

PEDİATRİK ONKOLOJİDE TEDAVİYE BAĞLI (endokrin) GEÇ YAN ETKİLER

Serap KARAMAN*

Son yıllarda çocukluk çağında görülen kanserlerin sıklığında artış olmakla birlikte, kanser tedavisi görerek hayatta kalan çocuk sayısında da bir artış kaydedilmiştir. Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağında en sık görülen kanser türüdür. Tüm çocukluk çağı kanserlerinin % 25-30'unu oluşturmaktadır. Son 30 yılda gelişen yoğun, kombine tedavi yöntemleri, santral sinir sistemini (SSS) koruyucu tedaviler ve destekleyici bakımdaki ilerlemeler ile ALL'de sağkalım oranı % 80'lere ulaşmakta, diğer kanserlerde ise önemli gelişmeler kaydedilmektedir (1,2). Sağkalım oran ve süresi uzadıkça tedavi sonucu gelişen yan etkilerin görülme sıklığı artmakta ve tedavinin geç etkileri giderek önem kazanmaktadır. Geç etkiler tedavi bitiminden aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Tedavide kullanılan kemoterapötik ajanlar kadar radyoterapi de, çeşitli sistem ve dokuları etkileyerek farklı yan etkiler oluşturabilmektedir. Hastanın yaşına, kanser tipine, takip süresine, genetik predizpozan faktörlere ve kullanılan tedavi protokollerine göre geç yan etkiler de değişkenlik gösterebilmektedir (1,32). Bunlar arasında endokrin sisteme ait sorunlar ve metabolik problemler, öğrenme güçlükleri, psikolojik sorunlar, sekonder malignite gelişmesi sayılabilir. Endokrin sisteme ait geç yan etkiler diğerlerinden daha sık görülmektedir (4). Endokrin sistemde görülen etkiler başlıca 3 bölge üzerinde toplanmaktadır: Hipotalamo-hipofizer bölge, tiroid bezi ve gonadlar. Hem hipotalamo-hipofizer sistem, hem de gonadların etkilenmesiyle birincil ve ikincil tipte seks hormon yetersizliği birlikte görülebilmektedir.

ENDOKRİN SİSTEMDEKİ GEÇ YAN ETKİLER:

A) BÜYÜME ÜZERİNE ETKİLER:

Kanser tedavisindeki gelişmeler ile erişkin yaşa ulaşan hastaların artması sonucu, yaşamın daha sonraki dönemlerinde büyüme hızı yetersizliği ve buna bağlı boy kısalığı saptanabilmektedir. Aktif hastalık sırasında ağır sitotoksik etkilere maruz kalan çocuklarda büyümenin normal olarak devam etmesi nadir bir durumdur. Hastalığın kendisi dışında, kötü beslenme, enfeksiyonlar ve katabolizmanın artması da büyümeyi engellemektedir. Ancak KRT (kranial radyoterapi) ya da KSRT (kraniospinal radyoterapi) ve buna bağlı büyüme hormonu eksikliği, yoğun kemoterapi uygulanması, büyüme hızının yetersiz olmasına yol açan en önemli etkenler olarak gösterilmektedir. Tedavi yaşı ne kadar küçükse yan etki görülme riski de o kadar fazla olmaktadır (5,6).

Radyoterapi (RT) / Kemoterapi (KT) ve Büyüme: Radyasyon, tümör hücrelerini yok ederken çevredeki normal dokularda hasar oluşturabilmektedir. Çocukluk çağında hızlı büyümeye bağlı olarak normal dokuların radyasyona hassasiyeti erişkinlere göre daha fazla olmaktadır (5). Radyoterapinin yan etkisi genellikle akut olmayıp, tedavi bitiminden aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Bu yan etkilerin derecesi, RT'nin dozu ve fraksiyon büyüklüğü, tedavi süresi, diğer tedavi yöntemleri ile birlikteliği yanında hastanın yaşına, gelişme evresine ve doku duyarlılığına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (7).

Hipotalamohipofizer aks, RT'nin zararlı etkisine en duyarlı bölgedir. Birçok çalışmada hipotalamusun hipofizden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (3). Hipofiz nöroendokrin sistemin en önemli parçalarından biri olup, büyüme, üreme, laktasyon ve metabolizmanın dengesini sağlamak ve devam ettirmek için gereklidir. Büyüme hormonu (BH) epizodik olarak ön hipofizden salgınır. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (BHRH), hipotalamusta yapılı ve BH salgılanmasını indükler.

Büyümeyi bozan endokrin faktörlerin başında büyüme hormonu eksikliği ve erken puberte gelmektedir. Kranial RT'yi takiben nöroendokrin hasarın ilk ve en sık ortaya çıkan göstergesi büyüme hormonu eksikliğidir ve ışınlama zamanına ve dozuna bağlı olarak gelişmektedir (8). Onsekiz Gy kadar düşük dozlarda uygulanan radyoterapiden yıllar sonra bile izole BH eksikliği görülebilirken, yüksek doz RT'de panhipopituitarizm tablosu gelişebilir (3,4). Bir çalışmada 30 Gy üzerinde ışınlamadan sonraki 5 yıl içinde hemen tüm vakalarda BH eksikliği görüldüğü, 18-24 Gy dozlarda 10 yıl ve sonrasına kadar BH eksikliğinin gelişmeyebileceği bildirilmektedir (9). Ancak bu olgularda da özellikle pubertal dönemde büyüme hormonu salgınımı düzensiz olabilmekte ve büyüme yetersiz kalabilmektedir (9,10).

Hipotalamohipofizer aksın etkilenmesine bağlı olarak GnRH salgınımında da bozukluklar oluşabilmekte, bu da erken ya da gecikmiş puberte ile sonuçlanabilmektedir. Ayrıca hasta ne kadar erken yaşta kranial radyoterapi alırsa erken puberte de o kadar sık gözlenmektedir. Kemik olgunlaşmasındaki hızlanma da, erişkin boyunun kısa kalmasına yol açan bir diğer faktördür (6,11). Küçük yaş da, boy kısalığı için bir risk faktörüdür. Kranial RT'nin özellikle tanı yaşı 5 yaşın altındaki çocuklarda büyümeyi daha fazla baskıladığına dikkat çekilmiş ve ileri yaşta tanı

* İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

alan hastalarda boyun sağlıklı çocuklardan farklı olmadığı saptanmıştır (12). Bir çalışmada, tanı yaşı 12 yaşın altındaki her yaş için erişkin boyu beklenenden 1 cm kadar düşük bulunmuştur (13). Küçük yaşta duyarlılığın artmadığını ve hedef boya ulaşıldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (14).

Spinal RT, kemik büyümesi üzerine etki ederek oturma yüksekliğinde kısalığa yol açabilmektedir. Bu durum özellikle 6 Gy ve üzerinde ışın alanlarda daha belirgin görülmektedir (5). Düşük dozlar verildiğinde de yaşa göre değişen oranda kısalık oluşabilmekte, fakat ortaya çıkma olasılığı daha az olmaktadır. KSRT alanlarda büyüme, sadece KRT alanlara göre daha fazla etkilenmektedir (15).

Tedavi rejimlerinde yer alan KRT uygulamasının yanında KT'nin de büyümeyi etkilediği bildirilmektedir (5,11,16). Yoğun KT'nin büyüme yetersizliğindeki etkisi oldukça önemli olup, bu etki periferik dokularda BH yanıtının azalmasıyla açıklanmaktadır. Kemoterapötik ajanlar, hücre siklusunun çeşitli evrelerine etki ederek hücre bölünme ve çoğalmasını etkilemektedir. Hücrelerin hızlı ya da yavaş çoğalma durumuna göre etkilenme de farklı olmaktadır. Hipotalamo-hipofizer akstaki hücreler ile epifizeal büyüme plaklarındaki hücreler hızlı bölünen hücreler olmadığından bu tip hücrelerde KT'nin etkileri daha azdır. Oysa, kemik iliği ve gastrointestinal mukoza gibi hızlı bölünen hücrelerden oluşan sistemlerde etkilenme daha fazladır. Bu yüzden kendini yenileme özelliği düşük olan dokularda hasar sıklıkla uzun süreli olabilmekte ve bu da fonksiyon eksikliğine sebep olabilmektedir (1). Akut lösemide KT'nin yoğun olarak uygulandığı dönem, tedavinin ilk bir yılıdır. KT boyunca büyüme durmakta, ancak tedavi sonrasında pek çok olguda iki yıl içinde büyümeyi yakalama gerçekleşebilmektedir. Bu yüzden KT'nin erişkin boyunu fazla etkilemediği düşünülmüştür (17,18). Ancak yoğun tedavi protokollerinde daha sık büyüme geriliği saptandığı belirtilmektedir. RT ile birlikte verilen yoğun KT bu sıklığı daha da artırmaktadır. Büyümedeki yavaşlamanın idame tedavisinin sonuna kadar sürdüğü ve bundan sonra büyüme hızının arttığı ile sürülmüştür.

Glükokortikoidler, 6-MP ve MTX, büyümeyi engelleyen kemoterapötiklerdendir. Kemikler üzerine direkt etki ile osteoblastik ve osteoklastik aktivitenin baskılanması ve BH/IGF-1 ekseninin etkilenmesi kemoterapiye bağlı büyüme geriliğinin nedeni olarak gösterilmektedir (19,20).

Kemoterapötiklerin büyüme üzerine etkilerinin incelendiği bir diğer çalışmada, prednizolon, doksorübisin, vinkristin ile ARA-C'nin kırkırdakta somatomedine yanıtı inhibe ettiği (21), 6-MP, MTX ve siklofosfamidin ise böyle bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (22). Bir diğer çalışmada düşük ve orta dozda MTX'in büyüme üzerine olumsuz bir etkisi saptanmadığı fakat yüksek doz MTX'in büyümeyi baskıladığı bildirilmiştir (23). Büyümenin en hızlı olduğu dönemlerde (4 yaş altı ve puberte sırasında) KT'nin iskelet sistemine etkisi en fazla olmakta, dolayısıyla büyüme bozukluğu daha belirgin hale gelmektedir (24). Alkilleyici ajanların, prednizolon ve vinkristinin boy uzaması üzerine etkisi ol-

madığı belirtilmekle birlikte, bunun aksini savunan çalışmalar da mevcuttur (25).

Radyoterapinin KT ile birlikte ya da tek başına uygulanması, bir takım metabolik dengesizliklere de yol açmaktadır. Çocukluk çağında lösemi nedeniyle tedavi alan olgular, yüksek "beden kitle indeksi"ne sahip olup obeziteye eğilimlidirler (26). Vücut ağırlığı, obezite için tek başına yeterli bir gösterge değildir, dolayısıyla ağırlık boya göre ayarlanmalıdır. Bu uygulamada uluslararası bir ortak karar alınmış, konsensus oluşturulmuş ve obezite göstergesi olarak beden-kitle indeksinin (BMİ=body-mass index) kullanılması klinik yaklaşım olarak yararlı bulunmuştur (27). Beden kitle indeksi, ağırlığın boya göre ayarlandığı bir indekstir ve ağırlığın (kg cinsinden) boyun (metre cinsinden) karesine bölünmesi ile elde edilir (BMİ= ağırlık/(boy)² olup, bu oran 25-29,9 ise fazla kilolu, >30 ise obez, 40 ve üzeri ise morbid obez kabul edilir) (27).

ALL tanısıyla tedavi gören çocuklarda tanı ve tedavi sırasında, ayrıca tedaviyi takiben BMİ standart deviasyonları ve persentilleri ile ilgili yapılan çalışmalarda BMİ'nin toplum referans verilerine göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak çalışmalar arasında farklılıklar mevcuttur (28-31). Bunun sebebi, kullanılan tedavi protokollerindeki farklılıkların yanı sıra, kabul edilen referans aralıklarıyla da ilgili olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi ve KRT, fiziksel aktivitedeki azlık ve yetersiz enerji tüketimi obezite gelişiminde önemli faktörlerdir (10,32,33). Obezite riski KRT alanlarda almayanlara göre daha fazladır (34). Kranial RT'nin hipotalamo-hipofizer aksta hasara yol açarak BH salınımını etkilediği, nörosekretuar fonksiyon bozukluğu sonucu büyümeyi ve lipolizi azaltarak obeziteye yol açtığı düşünülmektedir (35-36). Kranial RT dozunun da obezitede etkili olduğu ve 18 ile 24 Gy KRT alan olgular karşılaştırıldığında 24 Gy KRT alanlarda şişmanlık riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (26). Ancak RT alanlarla almayanlar arasında BMİ ve obezite açısından fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (32). Kemoterapinin tek başına ya da RT ile birlikte kullanıldığında obezite gelişiminde etkili olduğunu söyleyen çalışmalar yanında etkili olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (32). Obezite için risk faktörleri arasında, tanı yaşının erken olması ve cinsiyetin kız olması dikkat çekicidir (32,37).

Argülles ve ark (38), BMİ değerleri açısından kız ile erkek cinsiyet arasında fark olmadığını göstermiştir. Bu çalışmanın aksine Odame ve ark (39) obezite sıklığının kızlarda erkeklere göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Oeffinger ve ark (32) da kız cinsiyetin, erken tanı yaşının ve özellikle 20 Gy üzerinde KRT uygulanmasının ALL olgularında obezite için yüksek risk faktörü olduğunu göstermişlerdir.

Leptin, bir peptid hormon olup adipositler tarafından üretilir ve hipotalamustaki reseptörlerle etkileşime girerek gıda alımını baskılayıp, enerji harcamasını artırır. Vücut yağ dokusu ve obezitenin önemli bir belirleyicisidir. İştah kesici özelliğinin dışında endokrin fonksiyonlar ve üreme üzerinde de etkileri vardır (40).

Değişik çalışmalarda leptin seviyeleri ile BMİ arasında

güçlü bir korelasyon olduğu ve ALL tedavisi alan hastalarda leptin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (38,41,42,43). Brennan ve ark (42), ALL nedeniyle KRT alan olguları, BMİ ve leptin değerleri açısından sağlıklı grup ile karşılaştırmış ve BMİ değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulmazken, leptin seviyelerini hasta grubunda daha yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada cinsiyete bağlı farklılık gösterilememiştir. Ancak leptin düzeyinin lösemi tedavisi gören kızlarda erkeklere göre artmış olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (44).

Daha önce yapılan bir çalışmada ALL nedeniyle profilaktik KRT almış ve büyüme hormonu eksikliği olan bireylerde, artmış yağ kütlesinin artmış leptin düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak leptin artışının, leptin ekspresyonundaki değişikliğe mi, yoksa hipotalamusa uygulanan radyoterapi sonucu gelişen leptine duyarsızlık nedeniyle mi olduğu tam olarak bilinmemektedir (32). Kemoterapi kesildikten sonra şişman olmaya eğilimli bu hastalar için leptin ölçümü, obezite riski açısından iyi bir gösterge olabilir. Hipotalamusun radyasyondan zarar görmesi sonucu oluşan leptine duyarsızlık, yağ kitlesindeki artışa, dolayısıyla obeziteye yol açmaktadır. Ayrıca hiperinsülinemi, insülin rezistansı, glukoz intoleransı gibi birtakım metabolik bozukluklarla da görülebilmektedir (44). Azalmış BH sekresyonu da bu metabolik bozukluklara katkıda bulunmaktadır. Karbonhidrat, lipid ve insülin metabolizması ağırlıklı olarak karaciğerde gerçekleştiğinden, kemoterapötik ilaçların hepatotoksik etkileri de etyolojide rol oynamaktadır.

B) TİROİD FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLER

Malign hastalıklarda tedaviye bağlı olarak gelişen tiroid bozuklukları, ya hipotalamus-hipofiz-tiroid aksındaki etkilenme ile, ya da tiroid bezinin direkt etkilenmesi ile oluşur (45).

Tiroid bezi, direkt olarak boyun bölgesine uygulanan RT'den olduğu kadar, KSRT ve hatta KRT sırasında saçılan radyasyondan da etkilenebilir (46). ALL tedavisi sırasında ve sonrasında, özellikle KRT alan olgularda, tiroid fonksiyonlarında bozukluk olduğunu gösteren çalışmaların yanında (47-49) tiroid fonksiyonlarının etkilenmediğini gösteren çalışmalar da vardır (50,51).

Hem kranial hem de boyun bölgesine uygulanan RT'nin klinik belirti vermeyen hafif tiroid eksen bozukluklarına sebep olabileceği ileri sürülmektedir (52,53). ALL'de tiroid bezi ile ilgili olarak en sık gelişen bozukluk primer hipotiroidi olmakla birlikte bazen hipertiroidi, guatr veya nodüller de görülebilmektedir (54,55). Rose ve ark (56), lösemi tedavisinden yaklaşık 10 yıl sonra, olguların %15'inde santral hipotiroidi geliştiğini ortaya koymuşlardır. Gözdaşoğlu ve ark (57) 16 ALL olgusunun 2'sinde subklinik primer hipotiroidi ve 3 olguda da subklinik santral hipotiroidi tespit etmişlerdir. Tiroid fonksiyonlarında bozukluk saptanmayan 11 olgunun ise profilaktik olarak düşük doz (18-24 Gy) KRT alan hastalar olduğu belirtilmiştir. Hipofize uygulanan 20 Gy ve üzeri KRT'de, belirgin TSH eksikliği (santral hipotiroidi) riski % 9 olarak bildirilmekle birlikte (58), Birbaek ve ark (33), ALL nedeniyle 24 Gy KRT alan

olgularda TSH düzeylerini normal bulmuşlardır. Antineoplastik ilaçlardan vinkristinin sisplatin ile birlikte, alkilleyici ajanların vinka alkaloidleri, steroid ve radyoterapi ile birlikte kullanılmasının tiroid fonksiyonlarında bozukluk yaptığı bildirilmiştir (59-61). Ancak KT'nin tiroid fonksiyonları üzerine zararlı etkisi bulunmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (62).

C) GONAD FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİLER:

Çocukluk çağı kanserlerinde tedavideki başarı, erişkin döneme ulaşan hastalarda gonad fonksiyon bozukluklarını da beraberinde getirmektedir. Kemoterapi ve RT uygulamaları, erkeklerde germ hücrelerine hasar vererek spermatogenezin bozulmasına yol açabilmekte, dolayısıyla sterilite riskini arttırmakta, kızlarda ise oosit sayısında azalmaya neden olarak doğurganlığı azaltmakta ve erken menopoza neden olabilmektedir (63). Kısırlık, tedavi yan etkileri arasında psikolojik travmaya sebep olan en önemli tablodur.

Gonad fonksiyonları, farklı metodlarla değerlendirilebilmektedir. Bunlar arasında FSH ve LH seviyeleri, seks hormonlarının tayini ile erkeklerde sperm analizi ve testis biyopsisi en sık kullanılanlardır. Fonksiyon bozuklukları, hastanın tedavi yaşına, ilaca ve doza spesifik olmak üzere, aldığı tedavi protokolüne göre değişkenlik gösterebilmektedir (64).

Radyoterapi/kemoterapi ve gonad fonksiyonları:

Hipotalamus-hipofiz-gonad aksı, KT ve RT'den etkilenir ve bu durum, hastalığın kendisine, tedavi yaşına, cinsiyete, KT'nin dozuna ve tipine, RT durumuna, ayrıca RT'nin doz, yer ve fraksiyon sayısına bağlı olarak değişkenlik gösterir (65). Hipotalamohipofizer bölge etkilenip gonadotropin veya GnRH salgılayan hücreler harap olursa hipogonadotropik hipogonadizm söz konusudur, testosteron ve östradiolün yanı sıra FSH ve LH da düşüktür. Gonadlar primer olarak etkileniyse, T ve E2 düşüklüğü ile birlikte artmış FSH ve LH ile seyreden hipergonadotropik hipogonadizm söz konusudur. FSH seviyesi, seminifer tüplerde hasarın hassas bir göstergesidir. Ayrıca KRT, LH ve FSH sekresyonu üzerine etki ederek sekonder gonadal yetersizliğe sebep olarak doğurganlığı olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Her iki durumda da erkeklerde spermatozoidler, kızlarda oositler zarar gördüğünde germ hücre yetersizliği gelişir, puberte başlamayabilir ya da başlasa bile ilerlemesinde sorunlar yaşanabilir. Kranial ışınlama 18-24 Gy dozlarında erken puberteye neden olurken, kranial tümörlerde verilen yüksek doz (45-50 Gy) ışınlama gecikmiş puberte ve hipogonadizme neden olmaktadır. Kranial RT 30 Gy ve üzerindeki dozlarda uygulandığında panhipopituitarizm gelişebilir, uzun dönem takiplerde önce BH eksikliği gözlenirken, bunu LH, FSH, ACTH ve TSH eksikliği izler (66). ALL protokollerinde düşük doz KRT (<30 Gy) yer aldığından hastalarda kranial profilaksi için uygulanan RT'nin gonadotropinler üzerine etkisi daha azdır. Ancak düşük doz KRT de aksı etkileyebilir (67).

İnhibin-A ve özellikle inhibin-B ölçümlerinin de, kız ve erkeklerde gonad fonksiyonlarını değerlendirmede değerli

bir gösterge olarak kullanılabileceğini öngören çalışmalar mevcuttur (68).

İnhibin, transforming growth faktör , (TGF) ailesine mensup bir glikoproteindir. Kadınlarda hem inhibin-A, hem inhibin-B, erkeklerde ise baskın olarak inhibin-B yapılmaktadır. Erkeklerde testisin Sertoli hücrelerinden salgılanmaktadır. Sertoli hücre fonksiyonunu ve spermatogenezisi direkt olarak gösteren bir markerdir. Aynı zamanda testis volümü ve sperm yoğunluğu ile de ilişkilidir. Düşük düzeyler sperm yapımının da yetersiz olduğunun bir göstergesidir.

İnhibinler, kadında over granüloza hücrelerinden salgılanmaktadır. Over fonksiyonları için FSH, dolaylı bir gösterge iken, inhibin-B doğrudan over foliküllerinden salgılandığından direkt bir göstergedir. FSH'nın aksine kandaki östradiol düzeylerinden etkilenmediğinden FSH'dan daha stabil ve güvenilirdir. Düşük düzeylerde ölçülen inhibin-B, over rezervinin, dolayısıyla başarılı oosit üretiminin yetersiz olacağını gösterir (69,70).

Kanser tedavisi gören çocuklarda, inhibin-B ile FSH düzeylerinin birlikte ölçümünün kemoterapinin gonadotoksik etkileri için bir gösterge olabileceği belirtilmiştir (71,72). Kanser tedavisi gören olgularda azalmış over volümü ve düşük inhibin B düzeyleri, henüz başlamakta olan over yetersizliğini belirlemede bir gösterge olarak kullanılabilir (73). İnhibin-B, erkeklerde de germinal epitel hasarını göstermedi oldukça duyarlı bir göstergedir. Lahteenmaki ve ark (74), 27 postpubertal ve 12 pubertal erkekte gonad fonksiyonlarına bakmışlar ve sadece testiküler kanserli bir olguda inhibin düzeylerini çok düşük, FSH düzeylerini ise yüksek bulmuşlardır

Marianne ve ark (75) beyin tümörü nedeniyle RT ve KT alan 30 erkek hastada FSH, LH, inhibin B, T, SHBG düzeylerine bakmış, RT ve KT'yi birlikte alan olgularda FSH ve LH düzeylerini, sadece KRT alanlara göre yüksek ve inhibin-B düzeylerini düşük bulmuşlardır. Burada yüksek doz KRT'nin hipotalamohipofizer bölgeyi etkilediği ve adjuvan KT'nin primer gonad hasarının göstergesi olan inhibin-B düzeylerinde azalma yapabileceği savunulmuştur.

Germ hücre harabiyeti ergenlik öncesi ve ergenlik döneminde belirti vermez. Puberte gelişimi iyi olmasına rağmen ileri yıllarda kadınlarda amenore, menstruasyon bozuklukları, erken menopo; erkeklerde ise kısırlık ve cinsel fonksiyon bozuklukları gelişebilir. Ayrıca RT, prolaktin inhibitör faktör'ün etkisini ortadan kaldırarak hiperprolaktinemi oluşturabilmektedir. Buna bağlı olarak libido kaybı ve kısırlık gelişebilmektedir (76).

Testiküler hasar, ilk kez 1948 yılında nitrojen mustard tedavisi sonrası saptanan azospermi ile gündeme gelmiştir (77). Gonadal toksisiteye neden olan kemoterapötiklerin çoğu, fertilité üzerine etkili olmakta, erkeklerde azospermi gelişirken, kadınlarda hormon üretimi ve fertilité bozukluğu ile karakterize over hasarı görülmektedir.. Alkilleyici ajanların (AA), sitarabin, vinblastin, prokarbazin ve sisp-latinin gonadotoksik etkileri bilinmektedir (78,79). Bunlar arasında alkilleyici ajanlar en zararlı grubu oluşturmaktadırlar (80,81). Tablo 1'de gonadotoksik olduğu gösterilmiş kemoterapötiklerin listesi yer almaktadır (64).

Bir alkilleyici ajan olan siklofosfamid, diğerlerine göre daha gonadotoksiktir (82,83). Siklofosfamid için kümülatif doz etkili olup 400 mg/kg'ın altındaki dozlarda gonadal disfonksiyon görülme sıklığı % 10'un altında iken bu dozun üzerinde prepubertal erkeklerde % 30'a ve erişkin erkeklerde ise % 68-95'e çıkmaktadır (83,84). Sitozin arabinozidinin (ARA-C) 1 gr/m² üstündeki dozlarda gonadotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir (85). Siklofosfamid ve ARA-C ile tedavi edilmiş ALL hastalarında da germinal epitel hasarı bildirilmiştir (86).

Over boyutları, overlere direkt olarak uygulanan RT'den ve yüksek dozlarda kullanılan gonadotoksik KT'den etkilenir (87,88). Bath ve ark (67), ALL nedeniyle düşük doz alkilleyici ajanların da bulunduğu standart KT ve KRT (18-24 Gy) alan geç adolesan ve genç erişkin 12 kız olguda FSH, LH, E2, inhibin-A ve B değerleri ile over volümlerini, genç erişkinlerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırmışlar, iki grup arasında FSH, LH, inhibin-A ve B, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ve over volümleri arasında fark bulunmazken, E2 düzeylerini hasta grupta daha düşük bulmuşlardır. Değişik maligniteler nedeniyle tedavi gören ve 47'si ALL olan 100 olguda hem inhibin-B değerleri, hem de over volümleri, kontrol grubuna göre düşük saptanan bir çalışmada, bu durumun abdominal bölgeye uygulanan RT'ye veya KT'ye bağlı olabileceği düşünülmüştür (89). Germ hücre harabiyeti göstergesi olan FSH yüksekliğinin tespit edildiği çalışmalar yanında (90,91) E2 düzeyinin normal sınırlar içinde bulunduğu ve over fonksiyonlarının korunduğu çalışmalar da mevcuttur (44,92).

Hem KT hem de RT, oositlerin erken ve hızlı yıkımına yol açarak hormon üretiminde azalmaya ve erken menopoza yol açabilir (63,93).

Kemoterapinin kızlarda over fonksiyonları ve pubertal olgunlaşma üzerine etkili olmadığını gösteren çalışmaların aksine (91,94) etkilenenlerde hem gecikmiş puberte hem

Tablo 1: Gonadotoksik etkileri gösterilmiş ilaçların listesi.

Grup	Gonadotoksisitesi kanıtlanmış olanlar
Alkilleyici ajanlar	Siklofosfamid, Klorambusil, Melfalan, Busulfan, Lomustin, Karmustin
Antimetabolitler	Sitarabin
Vinka alkaloidleri	Vinkristin, Vinblastin
Diğerleri	Prokarbazin, Sisplatin

de ovum kaybına bağlı amenore görülebildiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Nitekim erken menopoz ALL tedavisine bağlı olarak gelişebilen yan etkilerdendir (86).

Overler nispeten dirençli olsa da testislerin kemoterapiye duyarlılığı yüksektir. Testiste germ epiteli her yaş grubunda zarar görmektedir. Germinal epitel, sitotoksik etkiye Leydig hücrelerinden daha duyarlıdır (95).

Testosteron ve LH, primer olarak spermatogenezden sorumludur. Spermatogenez, üremeyi değerlendirmede önemli bir parametre olup, standart risk grubunda olan ve daha düşük dozda kemoterapi alan hastalarda minimal etkilenir veya hiç etkilenmez iken, yüksek risk grubundaki hastalarda yüksek dozlarda alkilleyici ajanlar kullanıldığından ciddi olarak hasar görmektedir. Germinal epitel KT ve RT'ye bağlı olarak zarar görmekte, buna bağlı olarak oligo-azospermi gelişebilmektedir. Adolesans döneminde germinal epitel, prepubertal döneme göre daha hassastır. Testiküler hasar, ilaca ve dozlarına göre değişkendir (64). Testise uygulanan RT, germ hücre sayısını etkilemekte, dolayısıyla sperm sayısında azalmaya neden olmaktadır. Testise alınan ışın dozu 400-600 Gy olduğunda azospermi ortalama 3-5 yıl sürer, 600 Gy'in üzerindeki dozlarda ise

germinal hücre kaybı ve FSH artışına bağlı olarak testis volümü azalır ve genellikle azospermi kalıcı olur. Prepubertal dönemde testiküler germ hücreleri radyasyona duyarlıdır, ancak bu dönemde tübüler hasarın tespiti zordur. Radyasyon, Leydig hücrelerini de etkileyerek yetersiz testosteron salınımına yol açmaktadır (5).

Sklar ve ark (96), 18-24 Gy profilaktik KRT alan ve gonadotoksik etkisi olan alkilleyici ajan içermeyen kombine KT alan erkeklerin çoğunda, testis fonksiyonlarını normal bulmuşlardır. Testis fonksiyonlarının bozulmadığı da başka araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir. (97). Bununla birlikte ALL tedavisi gören erkeklerde hormon seviyeleri normal olsa bile testiküler biopsi ile seminifer tübül-lerde hasar ve intersitisyel fibrozis oluştuğunu ve bu hastalar erişkin döneme geldiklerinde hormon seviyelerinde anormallik ve sperm sayılarında düşme olduğu da bildirilmiştir (144). Düşük testis volümü de, tubuler hasarın bir göstergesidir (82). ALL tedavisi gören erkek hastalarda yapılan çalışmalarda, çoğunlukla testis volümü yaşa göre nispeten küçük olmakla birlikte, pubertenin ve sekonder seks karakterlerinin normal geliştiği bildirilmektedir (91,98). Testise RT uygulanmamasına rağmen testis vo-

Tablo 2. RT'nin geç yan etkilerinin değerlendirilmesi

Sistem	Potansiyel etkiler	İzlem
Merkezi sinir sistemi	Erken puberte, BH eksikliği, diğer hipotalamohipofizer ve kognitif disfonksiyonlar, lökoensefalopati, sekonder beyin tm, inme, ootoksisite, miyelit, körlük, periferik nöropati	Büyüme gelişmenin takibi, nöroendokrin, nörokognitif ve psikolojik değerlendirme, kulak ve göz muayenesi, nörolojik muayene
Göz	Katarakt, optik nöropati	Göz muayenesi
Kardiovasküler sistem	Kardiomyopati, perikardit koroner arter hastalıkları, kapak hastalıkları	EKG, ekokardiografi
Solunum sistemi	Akciğer fibrozisi	Akciğer fonksiyon testleri
Tiroid	Gizli, aşikar ya da kompensatuar hipotiroidi, tirod nodülleri veya kanseri, hipertiroidi	Tiroid fonksiyon testleri
Gonadlar	Menopoz, oligo-azospermi, leydig hücre fonksiyon bozukluğu	LH, FSH, östradiol veya testosteron ölçümü, endokrinolojik ve jinekolojik değerlendirme, spermiogram
İkincil tümörler	Sarkom, SSS tümörleri, meme kanseri, melanom,...	Mamografi ve rutin muayene

Tablo 3. KT'nin geç yan etkilerinin değerlendirilmesi

Sistem	Kemoterapötik ajan	Potansiyel etkiler	İzlem
Merkezi sinir sistemi	İntratekal KT, yüksek doz metotrexat	Kognitif disfonksiyon, lökoesfalopati	Nörokognitif ve nörolojik değerlendirme
Kardiovasküler sistem	Antrasiklin	Kardiomyopati, aritmi	EKG, ekokardiografi
KBB	Sisplatin	İşitme kaybı	Odiyolojik değerlendirme
Solunum sistemi	Bleomisin, nitrozürea	Restriktif akciğer hastalığı	Akciğer fonksiyon testleri
Üriner sistem	Siklofosfamid, ifosfamid	Hemorajik sistit, sekonder mesane kanseri	Tam idrar tahlili
Hepatik sistem	Metotreksat, tioguanin, daktinomisin	Hepatik disfonksiyon, venookluziv hastalık	Karaciğer fonksiyon testleri ve doppler USG
Böbrek	Sisplatin, yüksek doz metoteksat	Böbrek yetmezliği, elektrolit dengesizliği	Tam idrar tahlili, böbrek fonksiyon testleri
Gonadlar	Alkilleyici ajanlar, nitrozürea	Over yetmezliği (erken menopoz), testiküler yetmezlik (leydig hücre disfonksiyonu)	LH, FSH, östradiol, testosteron, reproduktif, endokrinolojik ve jinekolojik muayene, spermiogram
İkincil tümörler	Alkilleyici ajanlar, topoizomeras II inhibitörleri,	Lösemi, mesane kanseri	Tam kan sayımı, tam idrar tahlili

lümlelerinin düşük bulunduğu başka çalışmalar da mevcuttur (99,100). Erkek üretkenliğini göstermede en güvenilir metod sperm analizleridir. Prepubertal dönemde testiste henüz spermatogenez başlamamasına ve matür spermatozoa üretilmemesine rağmen, bu dönemde verilen sitotoksik KT, gelecekte fertilitiyi bozabilmektedir (82). Pelvik ve gonadal RT, doza bağımlı olarak her iki cinstede gonad hasarına yol açmaktadır ancak testis ovuma göre daha duyarlıdır (96). Testis ışınlanmasında 20 Gy'in üzerindeki dozlarda ağır testis hasarı, T sentez bozukluğu ve sterilite ortaya çıkar. Verilen doz < 20 Gy ise vakaların çoğunda serum T düzeyleri normaldir (82). Ancak yüksek bazal LH düzeyi ile giden kısmi Leydig hücre hasarı oluşabilir. ALL'nin testiküler tutulumunda RT dozu genellikle 20-24 Gy'dir ve bu doz sonucunda kalıcı azospermi, testis volümlerinde azalma veya atrofi, yüksek FSH seviyeleri ile birlikte düşük inhibin-B seviyeleri saptanır (82). Testislerin Sertoli hücreleri, dolayısıyla spermatogonlar, RT'nin oluşturduğu hasara çok duyarlıdır. Erişkin erkeklerde 0.1-1.2 Gy dozda uygulanan RT spermatogenez etkilemekte ancak 4 Gy'nin üzerindeki dozlar kalıcı zarara neden olmaktadır (101). Sklar ve ark (96), testislere RT uygulanmış olguların tümünde azospermi saptamışlardır. Humpl ve ark (102), çocukluk döneminde ALL tedavisi gören olguların % 23'ünde azospermi bulmuşlardır. Yüksek riskli ALL'lerde yüksek doz alkilleyici ajan kullanıldığından spermatogenez etkilenmektedir (65). Güncel protokollerin yaklaşımı ise sağkalım oranını düşürmeden daha düşük dozda

tedavi ile fertilitiyi mümkün olduğunca az etkilemektedir. ALL tedavisi alan olguların çoğunun tedavi sonrasında fertil oldukları gözlenmiştir (83,103), ancak fertilitenin bozulduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (104-105). ALL'de KT ile beraber KRT kullanıldığında fertilitenin sadece KT alanlara göre daha belirgin azaldığı belirtilmiştir (104).

Aşağıdaki tablolarda RT ve KT'nin geç yan etkilerinin değerlendirilmesi ve izlemin nasıl olacağı özetlenmiştir.

Sonuç olarak, kanser tedavisi gören hastalarda geç dönemde klinik veya subklinik bazı bozukluklar ortaya çıkabilmektedir. Bu bozukluklar, hastanın sosyal ve fiziksel yaşamını yakından etkilemektedir. Bu nedenle bu hastaların takibinin iyi yapılması ve gerekli destek tedavinin sağlanması, sağlıklı bir sosyal yaşam için gereklidir.

KAYNAKLAR:

1. Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). 'Principles and Practice of Pediatric Oncology' 4th ed, Philadelphia 2000. pp:489-544
2. Dawn MG, Sheila JS. Cardiovascular Late Effects. J Ped Oncol Nurs 2005;22 :38-47.
3. Wallace H, Green D. Late effects of childhood cancer. 1 th ed. 2004, London.

4. Gleeson KH, Darzy K, Shalet MS. Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. *Best Practice & Research Clin Endocrinol and Metabol* 2002;16:335-48
5. Ağaoğlu Yaman F. Çocukluk Çağında Uygulanan Radyoterapinin Büyüme-Gelişme ve Gonadal Fonksiyonlar Üzerine Etkileri. *Türk Onkoloji Dergisi* 2004;19:159-66
6. Alves CHB, Kuperman H, Dichtchekenian V, et al. Growth and puberty after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2004;59:67-70
7. 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
8. Darzy KH, Shalet SM. Radiation-induced growth hormone deficiency. *Horm Res* 2003;59 (1 supp):1S-11S
9. Sklar C. Endocrine complications of the successful treatment of neoplastic diseases in childhood. *Growth. Genetics&Hormones* 2001;17:37-42.
10. Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, et al. Degree of fatness after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4591-6
11. Pui CH, Crist WM. Biologically and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1994;124:491-503
12. Schrioch EQ, Schell M, Carter M. Longitudinal growth patterns and final heights of long term survivors of childhood leukemia. *J Clin Oncol* 1993;9:400-5
13. Sainsbury CP, Newcombe RG, Hughes IA. Weight gain and height velocity during prolonged first remission from acute lymphoblastic leukemia. *Arch Dis Child* 1985;60:832-36
14. Pochedly C. Prevention of meningeal leukemia: Review of 20 years of research and current recommendations. *Hematol Oncol* 1987;9:15-22
15. Brauner R, Rappaport R, Prevot C, et al. A prospective study of the development of growth hormone deficiency in children given cranial irradiation, and its relation to statural growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:346
16. Celkan T, Özkan A, Apak H, et al. Height development in survivors of childhood cancer. *Austr-Asian J Cancer* 2004;3:51-59
17. Kirk J.A, Raghupathy P, Stevens M.M. Growth failure and growth- hormone deficiency after treatment acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1987;1:190-3
18. Blatt J, Berco B.B, Gillin J.C. Reduced pulsatile growth hormone secretion in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1984;104:182-6
19. Crofton PM, Ahmet SF, Wade JC, et al. Effects of intensive chemotherapy on bone and collagen turnover and growth hormone axis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3121-9
20. Argülles B, Barrios V, Pozo C, et al. Modifications of growth velocity and the insulin-like growth factor system in children with acute lymphoblastic leukemia: A longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000;85:4087-92
21. Katz JA, Pollock BH, Jacaruso D, et al. Final attained height in patients successfully treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1993;123:546-52
22. Shalet SM, Clayton PE, Price DA: Growth and pituitary function in children treated for brain tumours or lymphoblastic leukemia. *Horm Res* 1988;30:53-61
23. Moell C, Garwics S: High dose methotrexate causes short-term suppression of growth in rabbits. *Acta Paediatr* 1995;84:1237-40
24. Saka N, Tütüncüler F. Çocukluk çağı kronik hematolojik ve onkolojik hastalıklarında endokrin patolojiler. *Türkiye Klinikleri* 2004;2:447-55
25. Moell C, Garwics S, Westrgen U, et al. Suppressed spontaneous secretion of growth hormone in girls after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Dis Child* 1989;64:252-58
26. Sklar CA, Mertens AC, Walter A, et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia:role of cranial radiation. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:91-5
27. Cole TJ, Bellizini CM, Flegal KM, et al. Establishing a standart definition for child overweight and obesity worldwide:international survey. *BMJ* 2000;320:1240
28. Mayer EI, Reuter M, Dopfer RE, et al. Energy expenditure, energy intake, and prevalence of obesity during therapy for acute lymphoblastic leukemia during childhood. *Horm Res* 2000;53:193-99
29. Shaw MP, Bath LE, Dufy J, et al. Obesity in leukemia survivors:the familial contribution. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;17:231-37
30. Reilly JJ, Kelly A, Ness P, et al. Premature adiposity rebound in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2775-8
31. Reilly JJ, Blacklock CJ, Dale E, et al. Resting metabolic rate and obesity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Obes* 1996;20:1130-2
32. Oeffinger K, Mertens A, Sklar C, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2003;21:1359-65

33. Birbaeck NH, Fisker S, Clausen N, et al. Growth and endocrinological disorders up to 21 years after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Med Ped Oncol* 1998;30:351-6.
34. Oeffinger K, Buchanan G, Eshelman D, et al. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:424-30
35. Groot-loonen JJ, Otten BJ, Vant Hof MA, et al. Influence of treatment modalities on body weight in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1996;27:92-97
36. Van Dongen Melman JEW, Hokken-Koelega ACS, Hahlen K, et al. Obesity after successful treatment in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Research* 1995;38:86-90
37. Gurney J, Kadan-Lottick N, Packer R, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors. *Cancer* 2003;87:663-73
38. Argüelles B, Barrios B, Buno M, et al. Anthropometric parameters and their relationship to serum growth hormone binding protein and leptin levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *Eur J Endocrinol* 2000;143:243-50
39. Odame I, Reilly JJ, Gibson BES, et al. Patterns of obesity in boys and girls after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Dis Child* 1994;71:147-9
40. Tunçbilek E. Obezite genetik bir hastalık mıdır? Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi;2005;48:101-8
41. Davies H.J, Evans J.A, Jonest E, et al. Osteopenia, excess adiposity and hyperleptinemia during 2 years of treatment for acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *Clin Endocrinol* 2004;60:358-65.
42. Brennan BMD, Rahim A, Blum FW, et al. Hyperleptinemia in young adults following cranial irradiation in childhood: growth hormone deficiency or leptin insensitivity? *Clin Endocrinol* 1999;50:163-9
43. Bulow B, Link K, Ahren B, et al. Survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia, with radiation induced GH deficiency, exhibit hyperleptinemia and impaired insulin sensitivity, unaffected by 12 months of GH treatment. *Clin Endocrinol* 2004;61:683-91
44. Link K, Moell C, Garwicz S, et al. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5003-12
45. Brougham F.H.M., Kelnar J.C., Wallace B. The late endocrin effects of childhood cancer treatment. *Pediatr Rehabil* 2002;5:191-201
46. Darendeliler F. Beyin tümörlerinin tedavisine bağlı oluşan hormonal bozukluklar. *Türk Onkoloji Dergisi* 1995;10:75-8
47. Ferster A, Glinoe D, Van Vliet G, et al. Thyroid function during L-asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia: difference between induction and late intensification. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992;14:192-6
48. Mohn A, Chiarelli F, Di Marzio A, et al. Thyroid function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Endocrinol Invest* 1997;20:215-9
49. Nygaard R, Bjerve KS, Kolmannskog S, et al. Thyroid function in children after cytostatic treatment for acute leukemia. *Ped Hematol Oncol* 1988;5:35-8
50. Giona F, Annino L, Donato P, et al. Gonadal, adrenal, thyroid functions in adults treated for acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 1994;79:141-7
51. Bossi G, Larizza D, Conter V. Thyroid function is not affected by second exposure to Erwinia asparaginase for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 1997;82:507-8
52. Darendeliler F, Özdemir Ö, Poyrazoğlu Ş ve ark. Çocukluk dönemi hematolojik malign hastalıklarda tedaviye bağlı gelişen gonad işlev bozuklukları. *Çocuk Dergisi* 2003;3:246-53
53. Lando A, Holm K, Nysom K, et al. Thyroid function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: the significance of prophylactic cranial irradiation. *Clin Endocrinol* 2001;55:21-5
54. Robison LL, Nesbit ME, Sather HN, et al. Thyroid abnormalities in long term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Res* 1985;19:266A
55. Black P, Straaten A, Guatjahr P. Secondary thyroid carcinoma after treatment for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1998;31:91-5
56. Rose SR. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999;84:4472-9
57. Gözdaşoğlu S, Aksoylar S, Berberoğlu M, et al. Endocrinologic late effects of chemoradiotherapy in pediatric acute leukemia. *T J Haematol* 2002; 19: 293-301
58. Littlely MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Radiation induced hypopituitarism is dose dependent. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31:363-73
59. Yeung SC, Chiu AC, Vassilopoulou-Sellin R, et al. The endocrine effects of nonhormonal antineoplastic therapy. *Endocr Rev* 1998;19:144-172

60. Stuart NS, Woodroffe CM, Grundt R, et al. Long term toxicity of chemotherapy for testicular cancer: the cost of cure. *Br J Cancer* 1990;61:479-84
61. Sutcliffe SB, Chapman R, Wrigley PF. Cyclical combination chemotherapy and thyroid function in patients with advanced Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol* 1981;9:439-48
62. Santen Van MH, Vulsma T, Dijkgraaf GM, et al. No damaging effect of chemotherapy in addition to radiotherapy on the thyroid axis in young adult survivors of childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3657-63
63. Thomson BA, Critchley DH, Kelnar HC, et al. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. *Best Practice & Research Clin Endocrinol and Metabol* 2002;16:311-34
64. Howell SJ, Shalet MS. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J of the National Cancer Institute Monographs* 2005;34:12-17
65. Müller J. Impact of the cancer therapy on the reproductive axis. *Horm Res* 2003;59 (suppl 1):12-20
66. Shalet M. Radiation and pituitary dysfunction. *N Eng J Med* 1993;328:131-33
67. Bath L, Anderson R, Critchley H, et al. Hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukemia. *Hum Reprod* 2001;16:1838-44
68. Yalti S, Gurbuz B, Ficicioğlu C. Serum levels of inhibin B in men and their relationship with gonadal hormones, testicular volume, testicular biopsy results and sperm parameters. *Obstet Gynecol* 2002;22:649-54
69. Welt C, Sidis Y, Keutmann H, et al. Activins, inhibins and follistatins: from endocrinology to signaling. A paradigm for the millennium. *Exp Biol Med* 2002;9:724-52
70. Groome NP, Evans LW. Does measurement of inhibin have a clinical role? *Ann Clin Biochem* 2000;3:419-31
71. Crofton PM, Thomson AB, Evans AE, et al. Is inhibin-B a potential marker of gonadotoxicity in prepubertal children treated for cancer? *Clin Endocrinol* 2003;58:296-301
72. Bordallo MA, Guimaraes MM, Pessoa CH, et al. Decreased serum inhibin B /FSH ratio as a marker of sertoli cell function in male survivors after chemotherapy in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:879-87
73. Ambinder RF. Human lymphotropic viruses associated with lymphoid malignancy: Epstein-Barr and HTLV-1. *Hematol-Oncol Clin North Am* 1990;4:821-33
74. Lahtenmaki PM, Toppari J, Roukonen A, et al. Low serum inhibin-B concentrations in male survivors of childhood malignancy. *Eur J Cancer* 1999;35:612-9
75. Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen H.S, et al. Gonadal status in male survivors following childhood brain tumors. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001;86:2446-52
76. Constine LS, Rubin P, Woolf PD. Hyperprolactinemia and hypothyroidism following cytotoxic therapy for central nervous system malignancies. *J Clin Oncol* 1987;5:1841-51
77. Spitz S. The histological effects of nitrogen mustard on tumours and tissues. *Cancer* 1948;1:383-98
78. Schrader M, Müller M, Straub B, et al. Testicular sperm extraction in azoospermic patients with gonadal germ cell tumors prior to chemotherapy-a new therapy option. *As J Androl* 2002;4:9-15
79. Das UB, Mallick M, Debnath JM, et al. Protective effect of ascorbic acid on cyclophosphamid-induced testicular gametogenic and androgenic disorders in male rats. *As J Androl* 2002;4:201-7
80. Howell SJ, Shalet MS. Testicular function following chemotherapy. *Human Reprod Update* 2001;7:363-9
81. Brougham HFM, Kelnar HJC, Sharpe MR, et al. Male fertility following childhood cancer: current concepts and future therapies. *Asian J Androl* 2003;5:325-37
82. Relander T, Stahl E, Garwicz S, et al. Gonadal and sexual function in men treated for childhood cancer. *Med Ped Oncol* 2000;35:52-63
83. Wallace WH, Shalet SM, Lendon M, et al. Male fertility in longterm survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Androl* 1991; 14: 312-9
84. Rivkees SA, Crawford JD. The relationship of gonadal activity and chemotherapy induced gonadal damage. *JAMA* 1988;259:2123-25
85. Shalet SM, O'Halloran DJ. Growth and endocrine sequelae following the treatment of childhood cancer. *Endocrinologist* 1993;4:44-56
86. Bryne J, Fears TR, Gail MH, et al. Early menopause in long term survivors of cancer during adolescence. *Am J Gynecol* 1992;166:788-93.
87. Hamre MR, Robison LL, Nesbit ME, et al. Effects of radiation on ovarian function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1987;5:1759-65
88. Stilmann RJ, Schinfeld JS, Schiff I. Ovarian failure in longterm survivors of childhood malignancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:62-6
89. Larsen E, Müller J, Schmiegelow K, et al. Reduced ovarian function in longterm survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003;88:5307-14

90. Dacou C, Kitra V, Grafakos S, et al. Auxologic data and hormone profile in longterm survivors of childhood acute lymphoid leukemia. *Am J Ped Hematol Oncol*.1993;15:277-83
91. Quigley C, Cowell C, Jimenez M, et al. Normal or early development of puberty despite gonadal damage in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med* 1989;321:143-51
92. Kreuser ED, Hetzel WD, Heit WD, et al. Reproductive and endocrine gonadal functions in adults following multidrug chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6:588-95
93. Meirow D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol* 2000;169:123-31
94. Maneschi F, Fugardi MG, Corsello G, et al. Pubertal maturation in girls treated for childhood acute leukemia. *Eur J Pediatr* 1991;150:630-33
95. Howell SJ, Radford JA, Shalet SM. Testicular function following cytotoxic chemotherapy-evidence of leydig cell insufficiency. *J Clin Oncol* 1999;17:1493-98
96. Sklar C, Robison L, Nesbit ME, et al. Effects of radiation on testicular function in longterm survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia:a report from the childrens cancer study group. *J Clin Oncol* 1990;8:1981-7
97. Cicognani A, Passini A, Pession A, et al. Gonadal function and pubertal development after treatment of a childhood malignancy. *J Ped Endocrinol Metabol* 2003;16:321-6
98. Blatt J, Poplack DG, Scherins RJ. Testicular function in boys after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med* 1981;7:1121-24
99. Siimes MA, Lie SO, Andersen O. Prophylactic cranial irradiation increases the risk of testicular damage in adult males surviving ALL in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:117-21
100. Guillen S, Calvo M, Roman P, et al. Changes in gonadal function in postpubertal male survivors of acute lymphoblastic leukemia and Hodgkin disease. *An Esp Pediatr* 2000;53:318-23
101. Centola GM, Keller JW, Henzler M, et al. Effect of low dose testicular irradiation on sperm count and fertility in patients with testicular seminoma. *J Androl* 1994;15:608-13
102. Humple T, Schramm P, Gutjaahr P. Male fertility in long term survivors of childhood of childhood ALL. *Arch Androl* 1999;43:123-9
103. Wallace WH, Shalet SM, Tetlow LJ, et al. Ovarian function following the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:333-9
104. Nygaard R, Clausen N, Siimes MA, et al. Reproduction following treatment for childhood leukemia: A population-based prospective cohort study of fertility and offspring. *Med Pediatr Oncol* 1991;19:459-66
105. Byrne J, Relander T, Mills JL, et al. Fertility in women treated with cranial radiotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ped Blood Cancer* 2004;42:589-97