

Çocukluk Çağında Uygulanan Radyoterapinin Büyüme-Gelişme ve Gonadal Fonksiyonlar Üzerine Etkileri

THE EFFECT OF CHILDHOOD RADIATION THERAPY ON GROWTH AND GONODAL FUNCTION

Dr. Fulya Yaman AĞAOĞLU

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Son yıllarda çocukluk çağında görülen kanserlerin sıklığında artış olmakla birlikte, kanser tedavisi görenek hayatta kalan çocuk sayısında da bir artış kaydedilmiştir. ABD’nde tutulan kanser kayıtlarına göre 1985-1997 yılları arasında çocukluk çağı kanserlerinde 5 yıllık genel sağkalım oranı %75 olmuştur⁽¹⁾. Günümüzde 16-34 yaş arası her 700-900 erişkinden birinin çocukluk döneminde bir kanser nedeniyle tedavi görmüş olduğu tahmin edilmektedir⁽²⁾.

Kanser tedavisi görüp hayatta kalan çocukların, erişkin yaşa geldiklerinde tedaviye sekonder fiziksel ve zihinsel yan etkiler nedeniyle yaşayacakları sorunlar pediatrik onkologların korkulu rüyası olmakta ve tedavi protokollerinin seçimini etkilemektedir. Uygulanan tedavi yöntemlerinin (cerrahi, radyoterapi (RT), kemoterapi, steroidler vb) hepsinin farklı yan etkileri olmakla birlikte bu bölümde esas olarak RT’nin büyüme-gelişme ve gonadal fonksiyonlar üzerine olan geç yan etkilerine değinilecektir.

Radyasyon, kanser tedavisinde kullanılırken, tümör hücrelerinin yok edilmesi üzerine olan olumlu etkisi yanında çevre dokuda oluşturacağı hasarın da gözönünde bulundurulması gereken bir tedavi modelidir. Özellikle çocukluk çağında hızlı büyüme periyodu sırasında mitotik aktivite nedeniyle normal dokuların radyasyona hassasiyeti erişkinlere kıyasla daha fazla olmaktadır.

Geç etkiler tedavi bitiminden aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Bu yan etkilerin derecesini bazı faktörler belirlemektedir:

A. Tedaviye Bağlı Faktörler

- Radyoterapinin dozu ve fraksiyon büyüklüğü

- Tedavi volümü
- Tedavi süresi
- Kullanılan RT cihazı
- Diğer tedavi yöntemleri ile birlikteliği (cerrahi, kemoterapi, radyoduyarlaştırıcılar, steroidler)

B. Hastaya Ait Faktörler

- Çocuğun yaşı ve gelişme evresi
- Doku duyarlılığı ve tamir kapasitesi
- Eşlik eden hastalıkların varlığı
- Oluşan hasarı telafi edici mekanizmalar (Örn. ışınlanmamış böbrek varlığı)

C. Tümöre Bağlı Faktörler

- Direkt doku etkileri (invazyonun boyutu)
- Organ fonksiyon bozukluğuna veya kimyasal sekresyonlara bağlı sistemik etkiler
- İndirekt mekanik etki (Örn. basıya bağlı hidronefroz)⁽³⁾.

Dokuların hücresel aktivitesi ve matürasyonu yaşa ve doku cinsine bağlı olarak değişiklikler göstermektedir. Çocuklarda dokuların gelişimini hangi hızda ve ne zaman tamamladıkları sorusu önemli bir noktayı oluşturmakta ve RT kararını vermede etken olmaktadır.

İnsan vücudunda dokular başlıca dört tipte gelişim paterni gösterir:

1. *İskelet gelişimi* erken postnatal dönemde başlayıp puberte süresince devam eder.

2. *Nöral tipte gelişimde* hızlı bir postnatal gelişim evresini takiben bebekliğin sonlarında yavaşlayıp ergenlikte sona eren bir süreç vardır. Solunum ve böbrek dokusu da bu şekilde gelişir.

3. *Genital paternde* yaşamın ilk yıllarında yavaş; puberte öncesi başlayıp devam eden ve puberte ile eş zamanlı sonlanan hızlı bir dönem var-

dir. Meme, testis ve overler bu şekilde gelişir.

4. *Lenfoid tipte gelişim* ise pubertede en üst seviyesine ulaşip gerilemeye başlar⁽³⁾.

Tablo 1’de radyasyon sahası içinde olup bundan etkilenen organların hasarları yer almaktadır.

BÜYÜME ve GELİŞME ÜZERİNE GEÇ YAN ETKİLER

Büyüme geriliği çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde en yaygın problemdir. Kranyum ışınlanmasının sırasında hipotalamohipofizer sistemin etkilenmesi yanında, kemik epifiz plaklarının radyasyona direkt maruz kalarak büyüme kapasitesini kaybetmesi; kronik hastalık ve yoğun tedavi etkisiyle ortaya çıkan malabsorbsiyon gibi birden fazla faktörün biraraya gelmesi ile büyüme etkilenmektedir. Antikanser tedavi görüp hayatta kalan beyin tümürlü çocukların %30-35’nde; lösemi tedavisi görenlerin ise %10-15’nde ciddi gelişme geriliği gözlenmektedir⁽⁴⁾.

Büyüme hormonu (BH) epizodik olarak ön hipofizden salınır. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon hipotalamusta yapılır ve BH salgılanmasını indükler; somatostatin ise tam tersine inhibe eder. Radyasyonun BH’nu inhibe etmesinin özellikle hipotalamus üzerinden olduğu düşünülmektedir. Bu görüşü destekleyen bulgu arka çukur tü-

mörlerinde ön hipofizin RT sahası dışında bırakılmasına rağmen BH eksikliği saptanabilmesidir.

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisi sırasında profilaktik olarak kranyum ışınlanması yapılan çocuklarda büyüme eğrileri izlenmiş ve özellikle 5 yaş ve altındaki çocuklarda tedavinin yarattığı büyüme inhibisyonunun daha belirgin olduğu gözlenmiştir⁽⁵⁾.

Kranyal RT’nin etkisi hastanın yaşı yanında doza da bağlıdır. Beyin tümörü nedeniyle hipotalamo-hipofizer bölgenin 30 Gy ve üzerinde doz alması sonucunda ciddi büyüme geriliği oranının %50 olduğu bildirilmiştir^(4,6). Konformal radyoterapi planlamalarında tedavi volümü içinde kalan hipotalamo-hipofizer bölge volümü arttıkça büyüme hormonu uyarısına cevabın azalmasının daha hızlı olduğu gözlenmiştir⁽⁶⁾. Buna karşılık ALL nedeniyle uygulanan 18-24 Gy’lik dozun yarattığı büyüme geriliği genellikle ciddi boyutlara ulaşmaktadır⁽⁷⁾. Pediatrik radyasyon onkologları 18 Gy ile 24 Gy’in etkilerini de karşılaştırmışlardır. Blatt ve ark.’nın çalışmasında 18 Gy kranyal RT alanlarda 24 Gy alanlara kıyasla BH salınımının daha iyi olduğu saptanmıştır⁽⁸⁾. Yine Shalet ve ark.’nın çalışmasında prepubertel dönemde 18 Gy RT uygulanması ile tam puberte esnasında uygulanmasının farklı etkiler yaptığı ve puberte öncesi verilen dozun BH salınımını değiştirmedığı göz-

Tablo 1. Radyoterapi sahasına göre oluşabilecek geç yan etkilerin dökümü

Radyoterapi Sahası	Geç Yan Etkiler
Kranyum/beyin	Kısa boy, obezite, öğrenme güçlükleri, lökoensefalopati, kranyal nöropati, alopesi, katarakt, hipotiroidizm, sekonder maligniteler (beyin, tiroid), puberte bozuklukları
Baş-boyun	Nazolakrimal kanal tıkanıklığı, kronik konjonktivit, kronik otitis media, alopesi, katarakt, diş anomalileri, ses değişikliği, yüz deformiteleri, nöropatiler, özofajit, sekonder maligniteler (tiroid, kemik, yumuşak doku), ağız kuruluğu
Mediasten	Kardiyomiyopati, vazooklüziv hastalıklar, hipotiroidizm, sekonder maligniteler (tiroid, ANLL, meme), pnömonit/fibroz, özofajit
Akciğer	Pnömonit/fibroz
Spinal aks	Kısa gövde, skolyoz, hipo/hipertiroidizm, sekonder maligniteler (tiroid), gecikmiş puberte
Abdomen	Yumuşak doku/kemik atrofisi veya hipoplazisi, fibrozis, enteritis, siroz/hepatit, hepatik vena oklüziv hastalık, dalak atrofisi, sekonder maligniteler
Böbrekler	Vazooklüziv hastalık, nefritis (hipertansiyonla birlikte), üriner sistem enfeksiyonu
Pelvis-gonadlar	Azospermi veya amenore, leyding hücre veya over endokrin disfonksiyonu, vazooklüziv hastalık, hemorajik sistit
Kemikler	Atrofi/hipoplazi, avasküler nekroz, osteoporoz, ödem, sekonder malignite (kemik, yumuşak doku), osteokondrom
Total nodal	Hücrel immünite bozukluğu, kemik iliği disfonksiyonu

lenmiştir⁽⁹⁾. Bu gözlem, puberte esnasında BH salınımının pik yapması nedeniyle tedavi kararı alınırken daha dikkatli olunması konusunda uyarılmaktadır.

Spinal RT direkt kemik büyümesi üzerinden etki yaparak oturma yüksekliğinde kısalık oluşturmaktadır. Bu değişiklik özellikle beyin tümörü nedeniyle spinal aksa 35 Gy ve üzerinde doz uygulanan çocuklarda belirgindir⁽¹⁰⁾. Düşük dozlar (10-25 Gy) verildiğinde yine yaşa bağlı olarak kısalık oluşabilmekte, fakat ortaya çıkma olasılığı daha az olmaktadır.

Tüm vücut ışınlamalarında (TVI) tek fraksiyonda 10 Gy verilmesinin fraksiyone olarak TVI yapılmasına oranla büyüme üzerindeki etkisinin daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Bu çocuklarda gelişme defektinin RT yanında uygulanan uzun süreli KT ve steroid tedavisiyle birlikte graft-versus-host hastalığına da bağlı olduğu düşünülmektedir⁽¹¹⁾.

Bazı çalışmalarda hastaların bir kısmında gelişme geriliğinin boya nazaran vücut ağırlığı üzerinde olduğu saptanmıştır ve bu problemin uzun süreli tedavinin yarattığı malabsorpsiyona sekonder olduğu varsayılmaktadır. Diğer yandan steroidlerin tetiklediği obezite de gelişme bozukluğu olarak, hastaların bir kısmında ortaya çıkabilmektedir.

Kanser tedavisi sırasında ve sonrasında çocukların hastalık yanında büyüme-gelişme yönünden de takibi yapılmalıdır. Tedavi öncesi boy/ağırlık kaydedilerek ilk yıl her ay, daha sonra 3 ayda bir olmak üzere erişkin yaşa ulaşıncaya kadar tekrarlanmalıdır. Bu takiplerin endokrinolog ile birlikte gerçekleştirilmesi tercih edilmeli ve BH eksikliği saptanan çocuklarda ekzojen hormon tedavisi ile yaşına uygun gelişimi sağlanmalıdır.

KEMİK-YUMUŞAK DOKU GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLER

Hastalık tanısı konulduğu zaman halen büyümesi devam eden çocuklarda uygulanan tedavinin tümörisidal etkisi yanında kemik ve yumuşak doku gelişimi üzerine de inhibe edici etkisi olacağı hatırlanmalıdır. Öyle ki, kanser tedavisi gördükten sonra yaşayan çocukların 1/3'ten fazlasında radyoterapi sahası içinde kalan kemiklerde gelişim bozukluğu gözlenmiştir. Bu çocuklarda gelişme defektinin RT yanında uygulanan uzun süreli KT ve steroid tedavisiyle birlikte graft-versus-host hastalığına da bağlı olduğu düşünülmektedir^(11,12).

Bazı çalışmalarda hastaların bir kısmında gelişme geriliğinin boya e Perthes tavukların ışınlan-

nan kanatlarının ışınlanmayana kıyasla küçük kaldığını saptamıştır⁽¹³⁾. Yine 1906'da Fosterling tavşanlarda yarım vücut ışınlanmasından sonra ileri gelişme geriliği olduğunu göstermiştir⁽¹⁴⁾.

Radyasyonun büyüyen kemik üzerindeki etkisinin başlıca kondroblastlar üzerinden olduğu düşünülmüştür^(15,16,17). Tek dozda 2-20 Gy uygulanması kartilaj hücrelerinin çoğalmasını inhibe eder⁽¹⁸⁾.

Rubin ve ark. tarafından büyümekte olan kemik üzerine RT'nin başlıca etkileri araştırılmış ve özetlenmiştir:

1. Epifizin yeterli dozda ışınlanması kondroge-nezisi durdurur.
2. Metafizin ışınlanması kalsifiye kemik ve kırıkta absorpsiyon işlemi bozar.
3. Diafizin radyasyondan etkilenmesi sonucunda periosteal aktivite değişir ve anormal kemik yapısına neden olur^(19, 20, 21).

Radyoterapi sahasının belirlenmesi sırasında kemik büyümesinin ağırlıklı olarak hangi bölgeden olduğunun bilinmesi ve buna göre epifizeal bölgelerin korunması morbiditeyi azaltacak bir yöntemdir. Femurda büyüme %30 proksimal, %70 distal epifizden olur. Tibiada %60 proksimal, %40 distal epifiz kaynaklıdır; humerusta ise %80 proksimal, %20 distal epifizden büyüme olur^(15, 16,20).

Omurganın asimetric ışınlanmasına bağlı olarak skolyoz gelişir. Işın tedavisi uygulanan tarafa doğru vücut kavitesi oluşur. Özellikle eski yıllarda uygulanan ortovoltaj tedavilerin sonucunda sık gözlenen skolyoz, halen kullanılan modern tedavi cihazları ve teknikler sayesinde oldukça azalmış sıklıkta karşımıza çıkmaktadır.

Vertebra büyümesi üzerinde RT'nin direkt etkisi yanında Wilms tümöründe yapılan abdominal ışınlamalarda iliak kanatta hipoplazi ve kas atrofi-sine yol açarak da skolyoza neden olunabilir. Evreleme sistemlerinin daha iyi olması ve kombine tedavilerin yapılması nedeniyle Wilms ve rabdomyosarkom nedeniyle vertebral/paravertebral RT gerektiren olgu sayısında azalma olmuştur.

Avasküler nekroz ve osteoporoz radyolojik olarak tanınır ve tutulmuş kemikte fraktür ya da enfeksiyon ortaya çıkana kadar asemptomatik kalır. Klinik olarak ağrıyla kendini belli eden semp-tomatik avasküler nekroz erişkinlerdeki özellikle kemik invazyonu yapmış baş-boyun tümörlerinin, yine erişkin-adolesanların Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomalarının tedavisi sonrasında bildirilmiştir ve sıklığı %3'tür⁽²²⁾. Çocuklardaki avasküler nekroz genellikle femur başı yerleşimlidir, fakat bütün lokalizasyonlarda ve multifokal olarak da



Resim 1. RMS nedeniyle radyoterapi gören hastada büyüme gelişme geriliği

görülebilmektedir. Nekroz tedavisi sırasında gelişebileceği gibi 13 yıllık uzun bir latent periyodu takiben de ortaya çıkabilir⁽²³⁾. Radyoterapinin direkt etkisi yanında steroidlerin de avasküler nekrozu artırması söz konusudur ki bu olay prednizon kümülatif dozunun en az 500 mg olması ile ortaya çıkar.

RT ve steroid tedavisi dışında siklofosamid veya metotreksatin de avasküler nekroza yol açabilme potansiyeli vardır.

Osteoporoz, RT ve steroid kullanımı sonucunda görülebilecek yan etkilerden biridir. Bir çalışmada kranyal RT (2500 cGy) sonrası bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki ile spontan fraktürlere yol açabilecek oranda osteopeni saptanmıştır⁽²⁴⁾.

Diğer kemik değişiklikleri; ekzostoz, asemptomatik radyolojik bulgular -büyüme durması hatları-, end plate'lere paralel çizgisel dansite artışları ve epifiz düzensizlikleridir. Genelde bu değişiklikler fraksiyon başına 150-200 cGy, toplam 2000 cGy veya üstü dozlarda ortaya çıkar. Skolyozist olduğu gibi RT sırasında büyümesi devam etmekte olan çocuklarda bu değişiklikler görülür.

Radyasyon bazen komşu kemiği etkilemeden sadece o bölgedeki yumuşak doku gelişimini bozabilir (meme gelişimi bozukluğunda olduğu gibi).

Resim 1'de 2 yaşındayken RMS nedeniyle temporomastoidal bölgeden 40 Gy ışın almış bir çocuğun 9 yaşındaki (tedaviden 7 yıl sonra) durumu yer almaktadır. Çocukta yumuşak doku ve kemik atrofisi yanında sol tarafta diş gelişimi olmaması geç etki olarak gözlenmiştir. Yine Resim 2'de Ewing sarkomu nedeniyle bacağından ışın tedavisi gören bir çocukta 5 yıl sonra yumuşak doku atrofisi gözlenmektedir. Diğer bağ doku elemanlarında da yapısal bozukluklar gözlenebilir (lenfatik akım bozukluğu, kronik konjonktivit, alopesi, katarakt gibi).

Çocuklarda diş gelişimi ve maksillofasial böl-

gedeki anomaliler yine RT sahası içinde gözlenebilen değişikliklerdendir. ALL nedeniyle 18 Gy kranyal RT uygulanan, Hodgkin nedeniyle boyun veya mantle sahasından RT gören çocuklarda diş gelişiminde gecikme veya durma bildirilmiştir. Ağır yapısal bozukluklar ise daha çok baş-boyun sarkomları nedeniyle nazofarenksi de içeren sahadan 45-65 Gy RT uygulanması sonucunda ortaya çıkmaktadır⁽²⁵⁾. Altı yaşından küçük çocuklarda kemik iliği transplantasyonu için yapılan tüm vücut ışınlanması (TVI) da değişik derecelerde yüz iskeleti ve dişleri etkilemektedir. Radyasyonun diş gelişimi üzerindeki etkisi özellikle 5 yaşından küçük çocuklarda daha belirgin olmaktadır. Kemoterapi de dişlerde yapısal defektler, renk bozukluğu, lekelenmeler yapabilmektedir.

Muayenede çocuktaki yapısal gelişim bozuklukları mutlaka not edilmelidir. Gözle görülen deformiteler yanında hafif ağrı veya kırık oluşumuna eğilim de osteoporoz ve avasküler nekroz yönünden uyarıcı bulgular olarak kabul edilmelidir. Özellikle RT'den bir yıl sonra görülmeye başlayan komplikasyonlar daha geç dönemlerde de ortaya çıkabileceği için kontroller düzenli aralıklarla sürdürülmelidir. Skolyoz riski olan çocuklar puberte tamamlanana kadar altı ayda bir izlenmelidir. Sürekli kontrol düz grafilerinin çekilmesi gereksizdir, fizik muayene ve izlem genelde yeterlidir. Diş gelişimini desteklemek için oral hijyenin iyi olmasının sağlanması ve florid tabletleri verilmesi faydalı olur.

GONADAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLER

Kanser tedavisinin gonadal fonksiyonlar üzerine olan etkisi; hastanın erişkin yaşa gelene kadar edineceği sekonder seks karakterleri ve erişkin



Resim 2. Ewing sarkomu nedeniyle ekstremitte radyoterapisi uygulanan hastada yumuşak doku atrofisi

yaşta da fertilitesi üzerinden olmaktadır. Erkek ve kız çocuklarında gonadal gelişim farklı olduğundan ayrı ayrı ele alınacaktır.

Radyoterapinin erkek gonadal fonksiyonlarına etkisi

Kanser tedavisi görüp hayatta kalan erkek çocukların, hem germ hücre kayıpları ve anomalileri hem de gonadal endokrin fonksiyonlarında bozukluklar görülebilmektedir. Bu fonksiyon bozuklukları hastanın tedavi gördüğü sıradaki yaşına ve aldığı tedavilerin şekline bağlı olarak değişiklikler göstermektedir.

Testis ışınlanmasının germ hücrelerinin sayısı üzerine olan etkisi oldukça iyi araştırılmış bir konudur. Doza bağlı olarak 10-600 cGy arası dozlarda sperm sayısında azalma olmaktadır^(26,27). Seminom nedeniyle orşiektomiden sonra paraaortik ve ipsilateral iliak gangliyonlara RT uygulanan hastalarda 32-178 cGy'lik insidental testis dozlarında bile 6 ay-2 yıl süren azospermiler bildirilmiştir⁽²⁷⁾. Hodgkin lenfoma tanısıyla ters Y sahasından ışınlanan ve skrotal bölgenin kurşunla korunmadığı erkeklerin tamamında her iki testisin aldığı 140-300 cGy'lik kümülatif dozların 2-40 ay süreyle azospermi yarattığı saptanmıştır⁽²⁸⁾. Işın dozu 400-600 cGy olduğunda azospermi 3-5 yıl sürer, 600 cGy üstü dozlarda ise germinal hücre kaybı ve FSH artışına bağlı olarak testis volümü azalır ve

genellikle azospermi geri dönüşümsüz olur^(27,29).

Seattle'daki "Kemik İliği Transplantasyon Grubu"nun yaptığı araştırmada TVI (1000 cGy/tek fraksiyon) sırasında puberte sonrası dönemde olan erkeklerin gonadal fonksiyonları değerlendirilmiştir. Hastaların tümünde azospermi görüldüğü ve 41 hastanın sadece 2'sinde kemik iliği transplantasyonundan 6 yıl sonra sperm üretiminin geri döndüğü saptanmıştır⁽³⁰⁾.

Puberte öncesi dönemde de testiküler germ hücreleri radyasyona duyarlıdır, fakat hasta puberteye erişene kadar tubuler hasarın tespiti zordur. Çocukluk çağında Wilms tümörü nedeniyle abdominal RT yapılan ve testisleri 268-983 cGy saçılmış radyasyona maruz kalan 17-36 yaş arası 10 genç erkeğin izlemi sırasında 8'inde oligo/azospermi varlığı gözlenmiştir⁽³¹⁾. Bu sekiz hastanın izleminde FSH seviyelerinde yükselmeler olmamış, buna rağmen germinal epitelde hücre kaybı olmuştur.

Radyoterapi sırasında testislerin abdomene transplantasyonu koruyucu bir yöntemdir⁽³²⁾.

Radyasyon Leyding hücreleri üzerinde de toksik etki gösterir ve yetersiz testesteron salınımına yol açar⁽³³⁾. Puberte öncesi testiste lösemik infiltrasyon nedeniyle 2400 cGy ışınlanan çocuklarda germ hücre kaybı yanında düşük testesteron ve yüksek LH seviyeleri nedeniyle sekonder seks ka-

Tablo 2. Testis ışınlamasının spermatogenesis ve Leyding hücre fonksiyonları üzerine etkisi		
Testis Dozu (Gy)	Spermatogenesis Üzerine Etkisi	Leyding Hücre Fonksiyonu Üzerine Etkisi
<0.1	Etki yok	Etki yok
0.1-0.3	Geçici oligospermi (12ayda geri döner)	Etki yok
0.3-0.5	RT'den 4-12 ay sonra geçici oligo-azospermi, 48 ayda geri döner	Değişken
0.5-1	RT'den 3-17 ay sonra %90< geçici oligo-azospermi, 8-26 ay sonra geri dönüş başlar	Geçici FSH yüksekliği
1-2	2. aydan sonra %100 azospermi, en az 9 ay süreyle devam eder; 30. ayda sperm sayılabilir	Geçici FSH-LH yüksekliği
2-3	1-2.ayda başlayan %100 azospermi, bazılarında kalıcı bazılarında ise 12-24 ayda geri dönebilir, testis volümü azalır	Uzamış FSH yüksekliği, LH'da hafif yükselme, testesteron değişmez
3-4	%100 azospermi, 40 aydan önce geri dönüş olmaz, testis volümü azalır	Kalıcı FSH yüksekliği, geçici LH yükselmesi, HCG stimülasyonuna düşük testesteron yanıtı
12	Kalıcı azospermi ve testis volümü azalması	Yükselmiş FSH-LH, düşük testesteron; puberte gelişimi için ekzojen testosteron gerekebilir
12<	Kalıcı azospermi ve testis volümü azalması	12 Gy'den sonra etkiler çok belirgin ve hormon replasman tedavisi kesinlikle gerekli
(Kaynak 11)		

rakterlerinin gelişmesinde de defekt görülme riski yüksektir^(34,35). Benzer olarak hematolojik malignite nedeniyle puberte öncesi TVI yapılan çocuklarda da puberte gecikmesi saptanmıştır⁽³⁰⁾.

Kranyal veya kranyospinal RT testis üzerinde direkt hasar yapmamakla birlikte hipotalamohipofizer sistemin etkilenmesi sonucu puberte prekoksaya yol açabilir⁽³⁶⁾.

Hastanın gördüğü kemoterapiler ve cerrahi girişimler de gonadal fonksiyonlar üzerinde değişen derecelerde etki yapar. Hastalar rutin takipleri sırasında gonadal fonksiyon bakımından da değerlendirilmeli ve takipte tutulmalıdır. Bu izlemde puberte sonrası libido, impotans, fertilité yönünden değerlendirilip jinekomastrî muayenesi yapılmalıdır. Tanner evreleme sistemine göre vücut kıllanması, penis ve testis boyutu kaydedilmelidir. Hormonal takipte puberte döneminde en azından bir kez LH, FSH ve testesteron seviyesine bakılmalıdır. Puberte sonrası spermioqram yapılarak fertilité durumu saptanmalıdır. Gonadal fonksiyonlar-

da anomali saptanırsa endokrinolog ile birlikte takip ve hormon replasman tedavisi uygulanması faydalı olur.

Radyoterapinin dışı gonad fonksiyonlarına etkisi

Kızların kanser tedavisine bağlı gonadal fonksiyon bozuklukları yönünden takibi daha güçtür. Erkeklerde testis volümü saptanması ve spermioqram kolaylıkla uygulanabilen yöntemler olup kızların takibinde böyle kolay yöntemler bulunmamaktadır.

Overlere uygulanan RT'nin etkisi de testislerde olduğu gibi doza ve yaşa bağlıdır. Geri dönüşümsüz over baskılanması (primer veya sekonder amenore, LH-FSH seviyesinde artış, semptomatik/aseptomatik menapoz ve libido kaybı) 40 yaşından büyük kadınlarda 400-700 cGy gibi düşük dozlarda ortaya çıkarken, yaş ortalaması 6.9 olan çocuklara 1200-5000 cGy gibi daha yüksek dozlar uygulandığında %68'inde amenore oluşmaktadır⁽³⁷⁾. Bir seride puberte öncesi dönemde en

Tablo 3. Erişkin kadınlarda radyoterapi dozlarının over fonksiyonları üzerine etkisi	
Minimum Over Dozu (Gy)	Etki
0.6	Etki yok
1.5	Çoğu genç kadında etki yok, fakat 40 yaş< kadınlarda sterilizasyon riski var
2.5-5	Yaşa bağlı etki. 15-40 yaş arası %30-40 kalıcı sterilite; 40 yaş <%90 kalıcı sterilite.
5-8	Yaşa bağlı etki. 15-40 yaş arası %50-70 kalıcı sterilite; diğerlerinde geçici amenore
8<	%100 kalıcı sterilite
(Kaynak 11)	

Tablo 4. Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinden sonra görülebilen pubertal bozukluklar		
	Erken Puberte	Geç Puberte /Hipogonadotropik Hipogonadizm
ALL, kranyal RT yok	-	-
ALL, kranyal RT var	+	-
KİT + TVI	-	K=++, E= -
KİT+ KT	-	K=++, E= -
Kranyal RT uygulanan beyin tm	++	+
ALL, akut lenfoblastik lösemi, KİT: Kemik iliği transplantasyonu, TVI: Tüm vücut ışınlaması, -:gözlenmez, +:gözlenir, ++:sıklıkla gözlenir, K: Kız, E: Erkek (Kaynak 36).		

azından bir overi RT sahasında olup 90-1000 cGy doz alan hastaların %23'ünde over fonksiyon bozukluğu saptanmıştır⁽³⁸⁾. Hodgkin tedavisi sırasında oofaropeksi yapılarak kurşun bloklarla korunan hastaların %50-60'nda, benzer dozlarda, geri dönüşümlü sekonder amenore olmuş ve birkaç ay-4 yıl içinde düzelmiştir^(38,39). Tablo 3'de radyasyon dozlarının over fonksiyonlarını etkileme derecesi yer almaktadır.

TVI sırasında 1000 cGy/tek fraksiyon uygulanan kız çocuklarının çoğunda primer amenore veya sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi durumu ortaya çıkmaktadır^(40,41,42). Bu hastalarda prematür menapoz da bildirilmiştir.

Kranyal/kranyospinal RT'nin etkisi çok belirgin değildir. Medulloblastom tedavisi gören kızlarda sadece kranyospinal RT (3000 cGy) sonrasında belirgin gonadal toksisite saptanmadığı bildirilmektedir⁽⁴³⁾. Bunun tersine benzer yaştaki ALL'li çocuklara kranyospinal (1800-2400 cGy) veya kranyospinal+abdominal (1200 cGy) RT ile yüksek LH ve FSH sırasıyla %93 ve %49 oranlarında saptanmış ve çoğunda gecikmiş menarş oluşmuş-

tur⁽⁴⁰⁾. Bu hastalarda uzun süreli KT uygulamalarının etkisi de gözardı edilmemelidir.

Kız çocuklarının da takiplerinde sekonder seks karakterlerinin gelişimi ve menarş yaşı kaydedilmelidir. Gecikmiş puberte varlığında endokrinolog eşliğinde tedavi düzenlenmesi yerinde olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ries LAG, Smith MA, Gurrey JG, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents. United States SEER Program 1975-95, National Cancer Institute SEER Program. NIH Pub No 99-4649, Bethesda, MD, 1999:1-5.
2. Meadows AT. Risk factors for second malignant neoplasms: Report from the Late Effects Study Group. Bull Cancer, 1988; 75:125-130.
3. Meadows AT, Black B, Nesbit MEJ, et al. Long term survival. Clinical care, research, and education. Cancer 1993; 71:3213-3215.
4. Oberfield SE, Allen JC, Pollack J, et al. Long-term endocrine sequelae after treatment of medulloblastoma: prospective study of growth and thyroid function. J Pediatr 1986; 108(2):219.
5. Hokken-Koelega ACS, van Doorn WD, Hahlen K, et al. Long-term effects of treatment for acute lymphoblastic

- leukemia with and without cranial irradiation on growth and puberty: a comparative study. *Pediatric Research* 1993; 33:577-582
6. Merchant TE, Goloubeva O, Prichard DL, et al. Radiation dose-volume effects on growth hormone secretion. *Int J Radiat Biol Phys* 2002; 52:1264-70.
 7. Shalet SM, Price DA, Beardwell CG, et al. Normal growth despite abnormalities of growth hormone secretion in children treated for acute leukemia. *J Pediatr* 1979; 94:719.
 8. Blatt J, Lee P, Suttins J, et al. Pulsatile growth hormone secretion in children with acute lymphoblastic leukemia after 1800 cGy cranial radiation. *Int J Radiat Biol Phys* 1988; 15:1001-1006.
 9. Shalet SM, Ogivly-Stuart AL, Crowne EC, et al. Indications for human growth hormone treatment of radiation induced growth hormone deficiency. In: Green DM, D'Angio GJ, eds. Late effects of treatment for childhood cancer. New York: Wiley-Liss; 1992; 71-79.
 10. Bloom HJ, Wallace EN, Henk JM. The treatment and prognosis of medulloblastoma in children: a study of 82 verified cases *AJR Am J Roentgenol* 1969; 105:43.
 11. Halperin EC, Constine LS, Torbell NJ, Kun LE. *Pediatric Radiation Oncology 3rd Edition* by Lippincott Williams & Wilkins 1999; 457-537.
 12. Meadows AT, Hobbie WL. The medical consequences of cure. *Cancer* 1986; 58: 524.
 13. Perthes G. Über den Verlauf der Röntgenstrahlen auf epitheliale Gewebe insbesondere aus dem Carcinom. *Arch Klin Chir* 1903; 51: 955-1000.
 14. Fosterling K. Über allgemeine und partielle Wachstumsstörungen nach kurz dauernden Röntgenbestrahlungen von Säugetieren. *Arch Klin Chir* 1906; 81:506.
 15. Dalinka MK, Mazzeo V. Complications of radiation therapy. *Crit Rev Diagn Imag* 1984; 23:236-267.
 16. Dawson WB. Growth impairment following radiotherapy in childhood. *Clin Radiol* 1968; 19:241-256.
 17. Donaldson SS. Effects of irradiation on skeletal growth and development. In: Green DM, D'Angio GJ, eds. Late effects of treatment for childhood cancer. New York:Wiley-Liss. 1992; 63-70.
 18. Blackburn J, Wells AB. Radiation damage to growing bone; the effect of x-rays doses of 100-1000 rads on mouse tibia and knee joints. *Br J Radiol* 1963; 36:505-513.
 19. Rubin P, Cassarett GW. *Clinical radiation pathology*, vols. I and II, Philadelphia: WB Saunders, 1968.
 20. Rubin P, Van Houtte P, Constine L. Radiation sensitivity and organ tolerances in pediatric oncology: a new hypothesis. *Front Radiat Ther Oncol* 1982; 16: 62-82.
 21. Rubin P. The Franz Buchke lecture: Late effects of chemotherapy and radiation therapy. A new hypothesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 5-34.
 22. Timothy AR, Tucker AK. Osteonecrosis in Hodgkin's disease. *Br J Radiol* 1978; 51:328.
 23. Felix C, Blatt J, Goodman MA, Medina J. Avascular necrosis of bone following combination chemotherapy for acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1985; 13:269.
 24. Gilsanz V, Carlson ME, Roe TF, Ortega JD. Osteoporosis after cranial irradiation for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1990; 117:238.
 25. Jaffe N, Toth BB, Hoar RE, et al. Dental and maxillofacial abnormalities in long term survivors of childhood cancer: effects of treatment with chemotherapy and radiation to the head and neck. *Pediatrics* 1984; 73: 816.
 26. Hahn EW, Feingold BS, Simpson L, Batata M. Recovery from aspermia induced by low dose radiation in seminoma patients. *Cancer* 1982; 50:337.
 27. Rowley MM, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testes. *Radiat Res* 1974; 59: 665.
 28. Speiser B, Rubin P, Cassertt G. Aspermia following lower truncal irradiation in Hodgkin's disease. *Cancer* 1973; 32:692.
 29. Clifton DK, Bremner WJ. The effect of testicular x-irradiation on spermatogenesis in man. *J Androl* 1983; 4: 387.
 30. Sanders J: Late effects after bone marrow transplantation. In Schwartz CL, Hobbie WL, Constine LS, Ruccione KS (eds). *Survivors of childhood cancer: assesment and management*. St. Louis: Mosby-yearbook 1994; 293.
 31. Shalet SM, Beardwell CG, Jacobs HS, Pearson D. Testicular function following irradiation of the human prepubertal testes. *Clin Endocrinol* 1978; 9:483.
 32. Heyn R, Raney RB, Hayes DM, et al. Late effects of therapy in patients with paratesticular rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1992; 10:614.
 33. Brauner R, Czernichow P, Czernichow P, Gramer P, et al. Leyding-cell function in boys following treatment for testicular relapse of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1227.
 34. Blatt J, Sherins RJ, Niebrugge D, et al. Leyding cell function in boys following treatment for testicular relapse of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1227.
 35. Shalet SM, Horner A, Ahmet SR, Morris-Jones PH. Leyding cell damage after testicular irradiation for lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 1985; 61:53.
 36. Müller J. Disturbance of pubertal development after cancer treatment. *Best Practice & Research*. 2002; 16: 91-103.
 37. Stillman RJ, Schinfeld JS, Schiff I, et al. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 62.
 38. Ortin TTS, Shostak CA, Donaldson SS. Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: the Stanford experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:873.
 39. Thomas PRM, Winstanly D, Peckham MJ, et al. Reproductive and endocrine function in patients with Hodgkin's disease: effects of oophorectomy and irradiation. *Br J Cancer* 1976; 33:226.
 40. Hamre MR, Robison LL, Nesbit ME, et al. Effects of radiation on ovarian function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1759.
 41. Kolb HJ, Bender-Gotze C. Late complications after allogeneic bone marrow. *Transplant* 1990; 6: 293.
 42. Liesner RJ, Leiper AD, Hann IM, Chessels JM. Late effects of intensive treatment for acute myeloid leukemia and myelodysplasia in childhood. *J Clin Oncol* 1994; 12:916.
 43. Bath LE, Hamish W, Wallace B, et al. Late effects of the treatment of childhood cancer on the female reproductive system and the potential for fertility preservation. *Int J Obst Gynaecol* 2002; 109:107-14.