkalsiüri sonucunda kemik mineralizasyonunda bozukluk oluşur (57). Ancak ilaçların hangi dozları aştığında osteoporozu tetiklediği belirlenememiştir. Kemoterapötik ilaçların etkisinin yorumlanmasındaki en büyük güçlük ilaçların kombine uygulanması, kimi zaman RT ile birlikte verilmesi, hastanın immobilizasyonu, beslenme durumu gibi faktörlerin sürece etkide bulunmasıdır.

Hastalarımızın %31.8'i RT almıştı. RT alanlarda; osteoporoz oranı %23.8, osteopeni oranı %19; RT almayanlarda osteoporoz oranı %4.4, osteopeni oranı %20 idi. RT alan ve almayan hastalar arasında kemik mineral yoğunluğunun normal ve osteoporoz olması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.028$ ). Ayrıca dexta z skoru ortalaması RT alan ve almayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı idi ( $p=0.013$ ) [dexta z skoru ortalaması RT alan ve almayan hastalarda sırasıyla  $(-1.1) \pm 1.12$  (sınırlar:  $(-3.3)-0.7$ ) ve  $(-0.19) \pm 1.21$  (sınırlar:  $(-2.1)-3.4$ ) idi.]. Ancak RT dozları ile kemik mineral yoğunluğu arasında istatistiksel

olarak anlamlı ilişki saptanmadı (ortalama RT dozu osteoporozu olanlarda  $3740 \pm 1752$  cGy (1560-5400), osteopenisi olanlarda  $4480 \pm 1360$  cGy (2520-5400), kemik mineral yoğunluğu normal olanlarda  $3181 \pm 1140$  cGy (2100-5400) idi). Osteopeni ve osteoporoz saptanan tüm hastaların %45'i RT almış (%31.8) olan gruptandır. Çalışmamızdaki hastaların %33.3'ü kraniyum/kraniyospinal RT almıştır. Osteoporoz ve osteopeni grubunun %44.5'i de bu grupta kümelenmiştir. Bu nedenle kraniyum/kraniyospinal RT'nin osteoporozu etkisi çalışmamızda da gözlenmiştir. KMY normal olanlarda ortalama RT dozu en düşük olmakla birlikte alt gruplardaki hasta sayısının azlığı istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemesini açıklayabilir. KMY osteopeni, osteoporoz ve normal olan olguların RT dozları birbirine yakındır. Bu nedenle çalışmamızda RT dozları için eşik değer gözlenmemiştir. Bu çalışmada RT almış olan hastaların %57'sinde KMY'nin normal sınırlarda saptanması RT'nin uygulandığı bölgelerin nöroendokrin aksı ve dexta ölçümü yapılan vertebraları etkilememiş olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızın bulguları, RT'nin osteoporozu belirgin artırdığını gösteren diğer çalışmalarla uyumludur. Odame ve ark. (47) izlem süresi ortalama 7.4 yıl olan 25 beyin tümürlü hastada osteopeni oranını RT alanlarda %67, almayanlarda ise %27 olarak bildirmiştir. Osteoporoz oranı ise RT alan grupta %40 iken, almayan grupta osteoporozu rastlanmamıştır. Kaste ve ark. (50) 141 ALL'li hastada ortalama 11.5 yıl izlemden sonra KMY'de düşüklük oranını %21 olarak saptamış, kraniyal RT'yi risk faktörü ve KMY ile RT dozunu ters ilişkili olarak bildirmiştir.

Çalışmamızda steroid tedavisi hastaların %28.8'ine uygulanmıştır. Bu grupta ortalama deksametazon dozu  $513.05 \pm 159.70$  mg/m<sup>2</sup>, prednizolon dozu  $1900 \pm 0$  mg/m<sup>2</sup> idi. Steroid alan hastalarımızın çoğunluğu NHL'li olgularımızdı. Bu grupta daha uzun süre steroid tedavisi uygulanan lenfoblastik lenfomalı olgu oranı %27.8 idi (n=5). Grubun çoğunluğu tedavi protokolü gereği kısa süreli ve aralıklı steroid tedavisi almıştı. Steroid alan hastalarla almayanlar arasında ve steroid dozu ile KMY arasında istatistiksel olarak anlamlı fark/ilişki saptanmadı. Yapılan çalışmaların bir kısmında steroidler ile KMY arasında ilişki saptanmış, bir kısmında doz farklılığına



rağmen KMY'ler arasında fark bildirilmemiştir. Sala ve ark. (45) Hodgkin lenfomalı hastalarda osteopeni oranını %40, NHL'li olgularda %50 olarak saptamıştır. Aradaki farkın NHL'li hastalarda kullanılan steroidlerden kaynaklandığı bildirilmiştir. Steroid dozu ile KMY ters ilişkili saptanmıştır, ayrıca düşük doz (1-4 gr/m<sup>2</sup>) ile yüksek doz (≥20 gr/m<sup>2</sup>) steroid alanlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda farklı steroid ajanlarının benzer etkiler gösterdiği, yüksek doz steroid tedavisinin düşük dozlara göre daha fazla etki oluşturduğu ancak uzun dönemde bu etkilerin azaldığı bildirilmektedir. Alikashi ve ark. (58) ortalama izlem süresi yaklaşık 6 yıl olan 59 ALL'li hastada düşük ve yüksek doz steroid tedavisini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada düşük doz prednisolon (2 mg/kg/gün) alan (n=30) grupta, yüksek doz prednisolon 900-600 mg/m<sup>2</sup> alan grup (n=29) arasında KMY z skoru açısından fark saptamamışlardır. Bu çalışmada tedavi bitiminden 3 yıl sonra remisyona-indüksiyon tedavisinde kullanılan kısa süreli yüksek doz steroid tedavisinin konvansiyonel doza göre kemik kütlelerinde belirgin bir kötüleşmeye neden olmadığı bildirilmiştir. van Beek ve ark. (59) prednisolon ile deksametazonun KMY üzerine etkisini karşılaştırmak için yaptıkları çalışmada [ortalama izlem süresi 12.7 yıl, prednisolon alan 47 ALL'li hasta (toplam doz 1225-22225 mg/m<sup>2</sup>), deksametazon alan 43 ALL'li hasta (toplam doz 1244-1444 mg/m<sup>2</sup>)] iki grup arasında KMY z skoru açısından fark saptamamışlardır.

Çalışmamızda ifosfamid alan hasta oranı %25.8 idi. Uygulanan ifosfamidin ortalama dozu 14.47±15.0 gr/m<sup>2</sup> (6.0-54.0) idi. İfosfamid alan hastalarla almayanlar arasında ve ifosfamid dozu ile KMY arasında istatistiksel olarak anlamlı fark/ilişki saptanmadı. de Schepper ve ark. (57) çoğunluğu sarkom olan 13 kanserli çocuk hastanın (ifosfamid dozu 12-60 gr/m<sup>2</sup> arasında) %23'ünde z skorunu -2 SD'nin altında saptamıştır. Ayrıca ifosfamid alan hastalarda 3-147 ay sonra KMY'nin çoğunlukla normal olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada hasta sayısının kısıtlı olması ve ortanca izlem süresinin 15 ay gibi kısa bir süre olmasından dolayı daha yüksek bir oranda olumsuz etki görülmesi mümkündür.

Çalışmamızda metotreksat uygulanan hasta oranı %30.3 idi. Uygulanan metotreksatın ortalama dozu  $35.07 \pm 37.49 \text{ gr/m}^2$  (20-144) idi. Metotreksat alan hastalarla almayanlar arasında ve metotreksat dozu ile KMY arasında istatistiksel olarak anlamlı fark/ilişki saptanmadı. Holzer ve ark. (37) ortalama izlem süresi  $16 \pm 2.2$  yıl olan çocukluk çağında tanı almış genç erişkin 48 osteosarkomlu hastada, %20.8 osteoporoz, %43.7 osteopeni saptamış ve  $40 \text{ gr/m}^2$  üzerindeki metotreksat dozunu osteopeni ve tedavi sonrası KMY'de düzelme açısından risk faktörü olarak bildirmiştir. Mandel ve ark.'nın (53) yaptıkları çalışmada 106 ALL'li hastanın 23'ünde (%21.7) KMY 1 SD'nin altında saptanmış ve metotreksat dozunun  $40 \text{ gr/m}^2$  ve steroid dozunun  $9 \text{ gr/m}^2$ 'yi geçtiği hastalarda KMY'de uzun süre düzelme olmadığı bildirilmiştir.

Osteoporoz ve osteopeni oranı RT alan hastalarda; 2005 yılındaki değerlendirmede %61.9 iken, 2009 yılında %42.8; kortikosteroid alan hastalarda, 2005 yılında %57.9 iken, 2009 yılında yapılan çalışmada %42.1; ifosfamid alan hastalarda, 2005 yılında %70.6 iken, 2009 yılında %47.1; metotreksat alan hastalarda, 2005 yılında %60 iken, 2009 yılında %40 saptandı. Bu sonuçlar çalışmamızda KMY'de zamanla gözlenen iyileşmenin tüm hastalarda olduğu gibi; RT, kortikosteroid, metotreksat ve ifosfamid gibi KMY üzerine negatif etkisi bilinen tedavileri alan hasta gruplarında da olduğunu göstermektedir. Ayrıca hasta grubumuzda kümülatif metotreksat dozu  $144 \text{ gr/m}^2$  gibi yüksek dozlarda olan osteosarkom tanılı 2 hasta mevcuttu. 2005 yılındaki değerlendirmede ikisi de osteoporotik iken, 2009 yılındaki değerlendirmede ikisinin de osteopenik oldukları saptanmıştır. Mandel ve ark.'nın yaptıkları çalışmanın tersine metotreksat dozunun  $40 \text{ gr/m}^2$ 'yi çok fazla geçen miktarlarında bile KMY'de zamanla bir düzelme gözlenmiştir.

Çalışmamızda DEXA z-skoru ortalaması  $(-0.48) \pm 1.25$  [(-3.30)-3.40] idi. DEXA z-skoru en düşük kemik tümörleri grubunda gözlendi  $(-1.33) \pm 0.28$  [(-1.50)-(-1.0)]. Diğer tanı gruplarındaki sonuçlar genel ortalamaya yakındı. Çalışmamızdaki kemik tümörlü hasta sayısının çok az olması nedeniyle düşük KMY için yorum yapmak yanlış olabilir. Bu konuda yapılan bir

çalışmada Kaste ve ark. (46) takip süresi ortalama 7.2 yıl olan 99 sarkomlu hastada (düşük kemik mineral yoğunluğu oranı %26) alt ekstremitelerde yerleşimli sarkomların düşük KMY'de risk faktörü olduğunu bildirmiştir (OR=0.22 (0.06-0.81), p=0.023). Sonucun azalmış mobilite ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Muszynska-Roslan ve ark. (56) ise solid tümörlerde ALL ve Hodgkin lenfomaya göre riskin yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada 114 hasta (43 ALL, 35 Hodgkin lenfoma, 36 solid tümör) tanıdan 4 yıl ve 8 yıl sonra iki kez dexta ile değerlendirilmiştir. Her iki değerlendirmede sadece solid tümörlü hastalarda yalnızca ilk değerlendirmede KMY z skoru anlamlı düşük saptanmış ve ikinci değerlendirmedeki sonuçla anlamlı fark gözlenmiştir (KMY z skoru sırasıyla -1.14±1.2, -0.40±0.6). ALL ve Hodgkin lenfomalı hastalarda ise iki değerlendirme arasında fark saptanmamıştır (her iki dönemdeki KMY z skoru sırasıyla ALL'li hastalarda 0.26±1.7, 0.12±1.5; Hodgkin lenfomalı hastalarda 0.11±0.9, -0.09±1.2). KMY z skoru -2'nin altında olan hasta oranı her iki değerlendirmede sırasıyla ALL'de %10.5, %8.7; Hodgkin lenfomada %6.9, %6.9; solid tümörlerde %30.5, %16.6 saptanmıştır. Zamanla solid tümörlü hastaların KMY'sinde düzelmeye görülmüştür. Bu çalışmada sonuç olarak lokal RT'nin solid tümörlü hastalarda düşük KMY için bir faktör olabileceği, steroid tedavisinin ise uzun dönemde KMY'yi etkilemediği düşünülmüştür.

Kanserden iyileşen çocuklarda geç etkilerden birisi de hormonal veya hormonal olmayan sebeplerle gelişen büyüme ve gelişim bozukluklarıdır. Boy kısalığının hormonal olmayan nedenlerinin başında spinal bölge ve uzun kemiklere uygulanan RT'nin direkt hasarıdır. Hormonal nedenler ise daha çok kranial RT sonrası gelişen büyüme hormonu ve IGF-1 eksikliğidir. Obezite ve VKİ'de artışın nedenlerinden birisi kemoterapi protokollerinde bulunan steroidlerin kullanımınıdır (5).

Hastalarımızın 2005 ve 2009 yılındaki vücut ölçümlerinin değerlendirmesinde; boyda tanıdakine göre her iki dönemde artış, boy persentilinde 2005 yılında tanıdakine göre azalma, 2009 yılında 2005 yılına göre artış mevcuttu. Ancak boy persentilinde görülen düzelmeye rağmen tanıdaki boy persentil değerine tam ulaşamamıştı. Boy SDS'deki değişiklik

boy persentilindeki değişiklikle uyumluydu. Ağırlıkta tanıdakine göre her iki dönemde artış, ağırlık persentilinde 2005 yılında tanıdakine göre artış, 2009 yılında 2005 yılına göre azalma mevcuttu. Ancak ağırlık persentilinde görülen azalmaya rağmen tanıdaki ağırlık persentil değerine tam ulaşılammıştı. Ağırlık SDS'deki değişiklik ağırlık persentilindeki değişiklikle uyumluydu. VKİ'de tanıdakine göre her iki dönemde artış, VKİ persentilinde 2005 yılında tanıdakine göre artış, 2009 yılında 2005 yılına göre azalma mevcuttu. Ancak VKİ persentilinde görülen azalmaya rağmen tanıdaki VKİ persentil değerine tam ulaşılammıştı. VKİ SDS'deki değişiklik VKİ persentilindeki değişiklikle uyumluydu. Hasta gruplarında vücut ölçümlerindeki yüzde değişimler yukarıda belirtilen değişikliklere benzer şekildeydi.

Çalışmamızda RT alan ve almayan hastalarda boy SDS ortalaması sırasıyla,  $(-0.55) \pm 1.29$  [sınırlar:  $(-4.15) - 1.0$ ],  $0.0035 \pm 1.15$  [sınırlar:  $(-2.17) - 2.78$ ] idi. RT alan hastaların 2'si (%9.5) kısa boylu, 19'u (%90.5) normal veya uzun boylu idi. RT almayan hastaların 1'i (%2.2) kısa boylu, 44'ü (%97.8) normal veya uzun boylu idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Steroid tedavisinin boy üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda IGF-1 değeri hastaların %27.3'ünde düşüktü. IGF-1 değeri ile boy (cm), boy persentili, boy SDS arasında pozitif korelasyon mevcuttu ( $p$  değeri sırasıyla  $<0.001$ ,  $=0.019$ ,  $=0.014$ ; korelasyon katsayısı ( $r$ ) sırasıyla 0.575, 0.287, 0.302).

Tanı sırasında boy SDS'ye göre kısa boylu olan 4 hasta (%6.1), uzun boylu olan 3 hasta (%4.5); VKİ SDS'ye göre düşük ağırlıklı olan 16 (%27.6) hasta, obez olan 4 (%6.9) hasta mevcuttu. 2005 yılında; boy SDS'ye göre kısa boylu olan 4 hasta (%6.1), uzun boylu olan 1 hasta (%1.5); VKİ SDS'ye göre düşük ağırlıklı olan 9 (%13.6) hasta, obez olan 5 (%7.6) hasta mevcuttu. 2009 yılında boy SDS'ye göre kısa boylu olan 3 hasta (%4.5), uzun boylu olan 4 hasta (%6.1); VKİ SDS'ye göre düşük ağırlıklı olan 11 (%16.7) hasta, obez olan 4 (%6.1) hasta mevcuttu. Hastaların üç dönem arasında boy SDS'ye göre (kısa, uzun ve normal) ve VKİ SDS'ye göre (düşük ağırlıklı, obez ve normal) yapılan karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçlar tanıda, tedavi sırasında ve sonrasında tedaviyle

ilişkili ağırlık, boy ve VKİ'deki değişikliklere rağmen, bu değişikliklerin patolojik boyutlarda olmadığını göstermektedir. Ayrıca kısa boy ve obeziteden ziyade düşük ağırlıklı hasta oranının daha fazla olduğu görülmektedir. Hastalarımızın sosyoekonomik koşulları dikkate alındığında bu beklenen bir durum olarak değerlendirmiştir.

Özetle; ağırlık ve boyda her iki dönemde artma mevcuttu. Boy persentili ve SDS'de ilk dönemde gerileme sonra normal yakalama gözlemlendi. Ağırlık persentili ve SDS'de ilk dönemde artma sonra normale gerileme gözlemlendi. VKİ'de boy ve ağırlıkla uyumlu olarak her iki dönemde artma mevcuttu. VKİ persentili ve SDS'de ise ilk dönemde artma sonra normale azalma gözlemlendi. İlk dönemde tedaviden sonra geçen sürenin kısa olması ve steroid tedavisi alan NHL'li hastaların da yoğun olması nedeniyle ağırlık artışı beklenen bir durum olarak değerlendirildi. Ağır sitotoksik tedavilerle de boyda bir duraklama gözlemlenmiştir. Ancak KT ve RT'nin erken dönemdeki etkilerinden uzaklaşılmasıyla ağırlık normale yaklaşmış ve boyda normal yakalama gözlemlenmiştir. Son değerlendirmemizde boyda normal yakalamanın gözlenmesi çalışma grubumuzdaki kraniospinal RT alan hasta sayısının çok az olması nedeniyledir. Böylece hem hormonal ayn etkiler sınırlı kalmış, hem de uzamaya etkili olan vertebra yükseklikleri korunmuştur. Yaşla ve puberteyle beraber boy artışı beklenen bir durumdur ve IGF-1 artışıyla paralellik göstermektedir. Çalışmamızda IGF-1 değeri ile boy arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Bununla beraber hastalarımızın yaklaşık dörtte birinde IGF-1 değeri normalden düşük olmasına rağmen kısa boylu hasta oranımız çok düşüktü (%4.5). Bu nedenle çalışmamızda IGF-1 düşüklüğünün tek başına boyda etkili olmadığı düşünülmüştür.

Bath ve ark. (60) solid tümörlü sitotoksik tedavi alan 25 hastada yaptıkları çalışmada hastaların boy ve ağırlık ölçümlerini her kür öncesi, sonrası ve tedavi bitiminden 3 ay sonra değerlendirmişlerdir. Boy SDS'de tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı azalma, tedavi kesiminden 3 ay sonra istatistiksel olarak anlamlı artma saptamışlardır (Ortanca boy SDS tanı, tedavi sonu ve tedavi kesiminden 3 ay sonra sırasıyla 0.49, 0.25, 0.32). Tanı ve tedaviden 3 ay sonraki boy SDS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bildirmemişlerdir. VKİ SDS'de tanı, tedavi sonu ve tedavi kesiminden 3 ay sonra anlamlı değişiklik saptanmamıştır (Ortanca VKİ SDS tanı, tedavi sonu ve tedavi kesiminden 3 ay sonra sırasıyla 0.1, -0.1, -0.1). Bu çalışmada boyda tedavi sırasında azalma ve tedavi kesiminden sonraki artışın sitotoksik kemoterapinin büyüme üzerine direkt etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür.

Can ve ark. (49) ortalama izlem süresi  $4.9 \pm 2.5$  yıl olan 70 ALL'li hastada, çalışma sırasındaki boy persentil ortalamasında ( $47.8 \pm 28.1$ ) tanı anındakine göre ( $52.1 \pm 30.7$ ) gerileme olduğu görülmüştür ( $p > 0.05$ ). Ağırılık persentilinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışın olduğu saptanmıştır (ağırılık persentil ortalaması tanı ve çalışma dönemi sırasıyla  $41.5 \pm 33.1$ ,  $51.3 \pm 32.0$ ), ( $p < 0.05$ ). Bu çalışmada, tanı sırasında yaşı küçük olan hastaların büyümesinin daha çok etkilendiği gözlenmiştir ancak hiçbir olguda patolojik sınırlarda büyüme geriliği olmadığı bildirilmiştir. Ağırılık persentilinin tüm olgularda arttığı ve bu artışın kümülatif steroid dozu en yüksek olan orta risk grubunda daha anlamlı bulunduğu belirtilmiştir.

van der Sluis ve ark.'nın (61) ortalama izlem süresi 9.6 yıl olan 23 ALL'li hastada yaptıkları çalışmada VKİ SDS ve boy SDS'de tanıdakine göre anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalar yüksek doz steroid ve metotreksat almasına rağmen, tedavinin uzun dönemde boy ve VKİ'de anlamlı bozulma oluşturmadığı bildirilmiştir.

Murphy ve ark. (62) tedavi kesimden sonraki izlem süresi 1-2 yıl arasında olan 24 ALL'li hastada sağlıklı kontrol grupla karşılaştırılarak yaptıkları çalışmada VKİ SDS ALL hastalarda anlamlı yüksek saptanmıştır. ALL'li hastalarda ortalama ağırılık fazla (ALL:  $36.9 \pm 14.7$  kg, Kontrol:  $32.95 \pm 7.20$  kg), boy hafif düşük (ALL:  $134.7 \pm 0.12$ , kontrol:  $135.9 \pm 0.11$ ) saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Papadakis ve ark. (63) Hodgkin lenfomalı 80 hastayı (46 hasta KT+RT, 23 hasta RT, 11 hasta KT) boy açısından tanıda, tedavi sonunda ve tedavi bitiminden sonraki birinci, ikinci, üçüncü yılda değerlendirmiştir. Tedavi sonundaki boy SDS'de tanıdakine göre her üç hasta grubunda anlamlı değişiklik saptanmıştır (KT+RT: -0.33,  $p < 0.001$ ; RT: +0.09,  $p = 0.027$ ; KT: -0.24,  $p = 0.012$ ). Final boy SDS'de RT+KT alan grupta azalma

gözlenmiştir (-0.41 SDS, p=0.02; n=31). Tanı ve final boy SDS sırasıyla KT alan grupta 0.06, -0.20; RT alan grupta 0.32, 0.06; KT+RT alan grupta -0.43, -0.82 saptanmıştır. Bu çalışmada sonuç olarak boyda ılımlı bir azalma olduğu görülmüştür. Final boydaki azalma tanıdaki yaşı küçük olması ve yüksek doz RT ile ilişkili saptanmıştır.

Meacham ve ark.'nın (64) çok merkezli CCSS (childhood Cancer Survivor Study) kohort çalışmasında 7195 hasta tedavi bitiminden en az 5 yıl sonra VKİ açısından değerlendirilmiştir. Lösemili hastalarda daha çok obezite (kadınlarda: odds ratio [OR]= 1.5; %95 confidence interval [CI], 1.2-1.8; erkekler: OR = 1.2; %95 CI, 1.0-1.5) saptanmıştır. Düşük kilolu olanlar; kadın ve erkek Hodgkin lenfoma (kadınlarda OR=1.7; %95 CI, 1.3-2.3 ve erkeklerde OR=3.5; %95 CI, 2.3-5.3), Wilms tümörü (kadınlarda OR=1.8; %95 CI, 1.2-2.8 ve erkeklerde OR=5.5; %95 CI, 3.1-9.7), kadın amputasyonsuz kemik tümörü (OR=1.9; %95 CI, 1.2-2.9), erkek lösemi (OR=2.4; %95 CI, 1.6-3.6), beyin tümörleri (OR=2.7; %95 CI, 1.6-4.4), NHL (OR=3.1; %95 CI, 1.9-5.2), nöroblastom (OR=4.9; %95 CI, 2.48-10.0), ve yumuşak doku sarkomu (OR=3.5; %95 CI, 2.0-6.0) olan hastalar olarak bildirilmiştir. Düşük kilo kadınlarda total vücut ışınlaması, alkilleyici ajanlar ve antrasiklinler, erkeklerde abdominal radyasyon, tedavideki yaşı küçüklüğü, tedavide alkilleyici ajanlar ve antrasiklinlerin kullanımı düşük kilo ile ilişkili saptanmıştır. Sonuç olarak kanserden iyileşmiş hastaların çoğunluğunun düşük kilolu oldukları belirtilmiştir.

Oğuz ve ark. (65) tedavi kesiminden sonraki ortalama izlem süresi 48 ay olan 41 NHL'li hastada büyüme parametrelerini tanıda, tedavi sonunda ve izlemde değerlendirmiştir. Hastaların boy SDS'si tanıda, birinci yılda, ikinci yılda ve çalışma anında sırasıyla -0.66±1.42, -0.74±1.25, -0.26±1.26, -0.29±1.21 olarak saptanmıştır. Boy SDS'de ikinci yılda ve çalışma anında istatistiksel olarak anlamlı düzelleme görülmüştür (p değeri sırasıyla=0.005, =0.022). Bu hastalarda serum IGF-1 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır. Bu çalışmada sonuç olarak hastaların önemli bir kısmında tanıda büyüme geriliği saptandığı ve tedavinin ilk yılında büyümenin yavaş seyrettiği tedavi kesiminden sonraki ikinci ve üçüncü yılda

ise büyümenin yakalandığı ve çalışma anında boy SDS'de belirgin düzelme gözlenmiştir. IGF-1 düzeylerinde belirgin düşüklüğe rağmen boyun çok fazla etkilenmediği belirtilmiştir. Yine de kemoterapi ajanlarının kümülatif dozu ve serum IGF-1 düzeyindeki düşüklüğün büyüme geriliğinde etkili faktörler olduğu düşünülmüştür.

Hastalarımızın tanı sırasında %16.9'u pubertede iken, 2009 yılındaki çalışma döneminde %48.5'inin pubertede olduğu görüldü. Puberte bulgularında belirgin gecikmesi olan hastamız yoktu. Hastalarımızda tedavi kesiminden sonra gözlenen boyda normal yakalamanın, pubertedeki hızlı boy artışıyla da paralellik gösterdiği düşünülmüştür.

Sonuç olarak; çocukluk çağı kanserlerinde tedavi ile ilişkili geç etkiler arasında kemik mineral yoğunluğunda azalma, büyüme ve gelişme bozuklukları önemli yer tutmaktadır. Çalışmamızda hastalar bu açıdan değerlendirilmiştir. Zamanla bu geç etkilerde bazı değişiklikler de görülmektedir. Tedavi sırasında ortaya çıkan malnutrisyon veya steroid ile ilişkili obezite tedavi kesiminden sonra zamanla düzelebilmektedir. Özellikle kraniyospinal RT alan çocuk hastalarda ise zamanla boy kısalığı belirginleşmektedir. Çalışmamızdaki sonuçlar dört yıl önceki veriler ile de karşılaştırılmıştır. Böylece aynı hasta grubunda tedavinin erken ve geç dönemlerdeki etkilerinin değerlendirilmesi sağlanmıştır.

Çalışmamızda düşük kemik mineral yoğunluğu oranı yaklaşık %30, 2005 yılında yapılan değerlendirmede ise bu oran %64.3 idi. Kemik mineral yoğunluğunda zamanla bir düzelme olduğu görülmektedir. Ancak ortalama 6.5 yıllık izlemde hastalarımızın üçte birinde KMY'de bozukluk devam etmektedir. Ayrıca RT alan hastalarda düşük KMY oranı anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Bu da özellikle RT alan hastaların uzun dönem takibini, ve gereken hastalarda buna yönelik tedavilerin uygulanması gerektiğini göstermektedir.

Hastalarda ağırlık ve VKİ SDS'de ilk dönemde artma sonra normale gerileme, boy SDS'de ilk dönemde gerileme sonra normal yakalama gözlemlendi. İlk dönemdeki ağırlık artışının steroid tedavisi alan NHL'li hasta oranının fazla olmasına bağlı olduğu düşünüldü. Ağır sitotoksik tedavilerle de



boyda bir duraklama gözlenmiştir. Ancak KT ve RT'nin erken dönemdeki etkilerinden uzaklaşılmasıyla ağırlık normale yaklaşmış ve boyda normali yakalama gözlenmiştir. İkinci değerlendirmede kısa boylu hasta oranımız çok düşüktü (%4.5). İkinci dönemde boyda normali yakalamanın gözlenmesi, çalışma grubumuzdaki kraniyospinal RT alan hasta sayısının çok az olması nedeniyledir.

Bu sonuçlar, sadece KT alan hasta oranının fazla, kraniyospinal RT alan hasta oranının çok az olduğu hasta gruplarında uzun dönemde boy ve ağırlık problemlerinin çok fazla olmayacağını ancak düşük KMY oranının önemli oranda devam edebileceğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Bhatia J, Blatt J, Meadows A. Late effects of childhood cancer and its treatment. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and practice of pediatric oncology. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. 1490-1514.
2. Lanzkowsky P. Manuel of pediatric hematology and oncology. 4th edition. Burlington: Elsevier Academic Press; 2005. 453-90.
3. Cohen LE. Endocrine late effects of cancer treatment. Curr Opin Pediatr 2003;15:3-9.
4. Bircan İ. Malign hastalıkların endokrin etkileri. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (editörler). Pediatrik endokrinoloji. 1. baskı. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları; 2003. 623-38.
5. Sklar CA. Growth and neuroendocrine dysfunction following therapy for childhood cancer. Pediatr Clin North Am 1997;44:489-503.
6. Nandagopal R, Laverdière C, Mulrooney D, Hudson MM, Meacham L. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. Horm Res 2008;69:65-74.
7. Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, et al. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. Pediatrics 2008;121:705-13.
8. Özkan B. Pediatrik kemik hastalıkları. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Dergisi 2008; 4:1-106.
9. Lifshitz F, Botero D. Growth and growth disorders. Worrisome growth. In: Lifshitz F (ed). Pediatric endocrinology. 4th edition. New York: Marcel Dekker; 2003. 1-46.
10. Günöz H. Büyüme bozuklukları. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (editörler). Pediatrik endokrinoloji. 1. baskı. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları; 2003. 65-135
11. Martin TJ, Ng KW, Nicholson GC. Cell biology of bone. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1988; 2:1-29.
12. Riggs BL, Melton LJ 3rd. Involutional osteoporosis. N Engl J Med 1986;314:1676-86.
13. Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. Trends Endocrinol Metab 2001;12:22-8.
14. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. Bone 2007;41:486-95.
15. Ng KW, Romas E, Donnan L, Findlay DM. Bone biology. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1997;11:1-22.
16. Silverstein DM, Spitzer A, Barac-Nieto M. Hormonal regulation of sodium-dependent phosphate transport in opossum kidney cells. Horm Res 2000;54:38-43
17. Carrié Fässler AL, Bonjour JP. Osteoporosis as a pediatric problem. Pediatr Clin North Am 1995;42:811-24.

18. Heath DA, Shaw NJ. Calcium and bone metabolism. In: Brook CG, Hindmarsh PC, (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th edition. Oxford: Blackwell Science Press; 2001. 377-89.
19. Cohen P, Rosenfeld RG. Growth regulation. In: Griffin JE, Ojeda SR (eds). *Textbook of Endocrine Physiology*. New York: Oxford University Press; 2000. 286-302.
20. Crofton PM, Stirling HF, Schönau E, et al. Biochemical markers of bone turnover. *Horm Res* 1996;45:55-8.
21. Robins SP. Biochemical markers for assessing skeletal growth. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:199-209.
22. Hodgson SF. Corticosteroid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:95-111.
23. Sambrook PN, Kelly PJ, Morrison NA, Eisman JA. Genetics of osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1994;33:1007-11.
24. Uitterlinden AG, van Meurs JBJ, Rivadeneira F, Pols HAP. Identifying genetic risk factors for osteoporosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006;6:16-26.
25. Southard RN, Morris JD, Mahan JD, et al. Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. *Radiology* 1991;179:735-8.
26. 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.
27. del Rio L, Carrascosa A, Pons F, et al. Bone mineral density of the lumbar spine in white Mediterranean Spanish children and adolescents: changes related to age, sex, and puberty. *Pediatr Res* 1994;35:362-6.
28. Schaafsma G. The scientific basis of recommended dietary allowances for calcium. *J Intern Med* 1992;231:187-94.
29. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2001;68:259-70.
30. Kreipe RE. Bone mineral density in adolescents. *Pediatr Ann* 1995;24:308-15.
31. Sala A, Barr RD. Osteopenia and cancer in children and adolescents: the fragility of success. *Cancer* 2007;109:1420-31.
32. van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM. Osteoporosis in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:474-8.
33. Rickers H, Deding A, Christiansen C, Rødbro P. Mineral loss in cortical and trabecular bone during high-dose prednisone treatment. *Calcif Tissue Int* 1984;36:269-73.
34. Raisz LG. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *N Engl J Med* 1988;318:818-28.
35. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352-64.
36. Cegięła U, Sliwiński L, Kaczmarczyk-Sedlak I, Folwarczna J. In vivo effects of high-dose methotrexate on bone remodeling in rats. *Pharmacol Rep*. 2005;57:504-14.

37. 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;85:231-7.
38. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. 2000 CDC growth charts: Methods and development. *Vital & Health Statistics*. 2002;series 11(no. 246):1-190, DHHS publication no. (PHS) 2002-1696.
39. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva: 1994 (WHO Technical Report Series, No. 843).
40. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-41.
41. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi. Özkan A (editör) *Klinik Gelişim, Pediatrik Onkoloji Özel Sayısı*. İstanbul: İstanbul Tabip Odası Yayınları 2007;20:5-12.
42. Sevinir B, Güneş AM, İren F, Uslu S. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi pediatrik tümör dağılımı. *Güncel Pediatri Dergisi* 2004;2:151.
43. Hesseling PB, Hough SF, Nel ED, et al. Bone mineral density in long-term survivors of childhood cancer. *Int J Cancer Suppl* 1998;11:44-7.
44. Othman F, Guo CY, Webber C, Atkinson SA, Barr RD. Osteopenia in survivors of Wilms tumor. *Int J Oncol* 2002;20:827-33.
45. Sala A, Talsma D, Webber C, et al. Bone mineral status after treatment of malignant lymphoma in childhood and adolescence. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007;16:373-9.
46. Kaste SC, Ahn H, Liu T, et al. Bone mineral density deficits in pediatric patients treated for sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1032-8.
47. 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.
48. Ruza E, Sierrasesúmaga L, Azcona C, Patiño-Garcia A. Bone mineral density and bone metabolism in children treated for bone sarcomas. *Pediatr Res* 2006;59:866-71.
49. Can E. ALL'li hastalarda kemik mineral yoğunluklarının değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2005.
50. Kaste SC, Jones-Wallace D, Rose SR, et al. Bone mineral decrements in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: frequency of occurrence and risk factors for their development. *Leukemia* 2001; 15:728-34.
51. Maniadaki I, Stiakaki E, Germanakis I, Kalmanti M. Evaluation of bone mineral density at different phases of therapy of childhood ALL. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23:11-8.
52. Kaushik A, Bansal D, Khandelwal N, Trehan A, Marwaha RK. Changes in bone mineral density during therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Indian Pediatr* 2009;46:245-8.
53. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2004;22:1215-21.

54. Henderson RC, Madsen CD, Davis C, Gold SH. Longitudinal evaluation of bone mineral density in children receiving chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20:322-6.
55. Arikoski P, Komulainen J, Riikonen P, et al. Impaired development of bone mineral density during chemotherapy: a prospective analysis of 46 children newly diagnosed with cancer. *J Bone Miner Res* 1999;14:2002-9.
56. Muszynska-Roslan K, Konstantynowicz J, Panasiuk A, Krawczuk-Rybak M. Is the treatment for childhood solid tumors associated with lower bone mass than that for leukemia and Hodgkin disease? *Pediatr Hematol Oncol* 2009;26:36-47.
57. de Schepper J, Hachimi-Idrissi S, Louis O, Maurus R, Otten J. Bone metabolism and mineralisation after cytotoxic chemotherapy including ifosfamide. *Arch Dis Child* 1994;71:346-8.
58. Alikasifoglu A, Yetgin S, Cetin M, et al. Bone mineral density and serum bone turnover markers in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of megadose methylprednisolone and conventional-dose prednisolone treatments. *Am J Hematol* 2005;80:113-8.
59. van Beek RD, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hakvoort-Cammel FG, et al. No difference between prednisolone and dexamethasone treatment in bone mineral density and growth in long term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:88-93.
60. Bath LF, Crofton PM, Evans AE, et al. Bone Turnover and Growth during and after Chemotherapy in Children with Solid Tumors. *Pediatr Res* 2004;55:224-30.
61. van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM, Hählen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density, body composition, and height in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:415-20.
62. Murphy AJ, Wells JC, Williams JE, et al. Body composition in children in remission from acute lymphoblastic leukemia. *Am J Clin Nutr* 2006;83:70-4.
63. Papadakis V, Tan C, Heller G, Sklar C. Growth and final height after treatment for childhood Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:272-6.
64. Meacham LR, Gurney JG, Mertens AC, et al. Body mass index in long-term adult survivors of childhood cancer: a report of the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2005;103:1730-9.
65. Oğuz A, Pinarli FG, Karadeniz C, Bideci A, Ozkan S. Late effects of treatment on growth in childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006;47:1283-9.

## EKLER

### EK-1: Laboratuvar değerlerinin referans aralıkları

Kalsiyum (Ca) (mg/dl)*:	8.8-10.6												
Magnezyum (Mg) (mg/dl)*:	1.7-2.4												
Fosfor (P) (mg/dl)**:	0-5 gn: 4.8-8.2 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												
Alkalen Fosfataz (ALP) (UI/L)**:	1-9 yaş: 145-420 10-11 yaş: 130-560												
	<table><thead><tr><th></th><th><u>Erkek</u></th><th><u>Kız</u></th></tr></thead><tbody><tr><td>12-13 yaş:</td><td>200-495</td><td>105-420</td></tr><tr><td>14-15 yaş:</td><td>130-525</td><td>70-230</td></tr><tr><td>16-19 yaş:</td><td>65-260</td><td>50-130</td></tr></tbody></table>		<u>Erkek</u>	<u>Kız</u>	12-13 yaş:	200-495	105-420	14-15 yaş:	130-525	70-230	16-19 yaş:	65-260	50-130
	<u>Erkek</u>	<u>Kız</u>											
12-13 yaş:	200-495	105-420											
14-15 yaş:	130-525	70-230											
16-19 yaş:	65-260	50-130											
TSH ( $\mu$ IU/mL)**:	21 hafta-20 yaş: 0.7-6.4												
Total T4 ( $\mu$ g/dL)**:	1-3 yaş: 6.8-13.5 3-10 yaş: 5.5-12.8 Prepubertal dönem ve erişkin: 4.2-13												
Vitamin D (ng/ml)*:	10-50												
Parathormon (PTH) (pg/ml)*:	10-55												

İnsülin-like growth faktör 1 (IGF-1) (ng/ml)***:	<u>Erkek</u>	<u>Kız</u>
2 ay-6 yaş:	17-248	17-248
6-9 yaş:	88-474	88-474
9-12 yaş:	110-565	117-771
12-16 yaş:	202-957	261-1096
16-26 yaş:	182-780	182-780
>26 yaş:	123-463	123-463

Referans aralıklar \*Textbook of Pediatric Endocrinology, \*\*Nelson Textbook of Pediatrics, \*\*\*Textbook of Endocrinology'den alınmıştır.

## TEŞEKKÜR

Çocuk Onkolojisi yan dal eğitimim boyunca üzerimde büyük emekleri olan, beni her zaman destekleyen, pediatrik onkolojiyi sevmemde çok fazla katkısını gördüğüm, kalbi sevgi dolu, değerli hocam Prof. Dr. Betül Sevinir'e çok teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim ve Pediatrik Onkoloji'de çalıştığım dönemde yardım ve desteklerini fazlasıyla gördüğüm Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Adalet Meral Güneş'e teşekkür ederim. Ayrıca yan dal uzmanlığım sırasında eğitimime katkı sağlayan, destek ve yardımlarını her zaman hissettiğim başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nihat Sapan olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Yan dal eğitimim boyunca birlikte çok uyumlu çalıştığımız, tez aşamasında büyük destekleri olan, çocuk onkoloji ailesinin değerli hemşiresi Meliha Açıkgöz'e teşekkür ederim.

Gerek yandal eğitim sürecinde, gerek tez aşamasında bana sonsuz destekte bulunan, sevgisini hep yüreğimde hissettiğim sevgili eşime, biricik çocuklarım Elif ve Ahmet'e sevgilerimi sunarım. Bu günlere gelmemde büyük emekleri olan aileme teşekkür eder, sonsuz saygılar sunarım.



## ÖZGEÇMİŞ

10 Mart 1976 yılında Erzurum'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi sırasıyla; Erzurum 50. Yıl İlkokulu, Atatürk Ortaokulu ve Lisesinde tamamladım. Tıp eğitimimi, 1993-1999 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde aldım. 1999-2004 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Eğitimimi tamamladım.

2005 yılından beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Çocuk Onkoloji yan dal ihtisasına devam etmekteyim. Evli ve iki çocuk babasıyım.