



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ

VE

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFOBLASTİK
LÖSEMİLERİNDE TEDAVİNİN
KEMİK MİNERAL METABOLİZMASINA ETKİLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Sümevra GEDİK ÇALIŞKAN

Tez Danışmanı: *Prof. Dr. Serap Karaman*

İSTANBUL- 2018

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm başta Çocuk Sağlığı Enstitüsü Müdürü ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mübeccel Demirkol olmak üzere, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nün tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici olan, yoğun çalışma temposu içerisinde bana değerli vaktini ayıran, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Serap Karaman'a

Ayrıca tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, desteğini her zaman hissettiğim, tezimin her aşamasında bana yol gösteren Sayın Prof. Dr.Firdevs Baş'a,

Laboratuvar çalışmalarında desteklerini esirgemeyen Sayın Canan Küçükgergin'e,

Tez çalışmam boyunca laboratuvar ortamında sonsuz desteklerini gördüğüm Çocuk Biyokimya Laboratuvarı ve Çocuk Hematoloji-Onkoloji bölümü çalışanlarına,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizdeki diğer değerli uzman, asistan doktor ve hemşire arkadaşlarıma,

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Özden Durmuş Gönültaş'a,

Yaşamım boyunca her zaman beni destekleyen, zor günlerimde hep yanımda hissettiğim, beni sevgi ile büyütüp yetiştiren değerli aileme,

Her zaman meslek hayatımdaki çalışmalarımı destekleyen ve yanımda olan sevgili eşime,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Sümeyra Gedik ÇALIŞKAN

İÇİNDEKİLER

<u>ÖNSÖZ</u>	I
<u>TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ</u>	IV
<u>KISALTMALAR</u>	VII
<u>ÖZET</u>	1
<u>SUMMARY</u>	4
<u>1.GİRİŞ VE AMAÇ</u>	7
<u>2. GENEL BİLGİLER</u>	9
2.1 LÖSEMİNİN TANIM VE SINIFLANDIRILMASI	9
2.2 AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ	9
2.3 AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİNİN ETİYOLOJİSİ	10
2.4 AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİNİN KLİNİK BULGULARI	10
2.5 AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİNİN TANI ve AYIRICI TANISI	11
2.6 AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİNİN SINIFLANDIRMASI	13
2.7 AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİNİN PROGNOSTİK FAKTÖRLERİ ...	15
2.8 AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİNİN RİSK GRUPLARI	16
2.9 AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİNİN TEDAVİSİ	17
2.10 TEDAVİNİN GEÇ YAN ETKİLERİ	26
2.11 İSKELET SİSTEMİ- KEMİĞİN YAPISI	31
2.12 KEMİĞİN MİNERAL YAPISI	32
2.13 KEMİK YAPIM VE YIKIM BELİRLEYİCİLERİ	34
2.14 ÇOCUKLARDA OSTEOPOROZ	39
2.15 KEMİK YOĞUNLUĞU ÖLÇÜMÜ	42
<u>3.GEREC VE YÖNTEMLER</u>	46

<u>4.BULGULAR</u>	53
<u>5.TARTIŞMA</u>	94
<u>6.SONUÇ VE ÖNERİLER</u>	108
<u>7.KAYNAKÇA</u>	110
<u>8.EKLER</u>	124
<u>9.ÖZGEÇMİŞ</u>	128



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Akut Lenfoblastik Lösemide FAB sınıflaması

Tablo 2. Akut Lenfoblastik Lösemide prognostik faktörler

Tablo 3. Akut Lenfoblastik Lösemide risk sınıflaması

Tablo 4. ALL BFM 2000 tedavi protokolü ilaç dozları

Tablo 5. COG tedavi protokolü ilaç dozları

Tablo 6. Sekonder osteoporoz nedenleri

Tablo 7. Tanner evrelemesi

Tablo 8. Kümülatif ilaç dozları

Tablo 9. Radyoterapi alan olguların özellikleri

Tablo 10. Olguların Demografik özellikleri

Tablo 11. Antropometrik parametrelerin risk gruplarına göre KruskalWallis analizi

Tablo 12. Biyokimyasal bulguların hasta ve kontrol grupları açısından karşılaştırılması.

Tablo 13. Biyokimyasal parametrelerin cinsiyet açısından karşılaştırılması

Tablo 14. Biyokimyasal parametrelerin risk gruplarına göre karşılaştırılması

Tablo 15. Biyokimyasal parametrelerin RT açısından karşılaştırılması

Tablo 16. Hormonal parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 17. Hormonal parametrelerin cinsiyet açısından karşılaştırılması

Tablo 18. Hormonal parametrelerin risk grupları açısından karşılaştırılması

Tablo 19. Hormonal parametrelerin RT açısından karşılaştırılması

Tablo 20. Kemik metabolizma belirteçlerinin karşılaştırılması

Tablo 21. Kemik metabolizma belirteçlerinin cinsiyet açısından karşılaştırılması

Tablo 22. Kemik metabolizma belirteçlerinin tanner evresi açısından karşılaştırılması

Tablo 23. Kemik metabolizma belirteçlerinin risk grupları açısından karşılaştırılması

Tablo 24. Kemik metabolizma belirteçlerinin RT açısından karşılaştırılması

Tablo 25. Z skoru ve BMD açısından hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Tablo 26. Risk gruplarına göre z skoru ve BMD karşılaştırılması

Tablo 27. Radyoterapi açısından z skoru ve BMD karşılaştırması

Tablo 28. Kontrol grubunda biyokimyasal parametrelerin antropometrik veriler ile karşılaştırılması

Tablo 29. Kontrol grubunda biyokimyasal parametrelerin kemik metabolizma ve mineral yoğunluğu belirteçleri ile karşılaştırılması

Tablo 30. Kontrol grubunda hormonal parametrelerin antropometrik veriler ile karşılaştırılması

Tablo 31. Kontrol grubunda hormonal parametrelerin kemik metabolizma ve mineral yoğunluğu belirteçleri ile karşılaştırılması

Tablo 32. Kontrol grubunda kemik metabolizma ve mineral yoğunluğu belirteçlerinin antropometrik veriler ile karşılaştırılması

Tablo 33. Kontrol grubunda osteokalsin, günlük Ca ve D vit alımının diğer parametrelerle korelasyonu

Tablo 34. Kontrol grubunda kemik yoğunluğu belirteçlerinin kemik metabolizma belirteçleri ile korelasyonu

Tablo 35. Hasta grubunda biyokimyasal parametrelerin antropometrik veriler ile korelasyonu

Tablo 36. Hasta grubunda biyokimyasal parametrelerin kemik metabolizma belirteçleri ile korelasyonu

Tablo 37. Hasta grubunda hormonal parametrelerin antropometrik veriler ile korelasyonu

Tablo 38. Hasta grubunda hormonal parametrelerin kemik metabolizma belirteçleri ile korelasyonunun değerlendirilmesi

Tablo 39. Hastalarda osteokalsin, günlük Ca ve D vit alımının diğer parametrelerle korelasyonu

Tablo 40. Hastalarda kemik yoğunluğu belirteçlerinin kemik metabolizma belirteçleri ile korelasyonu

Tablo 41. Hasta grubunda kemik metabolizma belirteçlerinin antropometrik veriler ile korelasyonu

Tablo 42. Hasta grubunda kemik metabolizma ve mineral yoğunluğu belirteçlerinin diğer parametreler ile karşılaştırılması

Tablo 43. Hasta grubunda Leptin'e etkili olan değişkenlerin basit doğrusal regresyon analizleri ile değerlendirilmesi

Tablo 44. Hasta grubunda z skoruna etkili olan değişkenlerin basit doğrusal regresyon analizleri ile değerlendirilmesi

Tablo 45. Hasta grubunda BMD üzerine etkili olan değişkenlerin basit doğrusal regresyon analizleri ile değerlendirilmesi

Tablo 46. Hasta grubunda yaş ile ilgili parametrelerin doğrusal regresyon analizi

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Osteoprotegerin kiti örnek ve standart kuyucukları

KISALTMALAR

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

ALL BFM 2000: Berlin-Frankfurt-Muncheater Tedavi protokolü

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

ANA: Antinükleer antikor

AML: Akut Myeloblastik Lösemi

AST: Aspartat aminotransferaz

BFM: Berlin Frankfurt Muncheater

BMC: Kemik mineral içeriği

BMD: Kemik mineral yoğunluğu

BMP: Kemik morfojenik proteini

Ca: Kalsiyum

CaBP: D vitamini bağımlı kalsiyum bağlayıcı protein

CD: Cluster of differentiation

COG: Childrens Oncology Group

CSF: Koloni stimüle edici faktör.

CTX: Tip 1 kollajenin karboksiterminal telopeptidi

D2: Ergokalsiferol

D3: Kolesalsiferol

25 OH Dvit: D vitamini

DEXA: Dual enerji x –ışını absorbsiyometri

EBV: Ebstein Barr virüs

ELİSA: Enzime bağlı immünosorban yöntem

E2: Estradiol

FAB: French-American-British

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

FSH: Follikül stimüle edici hormon

FT4: Serbest T4

GH: Büyüme hormonu

Gy: Gray (Radyasyon ölçü birimi)

HRG: Yüksek Risk Grup

HLA-DR: İnsan Lökosit antijeni

IL: İnterlökin

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

ITP: İmmüntrombositopenik purpura

JRA: Juvenil romatoid artrit

K: Potasyum

KML: Kronik myeloid lösemi

KRT: Kranial radyoterapi

Kreat: Kreatinin

KT: Kemoterapi

LH: Lüteinize edici hormon

Mg: Magnezyum

MR: Manyetik rezonans

MRG: Orta Risk Grup

MTX: Metotreksat

NTX: Tip 1 kollajeninin anşnotermianl telopeptidi

Na: Sodyum

OPG: Osteoprotegerin

P: Fosfor

PAS: Periyodik asit- schiff

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PDGF: Trombosit kökenli büyüme faktörü

Ph: Philadelphia kromozomu

PINP: Tip1 kollojenin amino terminal propeptidi

PTH: Parathormon

RT: Radyoterapi

SSS: Santral sinir sistemi

SRG: Standart Risk Grup

RANK: Reseptör aktivator nükleer kappa β

sRANKL: Reseptör aktivator nükleer kappa β 'nin soluble ligandı

TdT: Terminal deoksinükleotidil transferaz

TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

TRAP: Tartarat dirençli asit fosfataz

TSH: Tiroid stimüle edici hormon

QTC: Kantitatif bilgisayarlı tomografi

VKİ: Vücut kitle indeksi

ÖZET

Lösemi kemik iliği fonksiyonlarının bozulduğu hematolojik bir malignitedir. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağının en sık görülen malignitesi olmakla beraber, son yıllarda olaysız sağ kalım oranları artmıştır. Sağkalımın artmasıyla uzun dönem yan etkilerin görülme oranı da artmıştır. Sık görülen yan etkilerden biri de kemik mineral yoğunluğunda (BMD) azalmadır. Kemik mineral yoğunluğunda azalma kemik ağrıları ve kırıklarına yol açabildiği için, yaşam kalitesini düşürmekte ve morbidite oranlarını arttırmaktadır.

Bu çalışmada tedavisi bitmiş ALL hastalarının kemik mineral yoğunluklarının sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılması, ayrıca kemik mineral metabolizmasının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada 39 ALL hastasından oluşan çalışma grubu ve 25 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya katılmayı kabul eden olgulardan, onam alınarak onam formları imzalatıldı. Dışlama kriteri olarak, kemik iliği nakli olmuş olmak, Down sendromu varlığı, ailevi osteoporoz varlığı, sekonder tümör varlığı, 25 yaşından büyük olma kriterleri belirlendi. Her iki grubun da fizik muayene bulguları ve hikayeleri (günlük Ca ve D vitamini alımı, güneşe çıkma ve egzersiz yapma durumları, ailede osteoporoz öyküsü olup olmadığı, kemik ağrısı veya myalji şikayetleri, daha önce kırık öyküsü olup olmadığı) kaydedilerek daha önceden hazırlanmış olan formlar dolduruldu. Hasta grubunun risk sınıflaması, uygulanan tedavi protokolü, translokasyon varlığı, immüfenotip, nüks varlığı, santral sinir sistemi tutulumu ve radyoterapi (RT) öyküsü gibi bilgileri geriye dönük dosyaları araştırılarak not edildi. Tüm olgulardan sabah açlıkta kan alınarak, biyokimyasal parametreler ((Kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfataz (ALP), potasyum (K), sodyum (Na), klor (Cl), magnezyum (Mg), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), albümin, glukoz, kolesterol, trigliserit (Tg), üre, kreatinin, osteokalsin), hormonal parametreler (25 OH D vitamini, follikül sitümüne edici hormom (FSH), lüteinize edici hormon (LH), serbest T4 (FT4), tiroid sitümüle edici hormon (TSH), kortizol, insülin, testosteron, estradiol (E2), parathormon (PTH) ve osteokalsin) ayrıca kemik metabolizma belirteci olarak, CTX (Tip 1 kollajenin karboksiterminal telopeptidi), osteoprotegerin, s-RANKL (Reseptör aktivatör nükleer kappa β 'nin soluble ligandı) düzeylerine ve plazma leptin düzeyine bakıldı. Sabah ikinci idrarda kalsiyum ve kreatinin bakılarak kalsiyum/kreatinin oranı hesaplandı ve NTX (Tip 1 kollajenin aminoterminal telopeptidi) düzeyleri çalışıldı. Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri DEXA (Dual enerji x -ışını absorpsiyometri) yöntemi kullanılarak yapıldı. Olguların kemik mineral yoğunlukları (BMD) ve z skorları, yaş ve cinsiyet uyumlu

kontrollerine göre uygun yazılım tarafından hesaplandı. Z skoru -2'nin altında olan hastalar osteoporoz tanısı ile kırık açısından riskli kabul edildi. Hasta ve kontrol grupları bu parametreler açısından karşılaştırıldı. Ayrıca hasta grubu, risk grupları (Standart risk grubu (SRG), orta risk grubu (MRG), yüksek risk grubu (HRG)), uygulanan tedavi protokolü (ALL-BFM 2000, Children's Oncology Group (COG)) ve radyoterapi (RT) alma durumlarına (RT alan ve almayan) göre ayrılarak gruplar arasında karşılaştırmalar yapıldı.

Hastaların ortalama yaşı 14.15 ± 5.26 yıl iken, kontrol grubunun ki 13.48 ± 3.86 yıl idi. Tedavi bitiminden itibaren geçen süre ortalama 6.64 ± 0.38 yıldır. Hasta grubunda %15,6 oranında klinik olarak anlamlı kırık öyküsü ve %2,6 oranında yürüme güçlüğü mevcut iken, kontrol grubunda kırık öyküsü, yürüme güçlüğü veya myalji şikayeti yoktu. İki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.039$). Hasta grubunda z skoru -2'nin altında olan 2 kişi (%5.12) mevcutken, kontrol grubunda bu değerin altında olgu bulunmamaktaydı. Bu bulguların tersine gruplar arasında z skoru ve BMD açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.19$, $p=0.63$). Kemik metabolizma belirteçlerine (CTX, NTX, s-RANKL, osteoprotegerin) bakıldığında yine gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.92$, $p=0.59$, $p=0.93$, $p=0.059$). Leptin açısından karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grupları arasında hasta grubu lehine anlamlı yükseklik mevcuttu ($p=0.011$). Korelasyon analizlerinde ise BMD ile en çok korelasyon gösteren parametrelerin tedavi bitiminden itibaren geçen süre ve tanı yaşı olduğu saptandı ($r=0.6$ $p=0.03$, $r=0.53$, $p=0.001$). Yine korelasyon analizlerinde, serum leptin düzeyi ile olguların kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.57$, $p=0.00$) ($r=0.71$, $p=0.00$). Hasta grubunda vücut ağırlığının yüksek olduğu, buna rağmen kontrol grubuna göre daha çok egzersiz yaptıkları ve bu durumun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı ($p=0.00$).

Hasta grubunda RT alan 11 olgu mevcuttu. Radyoterapi alan ve almayan olgular karşılaştırıldığında kemik metabolizma belirteçleri, z skoru, BMD ve leptin açısından fark saptanmadı. Risk grupları açısından kemik metabolizma belirteçlerinden osteoprotegerin ve NTX açısından farklılık yok iken, s-RANKL ve CTX düzeyleri SRG ve MRG grupları karşılaştırıldığında MRG'de yüksek saptandı ($p=0.018$, $p=0.04$). Z skoru ve BMD açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Cinsiyet açısından bakıldığında kemik metabolizma belirteçlerinden osteoprotegerin, hem hasta grubunda erkeklere oranla kızlarda daha yüksekti, hem de hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında hasta grubundaki kızlarda daha yüksek saptandı ($p=0.04$, $p=0.027$). Hasta grubundaki kızlarda kontrol grubuna oranla yüksek saptanan diğer parametreler ise s-RANKL, NTX ve leptin idi ($p=0.033$, $p=0.047$,

p=0.047). Z skoru ve BMD açısından ise cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tedavi protokolleri açısından bakıldığında kemik metabolizma belirteçleri (NTX, CTX, s-RANKL, osteoprotegerin, leptin) veya kemik mineral metabolizması belirteçleri (BMD VE z skor) için anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmaların çoğunda, sağ kalan ALL'li hastaların BMD değerlerinin düşük olduğu belirtilmiş olmasına rağmen, bunun tersini destekleyen çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamızda hasta grubunda hem kemik mineral yoğunluğu belirteçleri hem de kemik mineral metabolizması belirteçleri kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Buna rağmen hasta grubunda kırık hikayesi ve myalji şikayetinin daha fazla olduğu da saptanmıştır. Kemik kırıklarının oluşma riski tedavi sonrası erken dönemde daha fazla olmakla birlikte zamanla risk azalıyor olabilir. Kemik metabolizma belirteçlerinin tedaviden ortalama 6 yıl sonra normal bireylere yakın bulunması, kemik dokusunun zamanla normal kemik kitlesine yaklaştığını göstermektedir. Ancak devamlı bir yapım ve yıkım süreci içinde olan kemik dokusu birçok faktörden (yaş, cinsiyet, günlük Ca ve D vit alımı) etkilenmektedir. Cinsiyet açısından kemik metabolizma belirteçleri arasında farklılık olması da bunun bir göstergesidir. Bunun yanında DEXA yöntemi ile yapılan ölçümler hastaların kemik rezervini tam olarak yansıtmayabilir. Kemik mineral yoğunluklarının normal olması hastaların kırık riski altında olmadıklarını göstermemektedir. Çalışmamızdaki hastalar, tedavi bitiminden sonra yıllık kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapılan, endokrinoloji bilim dalı tarafında da takip edilen, uygun egzersiz ve D vitamini tedavisi önerilmiş olan hastalardı.

Sonuç olarak ALL tedavisi almış olan bireyler zaman içinde kemik yoğunluğu açısından yaşlılarını yakalayacak olsalar da, zirve kemik kitlesine ulaşana kadar kırık riski açısından takipleri ve uygun tedavilerin uygulanması gereklidir.

SUMMARY

Leukemia is a haematologic malignancy in which bone marrow function is disturbed. Acute lymphoblastic leukemia is the most common childhood malignancy. Survival rates have improved in recent years. As survival increases, occurrence of long term side effects of therapy have become more common. One of the most common long term side effect is the reduction in bone mineral density, which can cause bone pain, pathologic fractures and thus increased morbidity and decrease in quality of life.

The aim of this study is to compare bone mineral density of survivors of ALL with healthy controls and to evaluate bone mineral metabolism of these survivors.

In this study we formed a study group of 39 ALL survivors and a control group of 25 healthy children. Written consent was obtained from all the participants. Patients who underwent bone marrow transplantation, patients with Down Syndrome, familial osteoporosis or secondary tumors and patients older than 25 years of age were excluded. For each participant, physical examination findings, history of daily calcium and vitamin D intake, sunlight exposure, physical activity, family history of osteoporosis, presence of bone pain and myalgia, history of fractures were recorded. For the study group, medical records were evaluated and the treatment protocol used, risk group, translocations, immunophenotype, presence of relapse, CNS complications and use of radiotherapy were noted. Early morning fasting venous blood samples were taken from all the participants to test for biochemical parameters (Ca, phosphorus, ALP, Mg, K, Na, Cl, AST, ALT, albumin, glucose, cholesterol, triglycerid, urea, creatinine), hormone levels (FSH, LH, vitamin D, fT4, TSH, PTH, E2, cortisol, insulin, testosterone) and markers of bone mineral metabolism such as CTX, NTX, s-RANKL, osteoprotegerin and plasma leptin levels. Second void urine samples were tested for urinary Ca, creatinine, Ca/Creat ratio and NTX. Bone mineral density was determined with DEXA of lumbar spine and femoral neck and sex and age specific Z scores were calculated using computer software. Participants with Z scores below -2 were diagnosed with osteoporosis and were at risk for pathologic fractures. Study and control groups were compared with respect to these parameters. The study group was further divided into subgroups as HRG, MRG and SRG; due to their risk groups and RT (+) and RT (-) according to use of radiotherapy. These subgroups were then compared. Two different treatment protocols had been used for the patients. Patients who underwent these two different protocols were compared as well.

Mean age of the patients was 14.15 ± 5.26 , and mean age of the control group was 13.48 ± 3.86 . Mean time after completion of treatment was 6.64 ± 0.38 years. In the study group, the rate of clinically significant fracture was 15.6% and 2.6% had walking difficulty. In the control group, there was no history of pathologic fractures, myalgia or walking difficulty. There was a significant difference between the groups ($p=0.039$). There was only two people (5.12%) in the study group whose Z score was below -2. No subjects in the control group had a Z score below -2. In spite of these findings, there was no significant difference between these two groups in Z score and BMD ($p=0.93$, $p=0.059$). There was no significant difference in markers of bone mineral metabolism (CTX, NTX, s-RANKL, OPG) ($p=0.92$, $p=0.59$, $p=0.93$, $p=0.059$, respectively). Leptin levels were higher in the study group ($p=0.011$). In correlation studies, the most significant correlation with BMD was the time after completion of treatment ($r=0.36$, $p=0.03$), and age at diagnosis ($r=0.53$, $p=0.001$). Also there was a significant correlation between leptin levels and BMI and weight ($r=0.57$, $p=0.00$) ($r=0.71$, $p=0.00$). The study groups weight was higher and although patients weight more then the controls, analysis showed that they do much more excercises and it was significant ($p=0.00$).

There was 11 patients who underwent RT. There was no significant difference in bone mineral density, markers of bone mineral metabolism and leptin between patients who underwent RT and those who did not. There was no significant difference in NTX, OPG levels, BMD and Zscores between risk groups but s-RANKL and CTX were significantly higher in the MRG compared to SRG ($p=0.018$, $p=0.04$). OPG, a marker of bone mineral metabolism, was significantly higher in females in the study group than males, also higher in female patients when compared to healthy females ($p=0.04$)($p=0.027$). The other parameters that were higher in female patients were s-RANKL, NTX and leptin ($p=0.033$)($p=0.047$)($p=0.047$). There was no significant difference in BMD and z score between genders. There was no significant difference in markers of bone mineral metabolism and BMD between treatment protocols.

Survivors of ALL were reported to have reduced BMD numerous times. However, there are some studies that are in opposition. In our study, markers of bone mineral metabolism and BMD were similar between control and study groups. On the contrary, the study group had higher rates of fracture history and myalgia. This could be because fracture risk is increased early after treatment and normalizes with time. We observed that in an average of 6 years, markers of bone mineral metabolism became similar to the healthy

controls. Based on this observation, we think that bone mineral metabolism normalizes with time. Bone mineral metabolism is a dynamic process of constant formation and resolution that is affected by multiple factors. The difference in markers of bone mineral metabolism between genders could be a proof for this. Moreover, the measurements made with DEXA do not always reflect the bone mass accurately. Thus, a normal bone mineral density does not rule out increased risk of osteoporosis or fractures. In this study, our patients were in regular follow-up after completion of treatment. Their BMD was measured yearly, and vitamin D replacement was begun as needed. They were started on exercise regimens. Thus, although childhood ALL patients can reach normal BMD with time, they must be followed until they reach their peak bone mass for fractures and appropriate treatment should be initiated if necessary.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lösemi hematopoezin belli bir evresinde, farklılaşmasını tamamlamamış hücrelerin kontrolsüz çoğalarak, kemik iliğini infiltre etmesi ile ortaya çıkan hematolojik bir malignitedir. Bu durum normal kemik iliği fonksiyonlarını bozarak anemi, trombositopeni ve nötropeni gelişmesine sebep olur. Klinik olarak halsizlik, solukluk, kanama, kemik ağrıları ve hayatı tehdit eden infeksiyonlar olarak kendini gösterir (1-5).

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağıının en sık görülen malignitesi olup, günümüzde uygulanan tedavi protokolleri ile olaysız sağkalım oranı oldukça artmıştır. Artmış sağkalımla birlikte hastalar, tedavinin uzun dönem yan etkilerine maruz kalmaktadırlar. Bu etkiler arasında endokrinolojik, metabolik, kardiyak yan etkiler, santral sinir sistemi patolojileri ve ikincil maligniteler söz konusudur. Endokrinolojik yan etkilerden biri de kemik mineral metabolizması üzerine olup, kemik mineral yoğunluğunda (BMD) azalma görülebilir. Kemik yoğunluğunda azalma, kırık riskini de beraberinde getirir. Tedavisi biten ALL hastalarında azalmış BMD ve artmış kırık riski sık görülen problemlerdir ve erişkin yaşa kadar da etkileri devam edebilmektedir (3, 5, 6).

Kemik mineral yoğunluğunun azalmasına etki eden çok sayıda faktör bulunmaktadır. Lösemik hücrelerin kemiği infiltre etmesi, azalmış fiziksel aktivite, kraniyal radyoterapi, beslenme yetersizlikleri, kemoterapötik ilaçlar ve genetik yatkınlık gibi durumlar kemik mineral metabolizmasında bozulmalara sebep olmaktadır (1-3). Özellikle erişkin zirve kemik kitlesinin büyük çoğunluğunun oluşturulduğu adölesan dönemde, bu etkilere maruz kalan hastalarda risk artmaktadır. Bu faktörlerin bir kısmı tedavi edilebilir veya önlenebilir durumlar iken kalıcı kemik hastalıklarının geliştiği durumlar da mevcuttur. Özellikle tedavi edilebilen veya geri dönüşümlü etkilerin belirlenmesi, uzun dönem yaşam beklentisi olan bu hastalarda yaşam kalitesinin artırılması için önemlidir.

Literatürde lösemi tedavisinin uzun dönemde kemik metabolizması üzerine etkilerini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur, ancak kemik mineral metabolizması ve kemik metabolizma belirteçlerine ilişkin çalışmaların sayısı azdır. Literatürde bulunan çalışmalar sıklıkla uygulanan tedavilerin BMD üzerinde negatif etkileri olduğunu belirtmektedirler. Bunun yanında bu görüşün tersini savunan çalışmalar da mevcuttur. Sayıları gün geçtikçe artan lösemi hastalarında, tedavinin uzun dönem kemik metabolizması üzerine etkilerinin

araştırılması, kemik hastalığı sıklığını azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmak açısından önemlidir.

Bu çalışmada lösemi tedavisi biteli en az 2 yıl geçmiş hastalarda, kemik metabolizma belirteçleri ve radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılarak, tedavinin kemik metabolizması üzerine olan geç yan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca uygulanan tedavi protokolleri, radyoterapi (RT) alma durumları, risk grupları gibi parametrelere göre de karşılaştırmalar yaparak, BMD düşüklüğü açısından risk faktörlerini de araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 LÖSEMİLERİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI:

TARİHÇE:

Lösemi terimi beyaz küre manasına gelen 'leukemia' kelimesinden gelmektedir. Lösemi ismini ilk bulan Rudolf Virchow'dur. İlk lösemi hastası 1827 yılında Alfred Velpeau tarafından tanımlanmış olup, 1845 yılında Benneth' in tanımladığı blastik hücrelere Virchow 1847'de bu ismi vermiştir. Çocuklarda tanımlanan ilk lösemi vakası 1850' de Henry Fuller tarafından bildirilmiştir. Akut lösemi terimi ilk olarak 1857'de Friedrich tarafından kullanılmıştır. Bu hücrelerin kökenine yönelik araştırmalar ve tiplendirme çalışmaları ise 1877 yılında Paul Erlich ve 1900 yılında Naigelli tarafından başlatılmıştır. Tedaviye yönelik olarak ilk önce X ışınları ve Nitrojen Mustard derivelerinin etkili olabileceğine dair öneriler olmuş; ancak asıl gelişmeler 1949 yılından sonra steroidlerin ve 6-merkaptopurin'in kullanılmaya başlanması ile olmuştur (1).

TANIM:

Lösemi normal myeloid ve lenfoid kök hücrelerin hematopoezin bir evresinde durması ve bu hücrelerin düzensiz klonal çoğalması sonucunda oluşan malign bir hastalıktır (4). Hücreler azalmış apoptoz ve artmış bölünme hızları nedeniyle kemik iliğini infiltre etmektedirler. Böylece kemik iliği normal fonksiyonlarını yerine getiremez ve kemik iliği yetmezliği ortaya çıkar (4).

2.2 EPİDEMİYOLOJİ:

Lösemiler, çocukluk çağının en yaygın malign neoplazileridir. Onbeş yaş altındaki çocuklarda görülen malignitelerin yaklaşık %31'ini oluştururlar (4). Çocukluk çağında %97 oranında akut lösemiler gözlenir. Akut lösemilerin %75'ini Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), %20'sini Akut Myeloblastik Lösemi (AML) oluşturmaktadır. Akut Undiferansiye Lösemiler ise %0,5'ten az görülmektedir (4). Çocuklarda oldukça nadir olan Kronik Myeloid Lösemi (KML) ise %4'ten az oranda görülür (5).

Cinsiyet açısından erkeklerde kızlara oranla daha sık görülür. En sık görüldüğü yaş 2-3 yaşlardır. Özellikle Down Sendromu, Bloom Sendromu, Ataksi Telenjipektazi, Fankoni Anemisi gibi kromozomal patolojilerin bulunduğu hastalıklarla beraberliği sıktır (4). Tek yumurta ikizlerinden birinde lösemi gelişmesi halinde, diğer ikizde de lösemi gelişme riski genel popülasyona göre artmış olup monokoryonik ikizlerde risk %70'ten fazladır (4).

2.3 ETYOLOJİ:

ALL etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, iyonize radyasyon, benzen gibi kimyasallar, genetik ve çevresel faktörler üzerinde durulmaktadır (6). Anne karnında ve çocukluk döneminde maruz kalınan tanısal tıbbi radyasyonun ALL riskini arttırdığına dair bilgiler mevcut olmakla birlikte, bazı gelişmekte olan ülkelerde Ebstein- Barr virüsünün B hücreli ALL ye sebep olduğu da bilinmektedir (4).

Çocukluk çağı lösemilerinde, HLA-DR antijenlerinin düzenlenmesindeki bozuklukların, olası genetik risk faktörlerinden olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (5). Ayrıca İngiltere’de yapılan bir çalışmada HLA-DPB1 alleli ile çocuklardaki cALL arasında bir ilişki olabileceği gösterilmiştir. Bu ilişkinin enfeksiyöz bir ajanın tetiklediği, özellikle antijenik peptidlerin sunumu ve T hücre aktivasyonu aracılı pre-lösemik hücre çoğalması ile ilgili olduğu belirtilmiştir (5,7).

2.4 KLİNİK BULGULAR:

ALL'nin semptom ve bulguları oldukça çeşitlidir. Bazı hastalarda bulgular akut olarak ortaya çıkarken bazen bu aylar sürebilir (1-3). En sık görülen bulgu ateş (%60) olmakla birlikte, halsizlik (%50) ve solukluk (%40) da, sık görülen bulgulardandır (6). Hastaların yarısından çoğunda ateşin sebebi lösemidir ve indüksiyon tedavisinin başlamasından sonraki ilk 72 saatte geriler. Buna rağmen hastaların çoğu nötropenik olduğundan veya nötrofil fonksiyonlarının bozukluğuna bağlı olarak nötropenik kabul edildiği için, ateşli durumlar febril nötropeni olarak kabul edilerek geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Hastaların üçte birinde kemik ağrıları, artralji ve yürüme güçlüğü görülür. Bunun sebebi kemiğin veya eklemlerin lösemik hücrelerce infiltrasyonu ya da kemik iliğinde lösemik hücrelerin aşırı çoğalması nedeniyle oluşan genişlemedir. Belirgin kemik ağrısı olan çocukların bazılarında tam kan sayımının normal olması tanıda gecikmelere neden olabilir (1-3). Bazen gezici eklem ağrıları ve eklemlerinde şişlik olan hastalar, yanlışlıkla ‘Juvenil Romatoid Artrit (JRA)’ tanısı alabilir (5).

Hastaların %25’inde tanı anında osteopeni, kırık veya tanısal radyografik bulgular mevcuttur. Periosteal yeni kemik oluşumu, transvers metafizyel radyolusen bantlar, litik

lezyonlar, diffüz demineralizasyondan oluşan radyolojik bulgular, özellikle uzun kemiklerin hızlı büyüdüğü alanlarda görülür (5).

Çoğu hastada anemi ve/veya kanama bulguları mevcuttur. Daha az oranda ise baş ağrısı, kusma, solunum sıkıntısı, oligüri veya anüri görülebilir (1-3).

Fizik muayenede hastaların yarısından fazlasında hepatomegali, splenomegali veya lenfadenopati saptanır. Solukluk, peteşi ve ekimozlar ya da kemik hassasiyeti de saptanabilen bulgular arasındadır (1-3).

2.5 TANI VE AYIRICI TANI:

Tanı anında akut lösemi hastalarının %20'sinde periferik kan yaymasında blast hücreleri görülmez (Alösemik lösemi). Ayrıca periferik kan yaymasında görülen blast hücreleri ile kemik iliğindeki blast hücrelerinin morfolojisi farklılık gösterebilir. Bu sebeple lösemi tanısında kemik iliği örnekleme mutlaka yapılmalıdır (1-3). Akut lösemi kemik iliğinin normal hücrelerinin yerini blast veya anormal promyelositlerin almış olmasıdır. Kemik iliğinin %25'inden fazlasının lösemik lenfoid blastlarla infiltre olması, ALL tanısı koydurur. Kemik iliğinin tamamının lösemik hücrelerle kaplı olması veya fibrozis gelişmesi durumunda kemik iliği aspirasyonu yerine kemik iliği biyopsisi uygulanabilir (1-3). Kemik iliği aspirasyonu morfolojik tanı ve biyolojik çalışmalar için yararlı olurken, kemik iliği biyopsisi kemik iliğinin selülaritesi ve fibrozis varlığı hakkında bilgi verir. Ayrıca Non-Hodgkin lenfoma ve solid tümörlerin kemik iliği tutulumlarının değerlendirilmesi açısından da önemlidir. Kemik iliği aspirasyonu incelemesinde myeloid/eritroid hücre oranı, blast varlığı ve yüzdesi, monosit yüzdesi ve tüm kemik iliği hücrelerinin morfolojik özellikleri değerlendirilir. Lösemi şüphesi bulunan hastaların çoğunda iyi bir hikaye ve fizik muayene ile beraber periferik kan yayması ve kemik iliği incelemesi tanı için yeterli olmaktadır. Ancak bazen immün trombositopenik purpura (İTP), aplastik anemi, JRA, enfeksiyöz mononukleoz ve benzer enfeksiyonlar ve metastatik solid tümörlerin semptom ve bulguları ile karıştırılabilir (5).

İmmün trombositopenik purpurada (ITP) periferik kan yaymasında trombositopeni ve normalden daha büyük trombositler görülür. Akut lenfoblastik lösemide ise hem trombositler normal boyuttadır hemde trombositopeninin yanında diğer kan elemanlarında da

anormallikler görülmektedir. Ayrıca klinik bulgu olarak İTP' de peteşi, morluk ya da kanama görülürken, ciddi kanama olmaması halinde anemi ve lökositlerle ilgili patolojiler görülmez (5). İmmün trombositopenik purpurada kemik iliği aspirasyonu gerekli değildir ancak şüphede kalındığı durumlarda yapılabilir. Kemik iliği incelemesinde megakaryositer seride artışla beraber diğer kemik iliği elemanlarının normal olduğunun görülmesi İTP tanısını doğrular (5).

Aplastik anemi, myelodisplastik hastalık ve myelodisplazi hastalarında lösemide olduğu gibi pansitopeni saptanabilir. Bu hastalarda lösemiye benzer şekilde granülositopeninin neden olduğu ateş ve/veya infeksiyon görülebilir (5). Ancak aplastik anemide hepatosplenomegali ve lenfadenopati genellikle görülmez ve kemik patolojisinin radyolojik bulguları da yoktur. Bu hastalıkların lösemiden ayırımında kemik iliği biyopsisi yapılması gereklidir (5).

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) bazen ilk olarak eklem ve ekstremitte şikayetleri ile ortaya çıktığı için JRA veya diğer otoimmün hastalıklarla karıştırılabilmektedir. Juvenil romatoid artriti olan çocuklarda ateş, solukluk, splenomegali ve anemi görülebildiği gibi, ALL hastalarında da Anti nükleer antikor (ANA) pozitifliği görülebilir. Bu nedenle iki hastalığı ayırt etmek zor olabilmektedir. Juvenil romatoid artrit düşünülen hastalarda kortikosteroid tedavisine başlanmadan önce kemik iliği biyopsisi ile lösemünün dışlanması gerekebilir (5).

İnfeksiyöz mononükleoz ve çeşitli viral hastalıklar lösemiye benzer bulgulara neden olabilir. Bu hastalarda yaygın lenfadenopati, splenomegali, döküntü, ateş ve lenfositoz görülebilir. Periferik kan yaymasında görülen ve Epstein Barr virüsün (EBV) neden olduğu atipik lenfositler bazen lösemik blastlar ile karıştırılabilir. Ancak ayırıcı tanıda genellikle kemik iliği aspirasyonuna gerek duyulmaz. Seroloji veya Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile EBV'nin gösterilmesi çoğunlukla tanı için yeterlidir (5)

Nöroblastom sıklıkla karaciğer, lenf nodları, kemik ve kemik iliğini tutabilmektedir. Nöroblastomda kemik iliği tutulumu varsa bulgular ALL ile karışabilir. Nöroblastomda kemik iliği tutulumu olması halinde hücreler rozet formasyonu oluşturmaktadır. Akut lenfoblastik lösemide ise malign hücreler kemik iliğini diffüz şekilde doldururlar. Rabdomiyosarkom ve Ewing sarkomunda da kemik iliği tutulumu olabilir. Metastatik solid tümör ve lösemi ayırımı için kemik iliği aspirasyonunun yeterli olmadığı durumlarda immünofenotiplendirme ve sitogenetik faydalı olabilir (5).

Akut Lenfoblastik Lösemi ve Akut Myeloblastik Lösemi ayrımı için morfoloji ve sitokimyasal boyanma yeterli olsa bile kesin tanı için flow sitometri, immünfenotiplendirme ve genetik tetkikler gereklidir (1-3).

2.6 SINIFLANDIRMA:

Sınıflandırmada blast hücrelerinin morfolojik, sitokimyasal, immünfenotipik yöntemlerle değerlendirilmesi kullanılır (5).

Morfolojik sınıflandırma:

1976 yılında Fransız-Amerikan ve İngiliz hematologlardan oluşan bir grup, kemik iliğinden alınan hücre örneklerini morfolojik olarak değerlendirerek ortak bir sınıflama sistemi geliştirmişlerdir. Kısaca FAB denilen bu sınıflandırma sistemi hücrelerin büyüklük, çekirdek şekli, çekirdekçik sayısı ve sitoplazmanın bazofili derecesi değerlendirilerek oluşturulmuştur. 1981 yılında ise eksikliklerin giderilmesi ve hematologların değerlendirmeleri arasındaki uyumu arttırmak amacıyla sınıflandırma güncellenmiştir. Bu sınıflandırmaya göre ALL L1-L2-L3 olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır (1-3, 5, 8). Bunlardan L1 %90 oranla çocuklarda en sık görülen alt tiptir. İkinci tip olan L2, çocuklarda %5 ile %15 oranında görülür ve Akut Myeloblastik lösemisinin (AML) M1 alt tipi ile karışabileceğinden ayırım için flow sitometri gerekli olabilir. Son olarak L3 alt tipi bazofilik sitoplazma ve belirgin sitoplazmik vakuelleri ile Burkitt lenfoma hücrelerinin morfolojisine benzer ve %1-2 oranında gözlenir (5). Tablo 1’de FAB sınıflandırması gösterilmiştir (6).

Tablo 1. Akut Lenfoblastik Lösemide FAB sınıflandırması

Sitoloji	L1	L2	L3
Hücre boyutu	Küçük, homojen	Büyük, heterojen	Büyük, homojen
Nükleer kromatin	Homojen	Değişken, heterojen	Noktalı, homojen
Çekirdek şekli	Düzgün kontürlü, bazen çentikli	Düzensiz, sıklıkla çentikli	Düzgün kontürlü, oval-yuvarlak
Çekirdekçik	Görülmez veya silik, küçük	≥ 1 , sıklıkla belirgin	Belirgin, ≥ 1 , vakuoller (+)
Sitoplazma	Dar	Değişken, sıklıkla büyük	Orta derecede büyük
Bazofilik Sitoplazma	Hafif veya orta, nadiren belirgin	Değişken, bazen koyu	Çok koyu
Sitoplazmik Vakuol	Değişken	Değişken	Sıklıkla belirgin

Sitokimyasal değerlendirme:

Sitokimyasal boyalar ile hücrelerin boyanarak blastların belirlenmesi ALL tanısı ve sınıflandırılmasında kullanılan başka bir yöntemdir. Akut lenfoblastik lösemi hücrelerinin %80'i, sitoplazmada bulunan glikojen nedeniyle periyodik-asit-schiff (PAS) ile boyanırlar. ALL ve AML ayırımını yapmak için de myeloperoksidaz, sudan siyahı boyası ve esterazdan yararlanılır. Myeloperoksidaz AML hastalarının %75'inde pozitifdir. Ayrıca terminal deoksिनükleotidil transferaz (TdT) enzimi de çoğunlukla lenfoblastlarda bulunmasıyla ayırım için kullanılabilir (5).

İmmüfenotipleme:

İmmüfenotipleme monoklonal antikorlar kullanılarak blast hücrelerinin sitoplazmik ve yüzey antijenlerinin tanımlandığı ve bu sayede hücrelerin B veya T hücresi olduğunun belirlendiği bir sınıflandırma şeklidir. Bu şekilde işaretlenen hücrelerin kemik iliğinin hangi evresindeki hücreden köken aldıkları belirlenir. Böylece ALL, pre-B, pro-B, T hücreli ve B hücreli olarak ayrılabilir (5,9).

İmmüfenotiplendirme için immüfloresans, immünohistokimya gibi yöntemler kullanılabilir ancak sıklıkla çok renkli akım sitometresi kullanılır. Bu yöntemlerle belirlenen lökosit hücre yüzey veya sitoplazma antijenlerine "Cluster of Differentiation"(CD) yani "farklılaşma kümeleri" adı verilerek standardize edilmiştir. Belirleyici antijenler olarak B hücreleri için CD 19-CD 22, T hücreleri için CD3- CD7, myeloid seri için CD 13 ve 33 ve pre-B hücreleri için sitoplazmik CD 79a kullanılmaktadır (6, 10).

ALL de %80 oranda Pre-B hücreleri görülmekte olup, bunlar da İmmünglobulin ekspresyonuna göre; Ig ekspresyonunun olmadığı erken pre-B ALL (pro-B ALL), sitoplazmik Ig μ zinciri ekspresyonunun olduğu pre-B ALL ve sitoplazmik Ig μ / zayıf hücre yüzey Ig μ ekspresyonunun olduğu geçiş (transitional) pre-B ALL olarak 3'e ayrılır. Pre-B ALL tipinde %95 oranda CD 10 antijeni pozitifdir ve common B ALL de (CALLA) denilmektedir. Matür B hücreleri %1-2 oranında görülür. Bu hücrelerde yüzey immünglobülin pozitifliği bulunur ve Burkitt lenfomaya benzer şekilde tedavi edilirler. T hücreli lösemilerin oranı ise %15-20'dir.

T hücreli tipin; geç yaşta başvuru, başvuruda yüksek lökosit sayısı, ekstremiteler hastalık varlığı ve kötü prognozla ilişkisi mevcuttur (6, 11).

Sitogenetik:

Genetik alanında sağlanan gelişmeler ile ALL hastalarında kromozomal anomaliler tespit edilebilmektedir. Yapısal kromozom anomalileri ALL'de sıklıkla bulunmakta ve %40 vakada da translokasyonlar tespit edilmektedir (9,10). B hücreli ALL'de en sık görülen kromozomal değişiklikler; hiperdiploidi (51-65 kromozom) ve hipodiploidi (<44 kromozom). Ayrıca ETV6-RUNX1 genini kodlayan t(12;21)(p13;q32) translokasyonu, TCF3-PBX1 genini kodlayan t(1;19)(q34;p13) translokasyonu, BCR-ABL1 genini kodlayan t(9;22)(q34;q11) translokasyonu, 11q23 bölgesi yeniden düzenlenmesi ve antijen reseptör gen bölgesinde MYC yeniden düzenlenmesi de görülür. T-hücreli ALL vakalarında, T-hücre spesifik transkripsiyon faktörlerinin (TAL1, TLX1, TLX3 ve LY1) regülasyonunda bozukluk olması sıkça rastlanan bir durumdur (12). Philadelphia kromozomu olarak da bilinen t(9;22) veya t(4;11) varlığı, iki önemli kötü prognostik faktördür (9,10).

2.7 PROGNOTİK FAKTÖRLER:

ALL'de prognostik faktörlerin bilinmesi, iyi prognozlu hastalara radyoterapi ve kemoterapötiklerin fazla dozda ve daha uzun süre gereksiz uygulanmasını önler. Aynı şekilde kötü prognozlu olgularda erken dönemde sıkı takip ve tedavi gerekliliğini de belirler. Prognostik faktörler arasında lökosit sayısı, yaş, cinsiyet, organomegali varlığı, FAB morfolojisi, immünofenotipik alt grup gibi parametreler bulunmaktadır. Prognozun genel olarak kızlarda erkeklere göre daha iyi olduğu bilinmektedir. Erkeklerdeki kötü prognozun nedeni olarak testis nüksleri, ileri yaş, T-hücre immünolojisi ve lökosit sayısı gibi yüksek risk faktörlerinin daha sık olması gösterilmiştir. Bunlara rağmen yeni tedavi protokolleri ile erkeklerde görülen kötü prognoz ortadan kaldırılmıştır (1-3). Tablo 2'de prognostik faktörler gösterilmiştir (13).

Tablo 2: Akut lenfoblastik lösemide prognostik faktörler

Faktör	İyi Prognoz	Kötü Prognoz
Yaş	1-6 yaş arası	<1yaş
Lökosit sayısı	<20,000/mm ³	>100,000/mm ³
Prednizolon tedavisine 8. gün yanıtı	İyi yanıt	Yavaş yanıt
İndüksiyon tedavisine yanıt	Kemik iliğinde <% 5 blast ve hematopoezin tam re jenerasyonu	Kemik iliğinde %5-25 blast ve /veya hematopoezin tam sağlanamaması ya da kemik iliğinde %25' ten fazla blast
Kromozom sayısı	>50	≤45
DNA indeksi	≥1,16	<1,16
Kromozomal translokasyon	t (12;21)	t (9;22)-t(4;11)
5 yıllık sağ kalım	>%80	%10-60

2.8 RİSK GRUPLARI:

Tedavi stratejisi hastaların risk gruplarına ayrılmasına göre belirlenir ve gruplandırma aşağıdaki kriterlere göre yapılır (14,15). Tablo 3'de ALL BFM 2000 protokolüne göre risk sınıflandırması yer almaktadır (5, 6, 14, 15)

1. Tanı anındaki lökosit sayısı
2. Tanı anındaki yaş
3. 8. gün periferdeki blast sayısı (1. gün prednizonun verildiği ilk gün)
4. 33.gün kemik iliği
5. t (9;22) varlığı
6. t (4;11) varlığı

Tablo 3. ALL’de risk grubu sınıflandırması

I. Standart Risk Grubu (SRG) (6 kriterin tümüne birden uymalıdır.)
1. Yedi günlük prednizon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı <math><1000/mm^3</math>
2. Lökosit sayısı <math><20.000/mm^3</math> ve <math>1 \leq \text{yaş} < 6</math>
3. Otuz üçüncü günde tam remisyon (M1 kemik iliği).
4. t(9;22) ve bcr/abl (-)
5. t(4;11) ve MLL /AF4(-)
6. T- immünolojisi göstermeyecek
II. Orta Risk Grubu (MRG)
1. Yedi günlük prednizon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı <math><1000/mm^3</math>
2. Otuz üçüncü günde tam remisyon (M1 kemik iliği).
3. t(9;22) ve bcr/abl (-)
4. t(4;11) ve MLL/AF4 (-)
4 kriterin tümüne birden uymalı, ancak aşağıdaki kriterlerden en az biri bulunmalıdır; Lökosit sayısı >math>>20.000/mm^3</math> Yaş <math>< 1</math> Yaş >math>\geq 6</math>
III. Yüksek Risk Grubu (HRG)*
1. Tedavinin 8. gününde periferik kanda lösemik hücre sayısı >math>\geq 1000/mm^3</math>
2. Otuz üçüncü günde tam remisyon elde edilememesi (M2, M3 kemik iliği).
3. t(9;22) (+) ve /veya bcr/abl (+)
4. t(4;11) (+) ve /veya MLL/AF4(+)

*Yaş ve lökosit sayısından bağımsız olarak her bir kriterin tek başına varlığı risk grubunun HRG olması için yeterlidir.

2.9 TEDAVİ:

Akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanılan çoklu kemoterapötikler sayesinde sağkalım oranları 40 yıl önce %10’larda iken günümüzde bu oran % 80-90’ları bulmaktadır. Modern tedavi protokolleri hastaların risk gruplarına göre ayarlanmıştır. Burada yüksek riskli ve nüksetme olasılığı yüksek olan hastalar daha yoğun tedavi edilirken, düşük riskli hastaları

tedavinin geç yan etkilerinden olabildiğince korumak amaçlanmaktadır. Bu nedenle son yıllarda hastaya özel tedaviler planlanmaya çalışılmaktadır (1-3,16).

Çocukluk çağı ALL tedavisinin sıklıkla dört basamağı vardır (17).

1. İndüksiyon (başlangıç) tedavisi
2. Santral Sinir Sistemi (SSS) tedavisi
3. Konsolidasyon (güçlendirme) tedavisi
4. İdame tedavi

İndüksiyon tedavisi:

Tanı konur konmaz destek tedavilerinden sonra en erken dönemde başlanması gereken tedavidir (1-3). Remisyon indüksiyon tedavisinde amaç başlangıçtaki lösemik hücre yoğunluğunun %99'unu yok ederek normal hemotopoezi başlatmaktır. Hematolojik remisyon, kemik iliğinde %5'ten az blast bulunan normoselüler kemik iliği, periferik kanda blast görülmemesi ve normal sınırlarda tam kan sayımı (nötrofil 500-1000mm³, trombosit 100,000 mm³ ve üzerinde) olarak tanımlanmaktadır (5). Tedavinin bu basamağında glukokortikoidler (deksametazon veya prednizolon), vinkristin ve en azından bir üçüncü ajan daha kullanılır. L-asparaginaz veya antrasiklinler ya da her ikisi de tercih edilebilir (1-3). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki vinkristin ve prednizon kombinasyonu hastaların %90'ında remisyon sağlarken üçüncü bir ajanın bu tedaviye eklenmesi, hem remisyon giren hasta sayısında, hem de relapsız yaşam oranında yükselmeye sebep olmaktadır (5). Diğer tedavi basamağına geçmeden önce tam bir remisyon sağlanmalıdır. Remisyon tedavisi yaklaşık olarak 4-6 hafta sürmektedir (5).

Santral sinir sistemi (SSS) tedavisi:

Akut lenfoblastik lösemi tedavisinden sonra, iyileşen hastaların bir bölümünde SSS'den nükslerin görülmesi üzerine intravenöz yoldan verilen kemoterapötiklerin SSS'ne geçmediği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalar ile doğrulanan bu durum nedeniyle SSS'ne yönelik tedaviler erken dönemde standart tedavilere dâhil edilmiştir (18). Geçmişte SSS nükslerinin engellenmesi için tedavide 18-24Gy olmak üzere yüksek dozlarda kranial ve karaniospinal olmak üzere RT uygulamaları kullanılmıştır. Ancak RT'nin geç yan etkileri göz önüne alınca intratekal metotreksat uygulamaları bu tedavinin yerini almıştır. Radyoterapi kullanılan hastalarda ise dozlar 12-18Gy arasında olacak şekilde azaltılmıştır (1-3, 6, 13, 19). Genellikle ilk yapılan tanısal lomber ponksiyon sırasında intratekal tedavinin de uygulanması

önerilmektedir. Burada amaç işlemi yaparken teorik olarak periferik kandan serebrospinal sıvıya geçmiş olabilecek blast hücrelerinden SSS'ni korumaktır (5).

Konsolidasyon tedavisi:

İndüksiyon tedavisinden sonra başlanan bu tedavide amaç, kalan blastları temizleyerek olası relapsları engellemektir. Tedavinin bu basamağında uygulanan kemoterapötikler hastanın risk grubuna ve uygulanacak tedavi protokolüne göre değişmektedir. Konsolidasyon tedavisi ilk olarak Alman BFM (Berlin-Frankfurt-Muncheater) çalışma grubu tarafından tanımlanmıştır. Bu tedavi şemasında indüksiyondan hemen sonra başlanan, siklofosamid, düşük doz sitarabin ve tiopürin içeren 4 haftalık tedavi sonrasında metotreksat ve leukovorin tedavilerini içeren ara geçiş fazı ve ardından ilk haftalarda kullanılan kemoterapötikleri içeren bir reindüksiyon dönemi bulunmaktadır. (5)

İdame tedavisi:

Bu tedavide amaç indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri ile sağlanan remisyonun devamlılığını sağlamaktır. Yaklaşık olarak 2 yıl süren ve düşük dozda kemoterapinin (KT) uygulandığı bir dönemdir. Hastanın lökosit sayısının 2000-3000/mm³ arasında tutulması planlanarak günlük 6-merkaptopürin (50mg/m²) ve haftada bir gün metotreksat (20mg/m²) oral yoldan uygulanmasına dayanır. Bu temel tedaviye vinkristin veya kortikosteroid ekleyen gruplar da mevcuttur, ancak yararı tartışmalıdır. Kemoterapi alımı sırasında hastalarda karaciğer fonksiyonlarında bozulma izlenebilir. Ancak bilirubin düzeyi 5g/dl'nin üzerine çıkmadığı takdirde tedavi kesilmesi önerilmemektedir (1-,5).

Dünyada ALL'li çocukların tedavisinde iki grubun tedavi protokolleri öncelik kazanmıştır. Birisi Kuzey Amerika kıtasındaki "Childrens Oncology Group (COG)" diğeri ise Almanya'daki Berlin, Frankfurt ve Muncheater şehirlerinin ortak çalışması olan "BFM Grubu" dur. Her iki grupta da tedavi planı prognostik faktörler çerçevesinde şekillenmektedir. En önemli prognostik faktörler ise yaş, lökosit sayısı ve tedavi yanıtıdır (10,72).

Hastanemizde Mart 1999/Mayıs 2008 yılları arasında COG protokolleri kullanılmış olup, Mayıs 2008'den itibaren ise ALL BFM 2000 protokolü kullanılmaktadır.

COG protokolü aşağıdaki şekilde uygulanmaktadır:

İndüksiyon: Tüm risk gruplarında aynı şekilde uygulanmaktadır.

- 1)**Sitarabin:** İntratekal olarak 1. Günde 1-2 yaş arasında 30 mg, 2-3 yaş 50 mg ve ≥ 3 yaş 70 mg
- 2)**Vinkristin:** İntravenöz olarak 1, 8, 15, 22'inci günlerde $1,5\text{mg}/\text{m}^2/\text{doz}$
- 3)**Deksametazon:** İntravenöz veya oral yolla 1 ve 14 günler arasında $5\text{mg}/\text{m}^2/\text{doz}$
- 4)**Daunorubisin:** İntravenöz olarak 1, 8, 15, 22. günlerde $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{doz}$
- 5)**L-Asparaginaz:** İntravenöz yola $6000\text{IU}/\text{m}^2$ günaşırı 9 doz
- 6)**Metotreksat:** İntratekal olarak 8 ve 29. günlerde (SSS tutulumu olanlarda 15 ve 22. günde de), 1-2 yaş için 8 mg, 2-3 yaş için 10 mg, 3-9 yaş için 12 mg, 9 yaş ve üstü için 15 mg şeklinde

Konsolidasyon: Tüm hastalarda aynı şekilde uygulanır.

- 1)**Siklofosamid:** İntravenöz yolla 0 ve 28. günde $1\text{gr}/\text{m}^2/\text{gün}$
- 2)**Sitarabin:** Subkutan veya intravenöz yolla 1-4, 8-11, 29-32, 36-39 günler arasında $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$
- 3)**6-Merkaptopürin:** Oral yolla 0-13, 28-41 günler arasında $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$
- 4)**Vinkristin:** İntravenöz yolla 14, 21, 42, 49. günlerde $1,5\text{m}/\text{m}^2/\text{gün}$
- 5)**L-Asparaginaz:** İntramusküler yolla 14, 16, 18, 21, 23, 25, 42, 44, 46, 49, 51, 53. günlerde $6000\text{IU}/\text{m}^2/\text{gün}$
- 6)**Metotreksat:** İntratekal olarak 1, 8, 15, 22. günlerde (1-2 yaş için 8 mg, 2-3 yaş için 10 mg, 3-9 yaş için 12 mg, 9 yaş ve üstü için 15 mg)
- 7)**Radyoterapi:** Kranial 18 ve 24 Gy, ve testis tutulumunda testiküler 24 Gy

Ara İdame 1: Yüksek riskli hastalarda

- 1)**Vinkristin:** İntravenöz yolla 0, 10, 20, 30, 40. günlerde $1,5\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$
- 2)**Metotreksat:** İntravenöz yolla 0, 10, 20, 30, 40. günlerde $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$
- 3)**L-Asparaginaz:** İntramusküler olarak 1, 11, 21, 31, 41. günlerde $15000\text{U}/\text{m}^2/\text{gün}$

Geç İntensifikasyon: Yüksek riskli hastalarda

a)Reindüksiyon (4 hafta):

- 1)**Deksametazon:** Oral yolla 0-20. günler arasında $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$
- 2)**Vinkristin:** İntravenöz yola 0, 14, 21. günlerde $1,5\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$

3)**Doksorubisin:** İntrevenöz yolla 0, 4, 7. günlerde 25 mg/m²/gün

4)**L-Asparaginaz:** İnteramüsküler yolla 3, 5, 7, 10, 12, 14. günlerde 6000U/m²/gün

b)Rekonsolidasyon (4hafta):

1)**Vinkristin:** İntrevenöz yolla 42, 49. günlerde 1,5 mg/m²/gün

2)**Siklofosfamid:** İntrevenöz yolla 28. günde 1gr/m²/gün

3)**Tioguanin:** Oral yolla 28-41. günler arasında 60mg/m²/gün

4)**Sitarabin:** Subkutan veya intravenöz yolla 29-32, 36-39. günler arasında 75mg/m²/gün

5)**Metotreksat:** İntratekal 29 ve 36. günde

6)**L-Asparaginaz:** İnteramüsküler olarak 42, 44, 46, 49, 51, 53. günlerde 6000 U/m²/gün

Ara İdame 2:Yüksek riskli hastalarda

1)**Vinkristin:** İntrevenöz yolla 0, 10, 20, 30, 40. günlerde 1,5mg/m²/gün

2)**Metotreksat:** İntrevenöz olarak 0, 10, 20, 30, 40. günlerde 100mg/m²/gün

3)**L-Asparaginaz:** İnteramüsküler olarak 1, 11, 21, 31, 41. günlerde 15000U/m²/gün

4)**Metotreksat:** İntratekal olarak 0, 20, 40. günlerde (1-2 yaş için 8 mg, 2-3 yaş için 10 mg, 3-9 yaş için 12 mg, 9 yaş ve üstü için 15 mg)

Geç İntensifikasyon 2: Birinci intensifikasyon ile aynı

İdame: Tüm hastalarda aynı şekilde

1)**Vinkristin:** İntrevenöz yolla 0, 28, 56. günlerde 1,5mg/m²/gün

2)**Prednizon:** Oral yolla 0-4, 28-32, 56-60. günler arasında 60mg/m²/gün

3)**6-Merkaptopürin:** Oral yolla 0-83. günler arasında 75mg/m²/gün

4)**Metotreksat:** Oral yolla 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77.günlerde 20 mg/m²/gün

5)**Metotreksat:** İntratekal yolla 0.gün (1-2 yaş için 8 mg, 2-3 yaş için 10 mg, 3-9 yaş için 12 mg, 9 yaş ve üstü için 15 mg)

ALL BFM-2000 protokolü aşağıdaki şekilde uygulanmaktadır:

İndüksiyon (Protokol 1 Faz 1):

1)**Prednizon-Prednizolon:** Oral yolla 60 mg/m^2 SRG ve MRG de 8-28. günler, HRG de 8-22. Günler arasında

2) **Vinkristin:** İntravenöz yolla $1,5 \text{ mg/m}^2$ 8, 15, 22, 29. günlerde (iv max 2mg)

3)**Daunorubisin:** İntravenöz 1 saatlik infüzyon 30 mg/m^2 SRG de 8.15.günlerde, MRG için 8, 15, 22, 29. günlerde

4) **L-Asparaginaz:** İntravenöz 1saatlik infüzyon $5,000 \text{ IU/m}^2$ SRG-MRG de 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33. Günlerde, HRG de 12, 15, 18, 21, 24, 27.günlerde

5) **Metotreksat:** İntratekal yolla, SRG-MRG de 1, 12, 33.günlerde ve İntrakranial tutulumu olan hastalarda 18 ve 27. günlerde ek doz alacak şekilde, HRG de 1, 12, 27. günlerde ve İntrakranial tutulumu olan hastalarda 18. günde ek doz alacak şekilde uygulanır (<1yaş 6 mg, ≥ 1 yaş <2 yaş 8 mg, 2-3 yaş 10 mg, ≥ 3 yaş 12 mg).

Tedavi süresi 35 gündür.

Konsolidasyon (Protokol 1 Faz 2) (sadece SRG ve MRG' de mevcut):

1)**Siklofosfamid:** İntravenöz 1 saatlik infüzyon 1000 mg/m^2 36 ve 64. günlerde

2)**Mesna:** İntravenöz yolla 400 mg/m^2 (Siklofosfamid dozunun 0. 4. 8. saatlerinde) 36 ve 64. günlerde

3) **6-Merkaptopurin:** Oral yola 60 mg/m^2 36-63. günler arasında

4) **Sitarabin:** İntravenöz yolla 75 mg/m^2 38-41, 45-48, 52-55, 59-62. günler arasında

5) **Metotreksat:** İntratekal 45ve 59. günlerde(<1yaş 6 mg, ≥ 1 yaş <2 yaş 8 mg, 2-3 yaş 10 mg, ≥ 3 yaş 12 mg)

Tedavi süresi toplam 29 gündür.

Konsolidasyon (ProtokolM)

T hücreli hastalarda metotreksat 5 g/m^2 -24 saat, diğerlerinde 1 g/m^2 -36 saat olarak verilir.

1)**6-Merkaptopürin:** Oral yolla 25 mg/m^2 1-56. günler arasında

2)**Metotreksat:** İntravenöz 1 g/m^2 36 saatlik infüzyon, 8, 22, 36, 50. günlerde

5 g/m^2 24 saatlik infüzyon 8, 22, 36, 50. günlerde

3)**Metotreksat:** İntratekal 12 mg 8, 22, 36, 50. günlerde (<1yaş 6 mg, ≥ 1 yaş <2 yaş 8 mg, 2-3 yaş 10 mg, ≥ 3 yaş 12 mg)

4)Kalsiyum folinat (Leucovorin): İntravenöz yolla 15 mg/m² olacak şekilde 1 gr/m²'lik protokolda metotreksat başlangıcından itibaren 48 ve 54. saatlerde, 5gr/ m²'lik protokolda metotreksat başlangıcından itibaren 42, 48, 57. saatlerde uygulanır.

Tedavi süresi 56 gündür. Protokol M'nin ilk gününde kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır. Sonucuna göre yüksek riskli hastalarda HR blok tedavisine geçilmelidir.

Reindüksiyon (Protokol 2)

1)Deksametazon: Oral yolla 10 mg/m² 1-21. günler arasında

2)Vinkristin: İntravenöz yolla 1,5 mg/m² 8, 15, 22, 29. günlerde

3)Adriamisin: İntravenöz yolla 30 mg/m² 8, 15, 22, 29. günlerde

4)L-Asparaginaz: İntravenöz yolla 1 saatlik infüzyon 10,000 IU/m² 8, 11, 15, 18. günlerde

5)Siklofosfamid: İntravenöz yolla 1 saatlik infüzyon 1000mg/m² 36. günde

6)Sitarabin: İntravenöz yolla 75 mg/m² 38-41,45-48. günler arasında

7)6-Thioguanin: Oral yolla 60mg/m² 36-46. günler arasında

8)Metotreksat: İntratekal yolla 12mg 38, 45. Günlerde (<1yaş 6 mg, ≥1 yaş <2 yaş 8 mg, 2-3 yaş 10 mg, ≥3yaş 12 mg)

9)Mesna: İntravenöz yolla 400mg/m² (Siklofosfamid dozunun 0, 4, 8 saatlerinde)

Tedavi süresi 50 gündür.

Yoğun Konsolidasyon (Sadece HRG'de):

(HR1/HR2/HR3): Her blok tedavisi 2'şer kere olmak üzere toplam 6 kez verilir (21-30 günde bir)

HR1:

1)Deksametazon: Oral yolla 20 mg/m² 1-5. günler arasında

2)6-Merkaptopürin: Oral yolla 100 mg/m² 1-5. günler arasında

3)Vinkristin: İntravenöz yolla 1,5 mg/m² 1. ve 6. günlerde (1. HR1'de verilmez)

4)Metotreksat: İntravenöz yolla 36 saatlik infüzyon 1g/m² 1. günde

5)Sitarabin: İntravenöz 3 saatlik infüzyon 2 g/m² 5. günde

6)L-Asparaginaz: İntravenöz 25,000 IU/m² 6. günde

7)Üçlü intratekal tedavi (Metotreksat-Sitarabin-Prednizolon): İntratekal yolla yaşa uygun dozda 1. günde yapılır.

HR 2:

- 1)**Deksametazon:** Oral yolla 20 mg/m² 1-5. günler arasında
 2)**6-Thioguanin:** Oral yolla 100 mg/m² 1-5. günler arasında
 3)**Vindesin:** İntravenöz 3 mg/m² 1. gün
 4)**Metotreksat:** İntravenöz 36 saatlik infüzyon 1 g/m² 1. günde
 5)**İfosfamid:** İntravenöz 1 saatlik infüzyon 400 mg/m² 1-5. günler arasında
 6)**Daunorubisin:** İntravenöz 24 saatlik infüzyon 50 mg/m² 5. günde
 7)**L-Asparaginaz:** İntravenöz 25,000 IU/m² 6. günde
 8) **Üçlü intratekal tedavi (Metotreksat-Sitarabin-Prednizolon):**İntratekal olarak yaşa uygun dozda 1. günde yapılır.

HR 3:

- 1)**Deksametazon:** Oral yolla 20 mg/m² 1-5. günler arasında
 2)**Sitarabin:** İntravenöz yolla 3 saatlik infüzyon 2 g/m² 1-2. günler arasında
 3)**Etoposid:** İntravenöz 1 saatlik infüzyon 150 mg/m² 3-5. günler arasında
 4)**L-Asparaginaz:** İntravenöz 25,000 IU/m² 6. günde
 5) **Üçlü intratekal tedavi (Metotreksat-Sitarabin-Prednizolon):**İntratekal yaşa uygun dozda 1. günde yapılır.

Üçlü intratekal tedavinin yaşa uygun dozları:

YAŞ	METOTREKSAT	SİTARABİN	PREDNİZOLON
<1 yaş	6	16	4
>1 ve <2 yaş	8	20	6
>2 ve <3 yaş	10	26	8
>3 yaş	12	30	10

İdame: Toplam tedavi iki sene olacak şekilde tamamlanır.

- 1)**Merkaptopürin:** Oral yolla 50mg/m² her gün
 2)**Metotreksat:** Oral yolla 20mg/m² haftada 1 gün

Tablo 4: ALL BFM 2000 protokolü ilaç dozları.

ALL BFM 2000	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek risk
Prednizolon (g/m ²)	1,2 g/m ²	1,2 g/m ²	0.84 g/m ²
Vinkristin (mg/m ²)	12 mg/m ²	12 mg/m ²	18mg/m ²
Daunorubisin (mg/m ²)	60mg/m ²	120mg/m ²	220 mg/m ²
L-Asparajinaz (IU/m ²)	80,000 IU/m ²	80,000 IU/m ²	220,000 IU/m ²
Siklofosfamid (g/m ²)	3 g/m ²	3 g/m ²	1 g/m ²
Sitarabin (g/m ²)	1,8 g/m ²	1,8 g/m ²	12.6 g/m ²
6-Merkaptopürin (g/m ²)	2.75 g/m ²	2.75 g/m ²	2.37 g/m ²
Metotreksat (g/m ²)	4 g/m ²	4 g/m ²	8 g/m ²
Deksametazon (mg/m ²)	200 mg/m ²	200 mg/m ²	800 mg/m ²
Adriamisin (mg/m ²)	120 mg/m ²	120 mg/m ²	120 mg/m ²
6-Thioguanin (mg/m ²)	600 mg/m ²	600 mg/m ²	1600 mg/m ²
Vindesin (mg/m ²)	-	-	6 mg/m ²
İfosfamid (g/m ²)	-	-	4 g/m ²
Etoposid (g/m ²)	-	-	0.9 g/m ²

Tablo 5: COG protokolü ilaç dozları.

COG	Düşük risk	Orta Risk	Yüksek risk
Sitarabin (g/m ²)	1,2 g/m ²	1,2 g/m ²	2,4 g/m ²
Vinkristin (mg/m ²)	16,5 mg/m ²	16,5 mg/m ²	46,5 mg/m ²
Deksametazon (g/m ²)	0,065 g/m ²	0,065 g/m ²	0,465 g/m ²
Daunorubicin (g/m ²)	0,06 g/m ²	0,06 g/m ²	0,06 g/m ²
L –Asparajinaz (IU/m ²)	126.000 IU/m ²	126.000 IU/m ²	420.000IU/m ²
Metotreksat (g/m ²)	0,3 g/m ²	0,3 g/ m ²	1,3-1,4 g/ m ²
Siklofosfamid (g/m ²)	2 g/m ²	2 g/ m ²	4 g/ m ²
6-Merkaptopürin (g/m ²)	8,1 g/m ²	8,1 g/ m ²	8,1 g/ m ²
Prednizon (g/m ²)	0,9 g/m ²	0,9 g/ m ²	0,9 g/ m ²
Doksorubisin (g/m ²)	-	-	0,15 g/ m ²
Tioguanin (g/m ²)	-	-	1,8 g/ m ²

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli:

Kemik iliği, periferik kan veya umbilikal kordon kanından elde edilen kök hücreler kullanılarak yapılabilmektedir. Erken kemik iliği relapsı (tedavi altında veya tedavi sonrası ilk 6 ay içinde) ve erken izole SSS relapsı (tedavinin ilk 18 ayı içerisinde) olanlarda standart bir tedavi yaklaşımı olarak önerilir. Morbidite ve mortalitesi yüksek olduğu için her hastada rutin uygulanan bir tedavi değildir (20,21).

Relaps:

Remisyon sağlandıktan sonra hastalığın tekrarlamasıdır. Hastaların yaklaşık olarak %20-30 kadarında relaps görülebilmektedir. En sık kemik iliğinden olmakla birlikte SSS, testis ve diğer organlardan da kaynaklanabilir (1-3,5).

Minimal Rezidüel Hastalık (MRD):

Minimal rezidüel hastalık (MRD) son yıllarda prognozu belirlemek için kullanılan faktörlerden biri haline gelmiştir. Tedavi sonrasında normalde kullanılan mikroskopik yöntemlerle saptanamayacak kadar az düzeyde blastın olmasına verilen isimdir. Klinik, laboratuvar ve sitokimyasal yöntemlerle remisyonunda olduğu düşünülen bir hastada sonradan gelişen nükslerin sebebinin MRD olduğu düşünülmektedir (73). MRD saptanması için en sık kullanılan yöntem PCR olmasına rağmen Flow sitometrinin de kullanılabileceğini belirten yayınlar mevcuttur (74).

2.10 TEDAVİNİN GEÇ YAN ETKİLERİ:

1970'lerden beri ALL tedavisi oldukça gelişerek günümüzde %80'leri bulan sağkalım oranına ulaşmıştır. Sağkalım oranları arttıkça tedavinin uzun dönem etkileri de giderek önem kazanmıştır. Uzun dönem etkiler her ne kadar tedavinin kendisi ile ilgili olsa da, hasta ile ilgili faktörlerin de katkısı mevcuttur. Uzun dönem etkiler arasında endokrinolojik, metabolik, kardiyak yan etkiler, santral sinir sistemi yan etkileri ve ikincil maligniteler görülebilir (1-3,5).

1)Santral sinir sistemi yan etkileri:

Akut Lenfoblastik Lösemi de nörokognitif fonksiyonlarda bozukluk görülmesi sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Geç ve yavaş öğrenme, dikkat dağınıklığı, konsantrasyon eksikliği, hafıza ve zekâ da gerileme, karışık durumları çözememe ve buna bağlı okul performansında gerilik, kişilik değişiklikleri şeklinde problemler görülebilir. Modern tedaviler sayesinde bu hastalarda bu gibi durumların hem ciddiyetinde, hem de sayısında azalma görülmektedir. Bu yan etkiler tedavi ile ilgili olduğu kadar hastanın kendi özellikleri ile de ilgilidir. Yapılan bazı çalışmalarda daha genç yaşta tanı alanlarda ve kızlarda bu problemlere yatkınlık olduğu görülmüştür (1-3,5).

Geçmişte bu yan etkilerin KRT ile ilgisi olduğu düşünülürken günümüzde RT protokolleri ya çok azaltılmış veya tamamen kaldırılmıştır. En ciddi biçimde zarar görmüş hastalar geçmişte yüksek dozda (24-28 Gy) RT almış olan hastalardır. Bunun yanında KRT almayan olgularda da bozukluklar görülebilmektedir. Sistemik ve intratekal kemoterapinin uzun dönemde nörokognitif fonksiyonlardaki bozukluğa katkısı tam olarak açıklanamamıştır. Ancak yüksek doz metotreksat veya deksametazon içeren sistemik kemoterapilerin bu uzun dönem etkilere neden olabileceği düşünülmektedir (1-3,5).

Lökoensefalopati ve mikrosefali de özellikle RT ile ilişkisi olduğu düşünülen geç etkilerdendir. Bu sebeple yüksek doz RT alan olgularda nöropsikiyatrik değerlendirme yanında beyin manyetik rezonans (MR) incelemelerinin yapılması da önerilmektedir. Hastaların tanı anındaki nörolojik muayenelerinin bilinmesi ve tedavi sonrasında takibi önemlidir (1-3, 5, 23, 24).

2)Kardiyovasküler sistem yan etkileri:

Artmış art yük, azalmış kontraktilite ve ekokardiyografik anormallikler antrasiklinlerin (Daunorubisin, doksorubisin) iyi tanımlanmış geç yan etkileridir. Bu yan etki mekanizmasında miyokardiyal gelişimin önlenmesi yatmaktadır ve kardiyak disfonksiyonun ciddiyeti toplam kümülatif doza bağlıdır. Özellikle 300 mg/m² den fazla dozlarda toksisite gelişme ihtimali vardır. Geç yaşta tanı almak, kız cinsiyet ve 'Down Sendrom'lu olmak yatkınlığı arttırmaktadır (1-3,5).

3)İkincil kanserler:

Akut Lenfoblastik Lösemi hastaları tedavi bitiminden sonraki uzun süreçte ikincil kanser gelişimi açısından normal popülasyona oranla oldukça artmış bir risk altındadırlar (6-14 kat). İkincil kanserler olarak sıklıkla Akut Myeloblastik Lösemi (AML), Hodgkin dışı lenfoma, parotis ve tiroid bezi karsinomları ve beyin tümörleri görülmektedir. AML gelişiminde epipodofilotoksinlerin ve alkile edici ajanların etkisi bulunurken solid tümör gelişimi açısından kranial veya kraniospinal RT almış olmak önemlidir (5).

4)Endokrinolojik yan etkiler:

Büyüme ve pubertal gelişim:

Birçok çalışmada ALL tedavisini tamamlamış olan hastaların, yaşitlarına göre kısa boylu oldukları gösterilmiştir. Yoğun kemoterapiler, infeksiyon, radyoterapi, beslenme yetersizlikleri bu hastaların erişkin boylarının kısa kalmasına yol açmaktadır. Özellikle daha genç yaşlarda tanı almış olan ve RT alan hastalarda boy kısalığı daha sık karşımıza çıkmaktadır. Yaşamın erken döneminde büyümenin daha hızlı olması ve RT'nin büyüme hormonu salınımı üzerine olan etkisi bu duruma neden olmaktadır. Ayrıca baş ve boyuna RT sonrasında hipotiroidi gelişimi, bilinen bir risk faktörüdür. Boy kısalığında büyüme hormonu eksikliği ile birlikte katkısı bulunabilir. Tedavi bitiminden sonra hastalar boy ve kilo ölçümleri açısından takip edilmeli ve boyu 3 persantilin altında kalan hastalar büyüme hormonu eksikliği ve tedavisi açısından değerlendirilmek amacıyla pediatrik endokrinoloğa yönlendirilmedir (1-3, 5, 23, 25, 26).

Birçok kemoterapötik ajan gonadlar üzerine de toksik etki göstermektedir. Alkilleyici ajanlar olan mekloretamin, siklofosamid, klorambusil gibi ajanların kullanıldığı tedavilerde özellikle gonadotoksik etkiler sık görülmektedir. Ayrıca kranial RT'nin hem erken hem de geç puberte için riski arttırdığı bilinmektedir (5). Buna rağmen 949 kız hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların neredeyse tümünün normal zamanında menarş gördüğü belirtilmiştir (27).

Obezite:

Akut Lenfoblastik Lösemi hastalarında tedavi bittikten sonra obezite görülmesi sıktır. Hipotalamustaki iştah merkezlerine radyasyonun etkisi, leptin direnci, büyüme hormonu

eksikliğinin yağ dokusunu artırması, glukokortikoid kullanımı gibi birçok etkenin obeziteden sorumlu olduğu düşünülmektedir (25).

Kemik hastalıkları:

Çocukluk çağı ALL’inde görülen düşük BMD birçok etkene bağlı olduğu düşünülen bir durumdur. Osteopeni, osteoporoz, osteonekroz ve kemik kırıkları gibi kemik hastalıkları sağ kalan hastaların yaklaşık %30’unda görülür. Bu durumun başlıca sebebinin kortikosteroidler olduğu düşünülmektedir. Tedavide kullanılan glukokortikoidler ve metotreksat osteoblastik aktiviteyi ve çoğalmayı baskılayarak kemik gelişimini ve büyümeyi geçici de olsa engellemektedirler. Tedavisi bitmiş hastalar arasında da, yüksek dozda antimetabolik tedavi veya glukokortikoid tedavisi almış olanlarda, düşük kemik yoğunluğu görülebilmektedir. Ancak ALL tanısı almış hastalarda çoğunlukla 1,25-hidroksi D vitamini ve osteokalsin düşüklüğü olması, ya da tanı anında hiperkalsiüri görülmesi, lösemik infiltrasyonun da kemik mineralizasyonuna etkisi olabileceğini göstermektedir. Birçok çalışma ALL tedavisi sırasında hastaların kemik mineral yoğunluklarının düşük olduğunu göstermiştir ki bu da hemen tedavi sonrasındaki dönemde kırık riskinde artışa yol açmaktadır. Tedavi sonrasında geç dönemde ise az miktarda osteopeni devam etmekle birlikte kemik yoğunluğunun çoğunlukla düzeldiği saptanmıştır (1-3, 5, 28-31).

Mandel ve ark. (32) ALL tedavisi bitmiş olan 361 hastada yaptıkları bir çalışmada, 3 yıllık tedavi süresince $> 50\text{g/m}^2$ metotreksat veya $> 9\text{g/m}^2$ kortikosteroid tedavisi alanların kemik patolojileri açısından daha riskli olduklarını göstermiştir. Kortikosteroidleri birbirleri ile kıyaslandığımızda, deksametazonun prednizona göre daha çok kırık riskine neden olduğu saptanmıştır (33).

Kortikosteroidlerin neden olduğu bir diğer önemli yan etki ise osteonekrozdur. Özellikle yüksek kümülatif dozlarda deksametazon alan hastalarda sıklıkla görülmektedir. Sağ kalan hastalarda geçmeyen kemik ve eklem ağrılarında relapstan sonra akla ilk gelmesi gereken durumdur. Tercih edilen tanı yöntemi ise MR görüntülemesidir (2,3).

Radyoterapinin neden olduğu endokrin disfonksiyon da kemik büyümesi ve kemik mineralizasyonundaki bozukluklarda etkili olabilir. Kranial RT’nin hipotalamo-pitüiter aksı bozması ve bunun sonucunda büyüme hormonu eksikliğine neden olması kemiğin büyümesini

ve mineralizasyonunu engelleyebilmektedir. Büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) çocuklarda kemik büyümesinin ve erişkin dönemde de kemik mineralizasyonunun önemli düzenleyicileridir. Her ikisi de osteoblast ve kondrosit çoğalmasını uyarmaktadırlar (2, 3).

Gilsanz ve ark. (34) ALL tedavisi almış hastalarda tedaviden 42 ay sonra vertebral BMD skorlarında belirgin düşüklük olduğunu bildirmişlerdir. Bu düşüklük özellikle KRT alanlarda belirgin olup tanı yaşı ve tedavi sonrası geçen süreden bağımsız olduğunu saptamışlardır. Ayrıca GH'nın BMD'yi etkilediğini ve vertebral BMD azalmasının iskelet büyümesi bozulmuş hastalarda daha sık görülen bir bulgu olduğunu belirtmişlerdir (34). Birçok çalışmada KRT'nin BMD üzerine olumsuz yan etkileri gösterilmişken, 18 Gy RT ile tedavi edilmiş olan hastalarda hipotalamo-pitüiter aks genellikle korunmakta olduğundan BMD'nin bozulmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (31).

Seks hormonları, osteoblastların çoğalma ve değişimini uyarırken osteoklastik aktiviteyi inhibe etmektedirler. Bu sebeple üreme organlarına uygulanan RT ya da alkile edici ajanların toksik etkisinden kaynaklanan hipogonadizmin de BMD düşüklüğünde rolü mevcuttur. Hipogonadizmi olanlarda hormon replasman tedavileri uygulanabilmektedir (2, 3).

Tedavi sırasında ve sonrasında fiziksel aktivite ve doğru beslenmenin kemik büyümesi ve mineralizasyonu üzerine etkileri mevcuttur ancak hem kalsiyum alımı hem de fiziksel aktivite, sağ kalan hastalarda günlük önerilen miktarların altında kalabilmektedir (2, 3). İmmobilizasyon, kas kitlesinde kayba ve BMD'de azalmaya neden olabilir. Hastalara bu sebeple bazı özel egzersizler ve sık mobilizasyon önerilmektedir (102, 105, 107). Ayrıca bazı çalışmalarda fiziksel aktiviteye eklenen kalsiyum ve D vitamini tedavilerinin BMD'yi arttırdığı da belirtilmiştir (29).

Kranial RT almamış ALL hastalarında da uzun dönemde kemik mineral metabolizmasında bozukluklar olabileceği unutulmamalıdır. Bu açıdan herhangi bir dozda kortikosteroid veya antimetabolik tedavi almış olan hastalar da, uzun dönemde kemik demineralizasyonu açısından takip edilmelidir. Böylece osteopeni ve neden olabileceği komplikasyonlar erken dönemde saptanabilir (1-3)

2.11 İSKELET SİSTEMİ:

KEMİĞİN YAPISI:

Kemik sürekli yapımın ve yıkımın olduğu dinamik bir yapıdır. Yapısal olarak iki çeşit kemik bulunmaktadır: kortikal ve trabeküler kemik. Kortikal kemikler iskelet sisteminin %80'ini oluşturup, koruyucu ve mekanik işlevleri mevcuttur. Geri kalan bölüm ise trabeküler kemik tarafından oluşturulur ki; bu kemiler de metabolik işlevlerden sorumludur (35).

Kemiğin yapısında iki bileşen mevcuttur: organik matriks ve inorganik matriks. Organik bölüm kemik çatıyı oluşturan, çoğunluğu tip 1 olan kollajenden ve az bir bölümü hücrelerden oluşan, fibröz bir yapıdır. Burada bulunan kollajen dışı proteinlerin en önemlisi osteokalsindir. İnorganik bölüm ise dayanıklılığı sağlayan ve kemiğin %70'lik bölümünü oluşturan yapıdır. Çoğunluğu Ca ve P içeren hidroksiapatit kristallerinden, geri kalanı ise çeşitli inorganik minerallerden oluşur (35). Kemiğin, osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler olmak üzere 3 ana hücresi mevcuttur. Osteoblastlar kemik matriksinin dış yüzeyinde bulunur ve etrafını çevrelerler. Kalsiyumun kemik matriksi ile ekstrasellüler sıvı arasındaki hareketini düzenlerler. Böylece altta bulunan matriksin mineralize olmasını sağlarlar. Kemik morfojenik proteini (BMP), fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1 ve 2), transforme edici büyüme faktörü (TGF- β), trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) bu hücrelerin gelişiminde etkilidir (35,36).

Osteoklastlar ise hematopoetik hücrelerin mononükleer fagositik serisinden köken alan ve salgıladıkları proteazlar ile kemiğin resorpsiyonundan sorumlu hücrelerdir. Osteoblastların üzerinde sıralanmışlardır. Osteoklastların yapımı, aktivasyonu ve yıkımı RANKL/OPG (Reseptör aktivatör nükleer kappa β 'nin soluble ligandı/ osteoprotegerin) oranı, IL-1 ve 6, Koloni stimüle edici faktör (CSF), parathormon (PTH), 1-25 OH D vitamini ve kalsitonin sayesinde regüle edilir (36).

Osteositler sayıca en fazla olan ve en uzun süre yaşayan hücre grubudur. Osteoblastların görünüş ve işlev bakımından değişmiş, daha az sekresyon yapan, ilerleyen dokunun gerisinde kalarak yapıca farklılaşmış halleridir. Osteoblastların kendi sentezledikleri matriksle lakünların içinde hapsolmesinden oluşurlar (35).

2.12 KEMİĞİN MİNERAL YAPISI:

Kalsiyum (Ca):

Kalsiyum insan vücudunda en fazla bulunan elektrolittir. Vücutta toplamda bulunan Ca'un %99'u kemikte hidroksiapatit kristalleri şeklinde depolanır. Kalan miktar ise hücre dışı sıvıda bulunmaktadır. Serumdaki Ca'nın %40'ı albümine bağlı, %45'i iyonize ve %15'i de sülfat, fosfat, laktat ve sitrat gibi organik anyonlarla kompleks haldedir (37- 39). Kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesinde esas olan iyonize Ca'nın ekstraselüler sıvıdaki miktarının sabit tutulmasıdır. Bunun için D vitamini, kalsitonin ve PTH birlikte çalışırlar. Ayrıca böbrekler Ca'nın ekskresyonunu arttırıp azaltarak serum Ca'sının dengelenmesine katkıda bulunurlar. Uzun dönemli Ca düzenlenmesinde ise en çok duodenumun etkisi mevcuttur. Bu düzenlemeyi D vitamini bağımlı kalsiyum bağlayıcı protein (CaBP) sayesinde sağlar. D vitamini bağırsaktan Ca emilimini artırırken, PTH böbrekler üzerinden 1,25 (OH)₂ D₃ arttırır (40).

Fosfor (P):

Kalsiyum, nitrojen ve karbondan sonra insan vücudunda en fazla bulunan dördüncü elementtir. Fosforun %85'i kemikte bulunur. Kalan kısım hücre yüzey lipitlerinde, ATP, RNA ve DNA'nın yapısında bulunur. Dolaşımda bulunan P'ün %70'i fosfolipit ve fosfoproteinlere bağlı bulunur. Ancak %30'luk bir kısmı inorganik fosfat formundadır ve klinikte sadece inorganik fosfat formu rutin olarak ölçülür. Fosforun geri emilimi için böbreklerde PTH, bağırsaklarda ise 1,25(OH)₂ D₃ etkilidir (37-39).

Magnezyum (Mg):

Vücuttaki Mg'nin 2/3'ü kemiklerde geri kalanı ise hücre içinde bulunmaktadır. Bağırsaklardan emilimi yine D vitamini tarafından düzenlenir (37-39).

KEMİK FORMASYON VE RESORBSİYONU:

Kemik oluşumu modelling ve remodelling olmak üzere iki fazda oluşur. Modelling kemiğin enine ve boyuna büyümesi ile epifiz plağının kapanmasından önceki dönemdir. Remodelling ise oluşmuş olan kemiğin formasyon ve rezorpsiyon sonucu devamlı olarak yenilenmesidir.

Kemik formasyonu primitif mezenkim hücrelerinin göçü ve çoğalması ile başlar. Önce osteoblastlara dönüşüm, maturasyon, ardından matriks oluşturulması ve mineralizasyon gerçekleşir. Osteoblastlar prokollajen, kalsiyum bağlayıcı protein, osteokalsin, osteonektin gibi matriks proteinlerini de sentezlerler. Bu işlemler esnasında osteoblastlar üzerinde TGF-B, IGF-1 ve 2, FGF, 1,25 (OH)₂ D vitamini, insülin, tiroksin, östrojen, androjen ve GH gibi faktörlerin etkisi olur. Kalsitonin, PTH ve steroidlerin ise etkileri dolaylı olup; kemik resorpsiyonunu baskılayarak kemik yapımına katkı sağlarlar.

Kemik resorpsiyonunda ise osteoklastların etkisi görülür. Parathormonun osteoblastları uyarması sonucunda salınan IL1, IL-6, TNF- α gibi sitokinler osteoklastları uyarak proteaz ve kollajenazların salınımını sağlarlar (37-40).

Parathormon (PTH):

Paratiroid bezinden salgılanan ve 84 aminoasitten oluşan bir peptittir. Ana düzenleyicisi plazma Ca düzeyidir ancak orta düzeydeki bir hipomagnezemi, PTH salınımını uyarabilir. Uzun süreli Mg düşüklüğü veya hipermagnezemi ise PTH salınımını durdurabilir. Parathormon salınımında katekolaminler, prostoglandinler, GH, kalsitonin, östrojen, progesteron, kortizol, somatomedinler ve IL-1 rol oynar. Parathormonun ana hedef dokuları kemik ve böbreklerdir. Hem osteoblastlar hem de osteoklastlar üzerine etki ederek kemik yıkımını artırır ve kemikten Ca ve P mobilizasyonuna yol açar (37, 38, 41).

Bunun yanında PTH böbrekte distal tübülde Ca ve Mg'nin renal geri emilimini artırırken; proksimal tübülde 1.25 OH D vitamini yapımını uyarak dolaylı yoldan intestinal Ca emilimini artırır. Böylece serum Ca düzeyini yükseltir (40, 42).

D VİTAMİNİ:

D vitamini bir çeşit kolesterol metabolitidir. Bitkisel olan ergokalsiferol (D2) ve insan derisinde ultraviyole ışınları ile 7-dehidrokolesterolden dönüşen kolekalsiferol (D3) olmak üzere iki çeşittir. Her iki formda biyolojik olarak inaktiftir. Aktivasyon için 1 ve 25'inci karbonlarından hidroksilasyonları gereklidir. Karaciğerde 25 hidroksilasyon, böbreklerde ise 1 α hidroksilasyon gerçekleşir. Kanda en fazla bulunan form 25 OH D vitamindir. Aktif formu ise 1,25 (OH)₂ D₃'dür ve bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini sağlar. Hem osteoblastlara hem osteoklastlara etkilidir ve kemik formasyonunun ana düzenleyicisidir (37, 38, 41).

KALSİTONİN:

Tiroid bezinin parafoliküler hücreleri tarafından salınan 32 aminoasitlik bir peptittir. Asıl etkisi osteoklastik kemik resorpsiyonunu baskılamaktır. Osteoklastların hem aktivitesini baskılar, hem de matür osteoklastlara dönüşümü engelleyerek sayıca azalmaya neden olur. Ayrıca böbreklerden P geri emilimini baskılar ve 1,25 OH D vitamini yapımını artırarak bağırsaktan Ca emilimini dolaylı olarak artırır. Serum Ca ve P'ünü azaltırken, kemikte Ca ve P depolanmasını artırır (37, 38, 40, 42).

2.13 KEMİK YAPIM ve YIKIM BELİRTEÇLERİ:

Klinik olarak kullanılan kemik metabolizma belirteçleri, serumda, plazmada veya idrarda ölçülebilir. Kemik yapım belirteçleri olarak tip 1 kollajenin sentezi esnasında dolaşıma salınan maddeler kullanılabileceği gibi, yıkım belirteci olarak tip 1 kollajenin yıkımı sonucu ortaya çıkan maddeler kullanılır. Kemik yapım belirteçleri kemiğe spesifik olan osteokalsin ile spesifik olmayan alkalen fosfataz ve tip 1 kollajenin amino terminal propeptidini (PINP) içerirken, yıkım belirteçleri Tip1 kollajenin amino terminal telopeptidi (NTX), Tip1 kollajenin karboksi terminal telopeptidi (CTX) , deoksihidrolin ve tartarat dirençli asit fosfatazı (TRAP) içerir (148).

A)Yapım belirteçleri:**1)Alkale Fosfataz:**

Alkale fosfataz (ALP) 1920'li yıllardan itibaren kemik yapımının belirleyicisi olarak kullanılmıştır. Ancak serumda bulunan ALP'nin ancak yarısı kemikten salınmaktadır (148). İskelete özgü ALP osteoblast yüzeyinde bulunan bir enzimdir. İskelet dışında karaciğer, böbrek, barsak ve plasenta gibi dokularda da izoenzimi bulunmaktadır; ancak bunlardan sadece karaciğer ve iskelet sistemindeki izoenzimler serum seviyelerine katkıda bulunur. Plasental ALP ise hamilelik döneminde serumda saptanabilir (43). Serumda bulunan kemik ALP aktivitesi ölçümleri kemik mineralizasyonunu ve kemik formasyonunu yansıtır. Kemikte demineralizasyon olduğunda serumda miktarları artar (44, 45).

2)Osteokalsin:

Osteokalsin kemikte osteoblastlar tarafından sentezlenen ve serumda ölçülebilen; kemik dokusu ve diş minesine özel olan non-kollajen bir proteindir. Kemikte non-kollajen proteinlerin çoğunluğunu oluşturur ve hidroksiapatit kristallerine bağlanarak kemik matriksinin içine katılır. Az bir kısmı ise dolaşıma salınır. Kemik döngüsünün arttığı durumlarda serum düzeyi artmaktadır. Kemik yapımı için oldukça spesifik bir belirleyicidir ancak puberte, primer hiperparatiroidi, hipertiroidi, renal osteodistrofi, metastatik kemik hastalıklarında da düzeyi artar. Hipoparatiroidi, hipotiroidi, Cushing sendromu, multipl myelom ve malign hiperkalsemi gibi glukokortikoid ile tedavi edilen hastalıklarda ise düzeyi düşer (44-49).

3)Tip1 kollojenin amino terminal propeptidi (PINP):

Tip1 prokollajen, osteoblastlarda sentezlenen ve kemik matriksine salınan bir proteindir. Kemik matriksinde Tip 1 prokollajen, prokollajen peptidaz enzimi ile amino (N) ve karboksi (C) terminallerinden kesilerek Tip1 kollajen oluşturulur. Bu esnada ortaya PINP çıkmaktadır. Kemik dokusundan dolaşıma da salınan bu propeptidin miktarı kemik yapımının arttığı durumlarda artmaktadır (149).

B)Yıkım belirteçleri:

1)Tartarat dirençli asit fosfataz (TRAP):

Lizozomal kaynaklı bir enzimdir ve beş adet izoenzimi bulunmaktadır. Primer olarak kemikte bulunmakla birlikte; prostat, trombositler, eritrositler ve dalakta sentezlenir. Kemikte osteoklastlarda bol miktarda bulunmaktadır ve osteoklast fonksiyonunun belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Ancak spesifisitesi yüksek değildir ve rutin kullanım için önerilmemektedir (44, 45, 50).

2)Üriner ve Serum Pridinolin ve Deoksipiridinolin:

Ekstraselüler matriksteki kollajen sentezini stabilize eden çapraz bağlardır. Kemik yıkımı esnasında dolaşıma salınırlar (44,45). 1980’li yıllarda immunoassay yönteminin gelişmesi ile ölçümleri yaygınlaşmıştır. Ancak 2000’li yıllarda ELİSA (Enzime bağlı immünosorban yöntem) yöntemi ile ölçülebilen belirteçlerin ortaya çıkması ile kullanımı sınırlanmıştır (148).

3)Tip 1 Kollajenin karboksiterminal (CTX) ve aminoterminal (NTX) telopeptidleri:

Kollajen tip 1 osteoblastlardan en fazla sentezlenen proteindir. Büyük bir kısmı kemik matriksinde bulunur. Organik matriksi oluşturan kollajen tip 1, uçlarında bulunan amino ve karboksi terminalleri aracılığı ile çapraz bağlantı yapar. Kemik yıkımında tip1 kollajen çapraz bağlar ile birlikte ortama salınır. Üzerine çapraz bağlar eklenmiş olan bu parçalara “Telopeptid” denir. Bu peptidler kanda dolaşarak kemik resorpsiyonu hakkında bilgi verir. Ancak başka dokularda da oluşabildikleri için spesifisitesi düşüktür. Osteokalsinde yalancı artışların olduğu durumlarda (D vitamini tedavisi veya yatak istirahati...) kemik yapımını değerlendirmek için kullanılabilir (43-45).

4)Hidroksilizin Glikozidleri, Üriner Ca ve Hidroksiprolin:

Hidroksilizin primer olarak kollajen ve benzeri proteinlerde bulunan bir aminoasittir. Galaktozil hidroksilizin ise kemik kollajenine oldukça spesifiktir (44,45). Üriner kalsiyum en ucuz kemik yıkım belirtecidir ve sabah aç karnına ölçülür. Hidroksiprolin ise aminoasit ve

kollajenin yapısında bulunan ve yıkım esnasında serbestleşen bir moleküldür (44,45). Kemiğe özgün olmaması ve ölçümü esnasında tehlikeli olaylara sebebiyet verdiği için kullanımı sonlandırılmıştır (148).

KEMİK METABOLİZMASININ DİĞER BELİRTEÇLERİ

OPG-RANKL-RANK sistemi:

1980'li yıllarda Rodan ve Martin'in yaptığı çalışmalar sonucunda osteoklast yapımı üzerine osteoblastların etkileri olduğu fark edilmiştir. 1990'lı yılların ortalarında ve sonlarında reseptör aktivatör nükleer kappa β (RANK), onun ligandı olan reseptör aktivatör nükleer kappa β soluble ligand (RANKL) ve yıkım reseptörü olan osteoprotegerin (OPG) sisteminin bulunması ise kemik metabolizmasını anlamada yeni bir çağ açılmıştır. İlk olarak Boyle ve arkadaşları TNF reseptör ile ilişkili molekülleri araştırırken tesadüfen OPG'yi bulmuşlardır. Farelerde yapılan bu çalışmada TNF reseptör ilişkili cDNA moleküllerinden birini fazlaca eksprese eden farede osteopetrozis görülmüştür. Sonrasında bunun o farede osteoklast hücrelerinin olmayışı nedeniyle olduğu saptanmıştır. Kemiği koruduğu düşünülen bu proteine OPG adı verilmiştir. Daha sonra OPG'yi prob olarak kullanarak klonlama yöntemi ile bu proteinin ligandını ve sonrasında da reseptörünü saptamışlardır (51-54).

Osteoprotegerin (OPG):

Glikoprotein yapısında, 380 aminoasitten oluşan çözünebilen bir sitokin reseptörüdür. Tümör nekrozis faktör reseptör süper ailesinin (TNFR) bir üyesi olup diğer üyelerden farklı olarak transmembran ve sitoplazmik kısımlar içermez. Osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından üretilir. En önemli biyolojik etkisi osteoklastların farklılaşma ve aktivasyonunu baskılamaktır. Hipokalemik ve kemik yıkımını engelleyici etkileri mevcuttur. Osteoprotegerin sRANKL'a bağlanarak tuzak reseptörü gibi fonksiyon görür ve RANK'a bağlanmasını engeller. Böylece RANK'ın kemik yıkımı oluşturucu etkisini inhibe etmiş olur. Ayrıca TNF ilişkili apoptozis indükleyen ligand (TRAIL) ile bağlanarak apoptozisi inhibe edebileceği de belirtilmiştir (150). Fareler ile yapılan çalışmalarda aşırı osteoprotegerin üretimi sağlanan farelerde osteopetrozis geliştiği ve bir süre sonra osteoklastların sayısında azalma olduğu görülmüştür (52). Tam tersine osteoprotegerin üretimi durdurulan farelerde ise şiddetli osteoporoz geliştiği ve osteoklast sayısında artış olduğu gözlemlenmiştir (53,54). D

vitamini, parathormon, prostoglandin E2, IL-1 ve glukokortikoidler OPG üretimini azaltırken; östrojen, TNF alfa, TGF beta ise arttırmaktadır (55,56).

B) sRANK-L (Reseptör aktivatör nükleer kappa β 'nin soluble ligandı):

Osteoprotegerinin bulunmasından kısa bir süre sonra nükleer faktör kappa β reseptör aktivatör ligandı (RANK-L) keşfedilmiştir. Tümör nekrozis faktör (TNF) ligand ailesinin bir üyesidir ve TNFSF11 olarak da bilinir. Osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından sentezlenir ve preosteoklastların membranlarında yüzey reseptörü olarak bulunan RANK ile bağlanır. Bu da osteoklast aktivasyonuna sebep olur (36). Membran bağlı ve soluble olmak üzere 2 çeşidi mevcuttur. En önemli etkileri osteoklastların aktivitesi ve farklılaşmasının uyarılması, ayrıca osteoklast apoptozisinin baskılanmasıdır. Etkileri osteoprotegerin tarafından engellenmektedir. Parathormon, 1,25 D vitamini, IL-1 β , TNF- α , glukokortikoidler üretimini arttırırken; TGF- β ve östrojenler azaltmaktadır (55, 56, 150).

C) RANK (Reseptör aktivatör nükleer kappa β):

Nükleer faktör kappa β reseptör aktivatörü (RANK), RANKL'in etkilerine aracılık eden reseptördür. Anderson ve arkadaşları tarafından bulunmuştur (58). Osteoklastlar ve osteoklast öncülleri dışında T ve B hücrelerinde, monosit makrofaj hücrelerinde ve dendritik hücrelerde ayrıca fibroblastlarda da mRNA'sı bulunmaktadır. RANK fonksiyonlarının engellendiği farelerde osteoklast yokluğu ve buna bağlı osteopetrozis saptanmıştır (58, 59).

LEPTİN:

Enerji homeostazında görevli ve pulsatil salınan bir adipokindir. Adipositlerden salındığı için besin alımı ve vücut yağ miktarı ile bağlantılıdır. Ancak bunun dışında başka sistemler üzerine de etkileri saptanmıştır. Bu etkilerden bir kısmı da kemik metabolizması üzerinedir. Osteoblastlar içerisinde leptin reseptörü bulunmaktadır. Bu leptinin kemik büyümesi ve metabolizması üzerine direkt etkisi olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda leptinin fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) aktivasyonu ile kemik büyümesi üzerine etkili olduğunu bildirilmektedir. Osteokalsin üzerine de etkileri olan leptinin kemik iliğindeki adipositler tarafından da salgılandığı ve bu sayede lokal etkilerinin de olduğu gösterilmiştir. Leptinin direkt etkisi dışında ventromedial hipotalamus sayesinde indirekt

olarak osteoblastları etkileyebildiği de saptanmıştır. Anoreksiya nervozalı hastalarda vücut kitle indeksi (VKİ) ve buna paralel olarak da leptin seviyeleri düşüktür. Burada ilginç olan VKİ düşüklüğüne paralel olarak BMD değerlerinin de düşük olmasıdır. Anoreksiya nervozadaki kemik bozuklukları multifaktöryel nedenlere bağlı olsa bile, en büyük etkiyi leptinin yaptığı düşünülmektedir. Tam tersine obez hastalarda VKİ ve BMD değerleri yüksek saptanmaktadır. Bu durum kemik üzerine obezitenin koruyucu bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bu etkinin de özellikle leptin değerlerinde yükseklik sonucu olduğu düşünülmektedir. Ancak obez hastalarda leptin direnci sık görülen bir durumdur. Böyle bir durumda çok yüksek seviyelere ulaşan leptin bir adipokin olarak davranarak inflamatuvar yolakları aktive ederek kemik ve kırıkdağın mikroyapısını bozmaktadır. Hastaların BMD değerleri normal sınırlarda olsa bile kemiğin mikroyapısındaki bozulmalar kırık ile sonuçlanabilmektedir (151).

2.14ÇOCUKLARDA OSTEOPOROZ:

Osteoporoz yaşlıların hastalığı olarak bilinmekle birlikte, kronik hasta çocukların yaşam sürelerinin uzaması ve kemiğe toksik birçok tedaviye maruz kalmaları nedeniyle genç yaşlarda da giderek artan oranlarda görülmektedir (60). Osteoporoz dünya sağlık örgütü tarafından kemik dokusunun mikro-mimari yapısında bozulma ve düşük kemik yoğunluğu ile karakterize, kemik kırıklarına sebep olabilecek derecede kemik kırılma oranını arttıran sistemik bir iskelet hastalığı olarak tanımlanmıştır (61). Osteopeni ise kemik dokusunda azalma veya kemik mineral yoğunluğunda azalma olarak tarif edilir. Erişkinlerde tanı kriterleri olsa da, çocuklarda bu durum tam olarak net değildir. Erişkinlerde ölçüm sonucu t skoru olarak ifade edilirken, çocuklarda ölçülen kemik mineral yoğunluğu yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollerle karşılaştırılarak z skoru hesaplanır. Dünya sağlık örgütünün sınıflamasına göre, z skorunun -1'den düşük olması, düşük kemik mineral dansitesi olarak yorumlanmaktadır. Z skorunun -1 ve -2 arasında olması osteopeni, -2'den düşük olması ise osteoporoz olarak tanımlanmaktadır. Ancak osteoporoz tanısında z skoru tek başına yeterli değildir ve kırık riskini belirlemekte bazen yetersiz kalmaktadır. Zayıf darbe ile kırık olması veya spontan kırık gelişmesi gibi durumlar da önemlidir (61,62).

Erişkin yaşta sağlam bir iskelet ve kemik yapısına sahip olmak için çocukluk çağından itibaren iskelet sağlığına dikkat etmek gereklidir. Bu sebeple osteoporozu olan çocuklar, sadece çocukluk çağında değil erişkin dönemde de iskelet morbiditesi açısından risk

altındadırlar. Erişkin kemik kitlesinin büyük bir çoğunluğu adölesan dönemde oluşur. Bu dönemde oluşan kemik kitlesine “zirve kemik kitlesi” denir. Kızlar için bu dönem ortalama 12,5 yaş, erkekler için ise 14 yaşdır. Çocuklarda kemiğin primer hastalığına, kronik herhangi bir hastalığa veya hastalığın tedavisine bağlı sekonder osteoporoz görülebilir (63).

PRİMER OSTEOPOROZ:

Primer osteoporozun en sık sebebi genetik bir hastalık olan osteogenezis imperfectadır. Tip 1 kollajenin yapımındaki bozukluk sonucu ortaya çıkan ve çeşitli kemik kırıkları, mavi sklera, eklem laksitesisi, işitme azlığı gibi durumlara neden olan bir hastalıktır. Diğer bağ dokusu hastalıkları da (Marfan, Ehlers-Danlos...) düşük kemik yoğunluğu açısından risk taşımaktadırlar (63). İdiopatik juvenil osteoporoz, primer osteoporozun bir başka formudur. Genellikle puberteden önce, kemik ağrıları, yürüme güçlüğü, metafizyal ve vertebral kemik kırıkları ile ortaya çıkan bir hastalıktır (63,64). Bir başka primer sebep ise otozomal resesif geçişli “osteoporoz-psödoglioma” sendromudur. LRP5 molekülünde homozigot mutasyon olması nedeniyle gelişen bu hastalıkta ciddi juvenil osteoporoz ve körlük mevcuttur (63).

SEKONDER OSTEOPOROZ:

Sekonder osteoporozun çok sayıda sebebi mevcuttur. Kronik malnutrisyon, yetersiz Ca ve D vitamini alımı, malabsorbsiyon sendromları, proinflamatuvar sitokinler, endokrinolojik problemler ve hemato-onkolojik hastalıklar bu sebepler arasındadır.

Nöromusküler veya kronik hastalığı olan çocuklarda sıklıkla kas kitlesinde ve fonksiyonunda azalma mevcuttur. Kemik yoğunluğunu belirleyen faktörler arasında kas kitlesi de bulunur. Kas kitlesinin kaybı kemik yoğunluğunda azalmaya neden olur. Kronik hastalık durumlarında iştahsızlık, yetersiz beslenme ve fiziksel aktivite imkânlarının kısıtlı olmasına bağlı kas kitlesinde kayıp gözlenirken, nöromusküler hastalıklarda hastalığın kendisine bağlı kas kayıpları mevcuttur. Yetersiz beslenme ve güneş ışığına maruziyetin azalması sebebiyle hastalar D vitamini yetmezliği açısından da risk taşımaktadırlar. Ayrıca aldıkları glukokortikoid tedavisi gibi tedaviler, hem kemik yapımını bozmakta, hem de kas kitlesinde azalmaya yol açmaktadır. Bunun yanında kronik inflamasyon durumlarında salınan

IL-1, IL-6, TNF- α gibi sitokinler de kemik yıkımına neden olmaktadır. Hemoto-onkolojik hastalıklarda ise kemiğe metastazlar, kemiğin infiltrasyonu veya hastalığın primer olarak kemikten köken alması gibi sebeplerle kemik yıkımı gözlenebilir. Kronik hastalıklar puberte gecikmesi, büyüme gelişme geriliği, hipogonadizm, amenore, tiroid ve GH eksikliği gibi birçok endokrin disfonksiyona da neden olabilir (63).

Kronik hastalıklar için kullanılan tedaviler kemiği etkileyen bir diğer nedendir. Sekonder osteoporozun erişkinlerde en sık görülen formu glukortikoidlerin yol açtığı osteoporozdur. Romatolojik, onkolojik, pulmoner, gastrointestinal, nefrolojik hastalıklarda, transplantasyon yapılan çocuklarda kullanılmakta olan glukokortikoidler, hem kemik yapımını azaltır, hem de kemik yıkımını artırır. Kemoterapi ve radyoterapiler de hem osteotoksiktirler hem de endokrinopati açısından riski arttırır (63).

Kronik hastalıkların neden olduğu osteoporoz açısından en riskli gruplar pediatrik kanser hastaları ve kistik fibroz hastalarıdır (63). Tablo 6'da sekonder osteoporoz nedenleri gösterilmiştir (63).

Tablo 6: Sekonder Osteoporoz nedenleri

Nöromusküler Hastalıklar	Kronik hastalıklar	Endokrin Bozukluklar	Doğumsal Metabolik Hastalıklar	İyatrojenik
Serebral Palsy	Lösemi	Gecikmiş puberte	Protein intoleransı	Glukokortikoidler
Duchenne müsküler distrofisi	Bağ dokusu hastalıkları	Hipogonadizm	Glukojen depo hastalığı	Metotreksat
Uzamış immobilizasyon	Kistik Fibroz	Turner sendromu	Galaktozemi	Siklosporin
	İnflamatuvar barsak hastalıkları	Büyüme hormonu eksikliği	Gauche hastalığı	Heparin
	Malabsorbsiyon sendromları	Hipertiroidizm		Radyoterapi
	Talasemi	Juvenil diabet		Antikonvülzanlar
	Primer biliyer siroz	Hiperprolaktinemi		
	Nefropatiler	Cushing sendromu		
	Anoreksiya Nervosa			
	Organ nakilli hastalar			
	HIV enfeksiyonu			

2.15 KEMİK YOĞUNLUĞU ÖLÇÜMÜ:

Kemik yoğunluğu ölçümü, çocuklarda erişkinlerden biraz daha karmaşıktır. Erişkinlerin kemik yapıları değişken değildir. Çocukların kemikleri ise boy, şekil ve mineral içeriği açısından farklılıklar gösterir (65). Kemik yoğunluğunun ve mineralizasyonunun değerlendirilmesinde farklı yöntemler mevcuttur.

Direkt Radyografi:

Radyolojik olarak kemik kaybı %25-30 civarına ulaştığında belirlenebilir. O yüzden erken dönemde bulgu vermeyebilir. Kemik grafilerinde bulgu olarak dansitede azalma ve morfolojik bazı değişiklikler görülebilir (66,67).

Radyografik absorbsiyometri:

Standart el grafilerinin, özgün olarak kalibre edilmiş alüminyum kama ile karşılaştırılarak kemik dansitesinin belirlenmesini sağlayan bir yöntemdir. Ancak aksiyel iskelet hakkında bilgi vermez (66,67).

Tek foton absorbsiyometri:

İyot 125 kullanılarak yapılan bir ölçüm yöntemidir. Işınlardan kemikten geçerken olan zayıflaması ölçülür. Trabeküler veya kortikal kemik ayrımı yapamaz ve sadece periferden ölçüm yapılabilir. Femur ve vertebrada ölçüm yapılamaz (66,67).

Çift foton absorbsiyometri:

Gadalinium 153 kullanılarak yapılır. Tüm vücutta lomber vertebra ve femurda da ölçüm imkânı sağlamaktadır. Bu yöntemle kortikal ve trabeküler kemik ayrımı yapılamamaktadır (66,67).

Tek enerji X-ışını absorbsiyometri:

Enerji kaynağı olarak düşük dozda X ışınları kullanılmaktadır. Yumuşak doku ayrımı net yapılamadığı için vertebra ve femur ölçümleri için uygun değildir (66,67).

Dual enerji X –ışını absorbsiyometri (DEXA):

Çocuk hastalarda en sık kullanılan yöntemdir. Doğruluk yüzdesi yüksek, akciğer grafisi ile verilen dozun %5-10' u kadar bir radyasyon uygulanarak çekilen, kısa süren ve kemiğin iki yönlü ölçümünü yapabilen bir çekim şeklidir.

Yüksek ve düşük foton enerjisi olan iki tabakadan yayılan X ışınlarının incelenen bölgeden geçmesi ve geçerken olan emilim oranı ölçülür. Cihazda bulunan kalibrasyon aletleri ile de kemiğin mineral yoğunluğu belirlenir (66, 68). DEXA ile ölçülen kemik yoğunluğu iki şekilde raporlanabilir: kemik mineral içeriği (Bone mineral content) (BMC) veya kemik mineral yoğunluğu (Bone mineral density) (BMD). Kemik mineral içeriği (BMC) gram cinsinden, kemik mineral yoğunluğu (BMD) ise g/cm^2 cinsinden hesaplanır. Cihaz tarafından otomatik olarak BMC hesaplanır ve BMC ile elde edilen değer, ölçüm yapılan alana bölünmesi ile BMD elde edilir. Cihazda bulunan yazılım sayesinde bu veriler aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı çocukların verileri ile karşılaştırılarak z skoru elde edilir. Erişkinlerde ise t skoru hesaplanır. Erişkin hastaların sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılması sonucu elde edilen t skoru, 20 yaşından küçük hastalarda uygulanmamalıdır (69). Kemik mineral yoğunluğu ölçümlerini yorumlamak erişkinlerin aksine çocuklarda oldukça karmaşıktır. Sadece z skorunu hesaplamak bazen yeterli olmayabilir. Erişkinlerde kemik ölçüleri zaman içinde değişmez ve sabittir. Ama çocuk ve adölesanlarda kemiğin boyutları, geometrisi ve mineral içeriği zamanla değişir. Kemiğin mineral içeriğinin gelişimi genelde yaştan ziyade iskelet maturasyonuna ve pubertal gelişime bağlıdır. Bu iki faktör de etnik köken ve cinsiyet açısından farklılıklar gösterir. Genç hastalarda sıklıkla pubertal gecikme ve büyümede gecikme görülebilir. Özellikle kronik hastalığı olan çocuklarda sık görülen bu durumda, kemik yoğunluğu değerlendirilirken kronolojik yaş değil de pubertenin göz önünde bulundurulması daha uygun olur (70).

DEXA, kemiği yükseklik ve genişlik olmak üzere iki boyutta ölçen bir yöntemdir. Kemik mineral yoğunluğu (BMD) değeri kemik mineral içeriğinin yüzey alanına oranla hesaplanır. Ancak burada kemiğin kalınlığı işin içine katılmamaktadır. Yani kemiğin tam olarak hacmi ölçülememektedir. Böyle bir durumda hacimsel kemik yoğunlukları aslında aynı olan, ama boy uzunlukları farklı iki insanda ölçüm yapıldığında boyu kısa olan kişinin BMD değeri yanlışlıkla daha küçük çıkacaktır. Çocuklarda da boy kısalığı olan hastalarda yanlış düşük BMD değerleri olabileceken, yaşına göre uzun olan hastalarda da yanlış yüksek BMD değerleri ölçülebilir (69, 70). Pediatric position development conference (PDC) kitapçığında bu durumu düzeltmek adına bazı önerilerde bulunulmuştur. Gecikmiş büyüme veya pubertesi olan hastalarda BMD değeri boya veya boy yaşına göre hesaplanmalı ya da cinsiyet, yaş ve boy spesifik z skorları oluşturulmalıdır. İki standart deviasyonun altındaki z skoru değerleri “osteoporoz” olarak değil yaşa göre “düşük kemik yoğunluğu” olarak isimlendirilmeli ve

erişkinlerde kullanılan osteopeni kelimesi çocuklar için kullanılmamalıdır. Osteoporoz tanısı koymak için iki kriter bulunmalıdır: z skorunun -2 standart deviyasyonun altında olması ve klinik olarak anlamlı kemik kırığı hikâyesinin bulunması (69, 70).

Kantitatif ultrasonografi:

Bir diğer dansitometri metodudur. Taşınabilir ve ucuz bir yöntem olmasının yanında iyonize radyasyon içermemesi de bir avantajdır. Ancak DEXA'ya göre sensitivitesi daha düşüktür. Ayrıca sadece periferik kemiklerde kullanılabilir. Bunun yanında bu sistemle yapılmış çalışma sayısı çok azdır ve normal değerler üretici firmalar arasında değişmektedir (71).

Kantitatif bilgisayarlı tomografi (QTC):

Gerçek volumetrik kemik yoğunluğunu ölçen bir metodudur. Hem periferik hem de merkezi kemik dokusunda ölçüm yapılabilir. Ayrıca trabeküler ve kortikal kemik ayrımı da yapılabilir. Ne yazık ki klinik kullanımı sınırlıdır. DEXA'ya oranla 10 kat daha fazla radyasyon riski taşımaktadır ve pahalı bir yöntemdir. Ayrıca pediatrik referans normları da sınırlıdır (70).

Manyetik rezonans görüntüleme:

Özellikle kemiğin mikro mimari yapısı hakkında bilgi veren bir yöntemdir. Non invaziv bir yöntem olmasının yanında radyasyon içermemesi de avantajdır. Ancak pahalı bir yöntem olması, tarama zamanının uzun olması ve kolay ulaşılabilir olmaması kullanımını sınırlandırmıştır (66,67).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2016-Mayıs 2017 yılları arasında yürütülmüştür.

Olgu Seçimi:

Çalışmaya Ocak 1997-2013 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji polikliniğinde Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) tanısı ve tedavisi almış, tedavisi bittikten sonra en az 2 sene geçmiş 39 hasta dâhil edilmiştir. Ayrıca bu dönemde İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Anabilim Dalı'na başvurmuş olan, aynı yaş ve cinsiyete sahip sağlıklı gönüllülerden oluşan 25 kişilik bir kontrol grubu oluşturulmuştur. Dışlama kriteri olarak, kemik iliği nakli olmuş olmak, Down sendromu varlığı, ailevi osteoporoz varlığı, sekonder tümör varlığı, 25 yaşından büyük olma kriterleri belirlenmiş olup bu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Toplamda çalışmaya dahil edilen 64 olgunun ailelerinden yazılı onam alınmıştır.

Çalışmada kullanılan yöntemler:

Öncelikle hasta ve kontrol grupları oluşturuldu. Halen Çocuk Hematoloji ve Onkoloji polikliniğinde takipli olan hastalara rutin kontrolleri esnasında, takipten çıkmış olan hastalara ise telefon yolu ile ulaşıldı. Kontrol grubu ise aynı dönemde İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Anabilim Dalı'na başka sebepler ile başvurmuş olan gönüllüler ile oluşturuldu. Çalışmaya katılmayı kabul eden olgulardan, onsekiz yaşından büyük olanların kendi onamları alınırken, onsekiz yaşından küçük olan olguların hem aileleri hem de kendileri tarafından onam alınarak onam formları imzalatıldı. Her iki grubun da günlük Ca ve D vitamini alımı, günlük güneş maruziyeti (günde 20-25 dk) ve egzersiz yapma durumları, ailede osteoporoz öyküsü olup olmadığı, kemik ağrısı veya myalji şikayetleri, daha önce kırık öyküsü olup olmadığı sorularak daha önceden hazırlanmış olan formlar sorumlu araştırmacı tarafından dolduruldu. Günlük Ca alımını hesaplamak amacıyla 'Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı' (erişim için turkomp.gov.tr) kullanıldı. Laboratuvar ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Hasta grubunun risk grupları, uygulanan tedavi yöntemi, translokasyon varlığı, immünofenotip, nüks varlığı, santral sinir sistemi tutulumu ve RT öyküsü gibi bilgileri geriye

dönük dosyaları araştırılarak not edildi. Tüm olguların puberte bulguları Tanner evrelemesi kullanılarak ve doktor tarafından belirlenerek kaydedildi (Tablo 7). Olgular Tanner evrelerine göre Grup 1 (evre 1), Grup 2 (evre 2-3) ve Grup 3 (evre 4-5) olarak gruplandı. Ayrıca hasta grubu RT alma durumlarına göre, RT(+) ve RT(-) olarak sınıflandı. Olgular içerisinde son 2 yılda kemik yoğunluğu ölçümü yapılmamış olanların ve laboratuvar tetkikleri eksik olanların tetkikleri tamamlandı. Kemik yoğunluğu ölçümleri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer tıp Anabilim dalında Hologic marka cihaz (model no: QDR 4500C) ile lomber bölge ve femur başından yapıldı ve mevcut yazılım sistemi ile z skorları hesaplandı.

Tablo 7: Tanner evrelemesi

EVRE	KIZ		ERKEK	
	Meme gelişimi	Pubik kıllanma	Penis ve skrotum gelişimi	Pubik kıllanma
1	Sadece meme başı vardır. Subareolar disk(meme dokusu) yok	Pubik kıl yoktur	İnfantil dönemdeki gibidir	Pubik kıl yoktur, ince tüyler olabilir
2	Meme ve papillada tomurcuklanma, areola çapında artış	Labiaların medialinde seyrek düz kıllar mevcut	Skrotum ve testisler büyümeye başlar, skrotum renginde koyulaşma	Penis kökünde tek tük koyu renk kıllanma başlar.
3	Meme ve areola belirgin ancak sınırları ayrılamaz	Koyu renkte, kaba ve kıvrıkcık şekilde kıllanma başlar	Peniste büyümeye başlar. Skrotum ve testislerdeki büyüme artar.	Kıllar sıklaşır koyulaşır ve pubise yayılmaya başlar.
4	Memeler büyür, areola meme üzerinde ikinci bir çıkıntı meydana getirir	Koyu renk, sık, kaba ve kıvrıkcık kıllanma	Penis ve glans iyice büyür, skrotum derisi koyulaşır ve testisler iyice büyür.	Kıllar sık, koyu renk ve kıvrıktır.
5	Erişkinine yakın halini alır	Erişkin tipinde kıllanma olur. Bacakların medialine yayılabilir.	Genital bölge erişkin şeklini alır.	Kıllar erişkin şeklindedir ve tüm pubik bölgeyi kaplar. Uyluğa veya göbeğe doğru yayılabilir.

Kan ve idrar örneklerinin toplanması:

Her iki gruba da yapılacak işlem konusunda bilgi verildikten sonra kuru ve EDTA'lı tüplere 5'er ml olacak şekilde periferik venöz kan örnekleri alındı. Alınan örnekler 2 saat oda sıcaklığında bekledikten sonra 1000 RPM'de 15 dk santrijüj edildi. EDTA'lı tüpten alınan plazma ve kuru tüpten alınan serum örnekleri ayrı ayrı mikro santrifüj tüplerine koyularak ve işaretlenerek -80⁰C de saklandı.

Her iki gruptan sabah aç karnına ilk idrar atılarak ikinci idrar örneği alınarak 1000 RPM de 20 dk. santrifüj edildikten sonra süpernatant kısmı mikro santrifüj tüplerine alınarak ve işaretlenerek -80⁰C'de saklandı.

Laboratuvar teknikleri:

Hasta ve kontrol gruplarındaki olguların biyokimyasal değerleri ve hormon tetkikleri İstanbul Üniversitesi Çocuk Biyokimya ve Merkez Biyokimya laboratuvarlarında çalışıldı. Biyokimyasal olarak olgularda Ca, P, ALP, Na, K, Cl, Mg, AST, ALT, albümin, glukoz, kolesterol, trigliserit, üre, kreatinin, osteokalsin ve idrarda Ca/ kreat değerleri ölçüldü. Ayrıca hormonal olarak D vitamini (25 OH D vit), FSH, LH, FT4, TSH, kortizol, insülin, testesteron, estradiol (E2) ve PTH değerlerine bakıldı. D vitamini 'Redeks' firmasına ait kit ile ekstraksiyonlu olarak çalışıldı. Diğer hormon tahlillerinin tümü 'Roche' firmasına ait cihazlar ile ve kemoluminasans tekniği kullanılarak çalışıldı.

Çalışmada olguların kemik metabolizma belirteçlerinin düzeylerini belirlemek amacıyla 5 adet kit kullanıldı (OPG, sRANKL, NTX, CTX, leptin). Kitler İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında ELISA yöntemiyle; ELx50 ve ELx800 (Biotek Instruments Inc. USA) ELISA yıkayıcı ve okuyucu cihazları kullanılarak çalışıldı.

NTX-CTX ve sRANKL kitleri:

Human NTXI (Cross Linked N-telopeptide of Type 1 Collogen)(Elabscience Biotechnology Co., WuHan, Çin); Human sRANKL (Soluble Receptör Activator of Nuclear factor-kB Ligand) (Elabscience Biotechnology Co. , WuHan, Çin) ve Human CTXI (Cross

Linked C-telopeptide of Type 1 Collagen) (Elabscience Biotechnology Co. , WuHan, Çin) ELİSA kitleri aşağıdaki şekilde çalışıldı:

- 1-İdrar ve serum örnekleri dolaptan çıkartılarak oda ısısında erimeye bırakıldı.
- 2-Örneklerden 100 µL kendilerine ait kuyucuklara eklenerek 37°C de 90 dk. inkübe edildi.
- 3-Kuyucukların içindeki sıvı uzaklaştırıldı ve kuyucuklar içine 100 µL Biotinylated Detection Ab. solüsyonundan eklendi. 37°C’de 1 saat inkübe edildi.
- 4-Sonrasında aspire edildi ve kuyucuklar 3 sefer yıkandı.
- 5-Kuyucuklara HRP konjugatından 100µL eklendi ve 37°C’de 30 dk. inkübe edildi.
- 6-Sonrasında sıvı aspire edildi ve kuyucuklar 5 sefer yıkandı.
- 7-Kuyuculara substrat ajanından 90 µL eklendi ve 37°C’de 15 dk. inkübe edildi.
- 8-Ardından stop solüsyonundan 50 µL eklenerek anında spektrofotometrede 450 nm’de okundu.
- 9- Belirlenen değerler sayısal olarak kaydedildi.

İnsanlarda saptanabilen en düşük NTX düzeyi 1,88ng/mL'dir. Bu kitin saptama aralığı 3,13-200 ng/mL olarak verilmiştir. Ölçümler için değişim katsayısı < %10 verilmiştir. Human sRANKL için saptanabilen en düşük düzey 9,38 pg/ml dir ve bu kitin saptama aralığı 15,63-1000 pg/mLolarak verilmiştir. Ölçümler için değişim katsayısı %10’dan azdır. Human CTXI için ise en düşük saptanabilen değer 0,1 ng/mL olmakla beraber kitin saptama aralığı 0,16-10 ng/mL olarak verilmiştir. Ölçümler için değişim katsayısı < %10 olarak verilmiştir.

Osteoprotegerin (OPG) instant ELİSA kiti:

Osteoprotegerin kiti (Affymetrix, Bender MedSystems, Viyana, Avusturya) aşağıdaki şekilde çalışıldı:

- 1-Öncelikle konsantre haldeki yıkama tampon solüsyonu oda ısısında bekletilerek eritildi. Solüsyondan 25 ml alınarak temiz distile su ile sulandırıldı ve 500 ml olacak şekilde hazırlandı.
- 2-Hastaların serum örnekleri dolaptan çıkartılarak oda ısısında eritildi.
- 3- Bakılmak istenen hasta sayısı ayrıca boş kuyucuklar ve standart kuyucukların sayısı kadar mikrokuyucuk sribi hesaplanarak hazırlandı.

4-Her örnekten, standarttan ve boş kuyucuklardan iki tane olacak şekilde kuyucuklar belirlendi (Şekil 1).

Şekil-1: OPG kiti örnek ve standart kuyucukları

	1	2	3	4
A	Standard 1 (1000.0 pg/ml)	Standard 1 (1000.0 pg/ml)	Sample 1	Sample 1
B	Standard 2 (500.0 pg/ml)	Standard 2 (500.0 pg/ml)	Sample 2	Sample 2
C	Standard 3 (250.0 pg/ml)	Standard 3 (250.0 pg/ml)	Sample 3	Sample 3
D	Standard 4 (125.0 pg/ml)	Standard 4 (125.0 pg/ml)	Sample 4	Sample 4
E	Standard 5 (62.5 pg/ml)	Standard 5 (62.5 pg/ml)	Sample 5	Sample 5
F	Standard 6 (31.3 pg/ml)	Standard 6 (31.3 pg/ml)	Sample 6	Sample 6
G	Standard 7 (15.6 pg/ml)	Standard 7 (15.6 pg/ml)	Sample 7	Sample 7
H	Blank	Blank	Sample 8	Sample 8

5-Tüm boş kuyucuklara ve standart kuyucuklara standart striplerin üzerinde belirtilen miktarda distile su eklendi.

6-Örnek kuyucuklarına 100 µL distile su eklendi.

7-Örnek kuyucuklarına 50µL serum örneklerinden eklendi ve içerikler karıştırıldı.

8-Kuyucukların üzeri kapatılarak oda ısısında 3 saat boyunca inkübe edildi.

9-Daha sonra kuyucukların üzeri açılarak, içleri boşaltıldı.

10-Mikrokuyucuklar yaklaşık olarak 400µL'lik yıkama solüsyonu ile 4 sefer yıkandı. Yıkamalar arasında mikrokuyucuğun içeriği aspire edildi. Aspirasyon esnasında mikrokuyucukların yüzeylerinin çizilmemesine dikkat edildi.

11- Son yıkamadan sonra mikrokuyucuklar emici ped üzerine ters çevrilerek fazladan kalan yıkama tamponu uzaklaştırıldı.

12-Mikrokuyucuklar kurumadan üzerlerine 100µL TMB substrat solüsyonundan eklendi ve mikrostripler ile oda ısısında 10 dk. inkübe edildi.

13-Koyu mavi renk değişimi olduğunda, ELİZA okuyucusunda 620 nm'de bakılan standart kuyucuklarda OD değeri 0,9-0,95 arasına ulaşınca, reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa 100 µL durdurma solüsyonu ilave edildi.

14-Sonuçlar spektrofotometrede 450 nm'de okundu. Çıkan sonuçlar ile standart eğrisi oluşturuldu. Bu eğri kullanılarak osteoprotegerin değerleri hesaplandı.

15-Kullanılan solüsyonlar yarı yarıya sulandırılmış olduğu için elde edilen sonuçlar iki ile çarpıldı.

Osteoprotegerin kiti için ölçüm içi duyarlılık 2,5 pg/ml olarak verilmiştir. Ölçümler arası değişkenlik % 7,0 ve ölçüm içi değişkenlik % 8,0'dır.

Leptin kiti:

Leptin kiti (Leptin Sandwich ELSA, Aurica DRG diagnostics, Malburg, Almanya) aşağıdaki şekilde çalışıldı:

- 1-Kullanım öncesinde tüm ayaçlar ve stripler oda sıcaklığına getirildi.
- 2-Standart solüsyonu lipofilize haldeki standart sıvısının içine 0,5 ml distile su katılarak sulandırıldı ve iyice karıştırılarak hazırlandı.
- 3- Kontrol solüsyonu yine 2. basamaktaki şekilde hazırlandı.
- 4-Yıkama solüsyonu distile su ile 40 katına sulandırıldı (30mL solüsyon 1170 mL ile sulandırılarak 1200 mL sıvı elde edildi).
- 5-Daha önceden hazırlanmış ve -80°C'de bekletilmiş olan plazma örneği oda ısısında çözündürüldü.
- 6-Standart solüsyonu, kontrol solüsyonu ve plazma örneklerinin her birinden ayrı uçlar kullanılarak 15 µL alındı ve uygun mikro titre kuyularına yerleştirildi.
- 7- Her bir kuyuya 100 µL Assay solüsyonu eklendi ve 10 sn. kadar karıştırıldı.
- 8-Üzeri kapatılmadan oda ısısında 120 dk bekletildi.
- 9-Sonrasında kuyuların içleri boşaltılarak yıkama solüsyonu ile 3 sefer 100 µL ile yıkandı. Ardından kuyular, içlerinde sıvı kalmaması amacıyla emici kâğıda ters çevrilip birkaç kez sertçe sallandı.
- 10-Bunun ardından her kuyuya anti serumdan 100 µL ilave edilerek oda ısısında 30 dk. inkübe edildi.
- 11-Ardından kuyuların içleri boşaltılarak 9. Basamak tekrarlandı.
- 12-Enzim kompleksinden 100 µL eklendi ve 30 dk oda ısısında inkübe edildi. Sonrasında 9. Basamak tekrarlandı.
- 13-Substrat solüsyonundan 100 µL eklenerek 15 dk oda ısısından inkübe edildi.
- 14-Sonrasında 50µL durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı.
- 15-Sonlanma işleminden 10 dk. sonra örneklerin absorbans değerleri mikro titre pleyt okuyucuda 450±10 nm'de okundu.

Leptin için bu kitte belirlenmiş ortalama değerler, erkekler için $3,84 \pm 1,79$ iken bayanlar için $7,36 \pm 3,73$ idi. Bu deney için ölçüm aralığı 1,0-100 ng/mL olarak verilmiştir. Ölçüm içi değişkenlik % 5,95-% 6,91 dir. Ölçümler arası değişkenlik % 11,5-% 8,66'dır.

Etik kurul onayı ve proje desteği:

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2016/343 dosya numarası ile 11/ 03/ 2016 tarihinde 05 sayılı toplantıda görüşülerek etik yönden uygun bulunmuştur (Ekler: Etik Kurul Kararı).

Ayrıca İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje (BAP) birimine 14.04.2016 tarihinde başvurularak TTU-2016-21069 proje kodu ile ödenek alınmıştır.

İstatistiksel değerlendirme:

Çalışmamızdaki istatistiksel hesaplamalar SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel veriler için medyan, minimum, maksimum, standart sapma değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile ölçülmüştür. Gruplar arası değerlendirmelerde kategorik değişkenler için Chi-kare testi, ortalamalar için Student T testi kullanılmıştır. Ayrıca Mann-Whitney U testi ve çoklu grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, ayrıca ANOVA tahlili kullanılmıştır. Anlamlılık için $p < 0.05$ düzeyi kabul edilmiştir. Korelasyon analizlerinde, parametrik veriler için Pearson (katsayı= r), nonparametrikler için Spearman (katsayı= r) analizleri yapılmıştır. Korelasyon analizleri sonrasında doğrusal regresyon analizleri yapılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmamız hasta ve kontrol olmak üzere 2 grup şekilde tasarlandı. Hasta grubunda 27'si erkek ve 12'si kız olmak üzere toplam 39 olgu bulunmaktaydı. Kontrol grubunda ise 10'u erkek 15'i kız olmak üzere toplam 25 olgu mevcuttu. Olguların yaş ortalamaları hasta grubunda 14.15 ± 5.26 (6-24) ve median 14 yıl iken, kontrol grubunda 13.48 ± 3.86 (5-21) ve median 14 yıl idi. Gruplar yaşları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken ($p=0.10$), cinsiyet açısından anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.021$).

Olgular yakınmaları ve hikayeleri açısından değerlendirildiğinde, hasta grubundaki olguların 5'i (%12,8) kemik ağrısından yakınırken 3 hastada (%7,7) myalji şikayeti bulunmaktaydı. Otuz dokuz olgunun 6'sında klinik olarak anlamlı kırık öyküsü mevcuttu (%15,6). Bir olguda yürüme güçlüğü saptandı (%2,6). Olguların 5'inin (%12,8) yeterli güneş ışığı almadığı saptandı (Günde 20 dk'dan az maruziyet). Düzenli egzersiz yapan 16 olgu mevcuttu (%41). Kontrol grubunda ağrı ve myalji şikayeti olan, yürüme güçlüğü veya kemik kırığı öyküsü olan olgu yoktu. Düzenli egzersiz yapan 2 kişi mevcuttu (%8). Olguların tümü günde en az 20 dk güneşe çıktıklarını ifade ettiler. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, kırık öyküsü ve egzersiz yapma açısından hasta grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı yükseklik mevcuttu ($p=0.039$ ve $p=0.00$).

Hasta grubundaki olgular için, tedavi bitiminden itibaren geçen süre ortalama 6.64 ± 3.38 yıl ve median 6 yıldır. Ortalama tedavi süresi 2.97 ± 1.38 yıl ve median 3 yıldır. Ortalama tanı yaşı 5.31 ± 3.79 yıl ve median 4 yıldır.

Risk gruplarına göre bakıldığında, hastaların 15'i (%38,5) standart risk (düşük risk) (SRG), 14'ü (%35,9) orta risk (MRG) ve 10'u (%25,6) yüksek risk (HRG) grubuna dâhildi. T ALL tanısı olan 10 hasta, CALLA pozitif olan 28 hasta ve pre B ALL tanılı 1 hasta mevcuttu. Olguların %89,7'sinde translokasyon saptanmamıştı. Translokasyon t(9;22) ve t(12;21) 1'er olguda, t(4;11) 2 olguda (+) idi. Hasta grubundaki olguların %87,2'si ALL BFM protokolleri, %12,8'i ise COG protokolleri ile tedavi edilmişlerdi. Children's Oncology Group protokolüne göre tedavi edilmiş olan hastalarda, toplam kümülatif steroid dozu prednizolon cinsinden hesaplandığında, düşük ve orta risk grubunda $1,3 \text{ g/m}^2$, yüksek risk grubunda 4 g/m^2 idi. ALL

BFM protokolünde ise düşük ve orta risk grubu için 3,14 g/m² ve yüksek risk grubu için 7,14 g/m²'di. Protokollerin kümülatif ilaç dozları tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Kümülatif ilaç dozları

	n*	KÜMÜLATIF DOZ					Min-Max
		ALL			COG		
		SRG	MRG	HRG	SRG-MRG	HRG	
Prednizolon (g/m²)	34	1,2	1,2	0.84	-	-	0.84-1.2
Vinkristin (mg/m²)	39	12	12	18	16.5	46.5	12-46.5
Daunorubisin (mg/m²)	39	60	120	220	60	60	0.06-0.22
L-Asparaginaz (IU/m²)	39	80,000	80,000	220,000	126.000	420.000	80.000-420.000
Siklofosfamid (g/m²)	39	3	3	1	2	4	2-4
Sitarabin (g/m²)	39	1,8	1,8	12.6	1.2	2.4	1.20-2.40
6-Merkaptopürin (g/m²)	39	2.75	2.75	2.37	8.1	8.1	8.10-39
Metotreksat (g/m²)	39	4	4	8	0.3	1.3-1.4	0.3-8
Deksametazon (mg/m²)	39	200	200	800	0.07	0.46	0.07-0.82
Adriamisin (mg/m²)	25	120	120	120	-	-	120
6-Thioguanin (mg/m²)	26	600	600	1600	-	1800	1600-1800
Vindesin (mg/m²)	25	-	-	6	-	-	6
İfosfamid (g/m²)	25	-	-	4	-	-	2
Etoposid (g/m²)	25	-	-	0.9	-	-	0.9
Doksorubisin (g/m²)	1	-	-	-	-	0.15	0.15
Prednizon (g/m²)	5	-	-	-	0,9	0,9	0,9

n*=Hasta sayısı **SRG**: Düşük Risk **MRG**: Orta Risk **HRG**: Yüksek Risk

Hiçbir hastada santral sinir sistemi tutulumu yoktu ve nöks görülmemişti. Osteoporoz tanısı olan 1 olgu bulunmaktaydı ve bu hastada aynı zamanda yürüme güçlüğü de mevcuttu.

Olguların günlük kalsiyum alımı ve D vitamini tedavileri sorgulandı. Hasta grubunda olguların besinlerle günlük kalsiyum alımı ortalama 435.17±179.4 mg ve median değeri 411

mg iken; kontrol grubunda 388 ± 87.3 mg ve median değeri 378 mg idi. İki grup arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p=0.058$). Hasta grubunda olguların 13'ü (%33,3) D vitamini tedavisi almaktaydı. Kontrol grubunda ise olguların hiçbiri D vitamini tedavisi almıyordu.

Radyoterapi:

Hasta grubundaki 11 olguya kemoterapiye ek olarak profilaktik RT'de uygulanmıştı. Dokuz olguya 18 Gy, 1'ine 12 Gy ve 1'ine 20 Gy RT uygulanmıştı. Yalnızca 1 olguda kraniospinal RT uygulanırken, diğer olgulara kranial RT verilmişti (Tablo 9).

Tablo 9: Radyoterapi alan olguların özellikleri

		Sayı
RT alan		11
RT dozu	18 Gy	9
	12 Gy	1
	20 Gy	1
RT yeri	Kraniospinal	1
	Kranial	10

Tanner Evrelemesi:

Her iki gruptaki olguların puberteleri tanner evrelemesi kullanılarak değerlendirildi. Tanner evresi 1 olanlar Grup 1, 2-3 olanlar Grup 2 ve 4-5 olanlar Grup 3 olarak adlandırıldı. Hasta grubunda Grup 1'de 5 (%12,8), Grup 2'de 15 (%38,5) ve Grup 3'de 19 kişi (%48,7) mevcuttu.

Kontrol grubunda, Grup 1'de 2 (%8), Grup 2'de 13 (%52) ve Grup 3'de 10 kişi (%40) mevcuttu. Gruplar arasında puberte evrelemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.54$).

Antropometrik Parametreler:

Hasta grubundaki olguların boylarının ortalaması 152.9 ± 21.80 cm ve median değeri 156,75 cm idi. Kontrol grubundaki olguların ise boy ortalaması 153 ± 17.55 cm ve median değeri 152 cm olarak ölçüldü. Hasta grubunda olguların vücut ağırlıklarının ortalaması 56.166 ± 26.59 kg ve median değeri 54,65 kg iken, kontrol grubundaki olguların vücut ağırlık ortalaması 44.36 ± 14.45 kg ve median değeri 46 kg idi.

Her iki grubun da kilo ve boy SDS'leri hesaplandı. Hasta grubunda olguların kilo SDS ortalaması -0.20 ± 1.52 ve median değeri -0.32 olarak hesaplandı. Bu grupta boy SDS ortalaması -0.37 ± 1.30 ve median değeri -0.37 idi. Kontrol grubuna bakıldığında olguların kilo SDS ortalaması -0.43 ± 0.94 ve median değeri -0.31 idi. Boy SDS değerlerinin ortalaması 0.31 ± 0.96 ve median değeri 0.32 olarak hesaplandı.

Olguların VKİ ve VKİ SDS değerleri değerlendirildi. Hasta grubunda olguların VKİ ortalaması 22.85 ± 7.41 ve median değeri 20.9 bulundu. VKİ SDS değerlerinin ortalaması 0.02 ± 1.43 ve median değeri 0.02 saptandı. Kontrol grubundaki olguların VKİ ortalaması 18.43 ± 3.36 ve median değeri 18.1, ayrıca VKİ SDS ortalaması -0.77 ± 1.21 ve median değeri -0.61 hesaplandı.

Kulaç uzunluklarının ortalaması hasta grubundaki olgularda 152 ± 24.05 cm ve median değeri 155.50 cm iken, kontrol grubunda ortalama 150.90 ± 20.98 cm ve median değer 150 cm hesaplandı. Oturma yüksekliği ortalaması kontrol grubundaki olgularda 77.93 ± 8.98 cm ve median değeri 78 cm iken, hasta grubunda ortalama 74.51 ± 10.54 cm ve median değeri 74.5 cm idi.

Hasta ve kontrol grupları antropometrik parametreler açısından karşılaştırıldığında, hasta grubundaki olguların kilolarının kontrol grubundaki olgulardan istatistiksel olarak daha fazla olduğu saptandı ($p=0.02$). Kilo SDS'leri açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.094$). Boy uzunluklarının karşılaştırılmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gibi ($p=0,18$), boy SDS'leri açısından da anlamlı fark bulunmadı ($p=0.48$).

Vücut kitle indeksi karşılaştırmasında hasta grubundaki olgularda daha yüksek olmak üzere istatistiksel anlamlılık mevcuttu ($p=0.018$). Vücut kitle indeksi SDS karşılaştırmasında ise anlamlılık saptanmadı ($p=0.38$). Gruplar arasında kulaç uzunluğu ve oturma yüksekliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.22$ ve $p=0.24$).

Cinsiyet açısından bakıldığında hasta ve kontrol gruplarında kilo, boy, kilo SDS, boy SDS, VKİ, kulaç uzunluğu, oturma yüksekliği açısından kızlar ve erkekler arasında anlamlı farklılık yoktu. Kontrol grubunda VKİ SDS kızlar lehine yüksek iken hasta grubunda anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.043$). Kızlar tek başına değerlendirildiğinde, kontrol grubundaki kızların oturma yüksekliği hasta grubuna göre anlamlı yüksek saptanırken ($p=0.047$), erkekler açısından kilo ve kilo SDS değerleri hasta grubunda anlamlı yüksek saptandı ($p=0.047$, $p=0.047$).

Farklı risk gruplarına ayrılmış olan (SRG, MRG, HRG) olguların antropometrik ölçümleri karşılaştırıldı. Yapılan Kruskal-Wallis analizine göre olguların kilo, boy, VKİ, kilo SDS, boy SDS, VKİ SDS'leri, oturma yüksekliği ve kulaç uzunlukları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Kontrol grubundaki olguların antropometrik ölçümleri, hasta grubundaki RT alan ve almayan olgular ile karşılaştırıldı. Vücut ağırlığı açısından karşılaştırma yapıldığında RT alan olguların kilolarının kontrol grubundaki olgulara oranla daha yüksek olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı ($p=0.014$). Radyoterapi almayanlar ile kontrol grubundaki olguların karşılaştırılmasında yine RT almayan olguların kilolarının kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p=0.010$). Radyoterapi alan ve almayan olguların kiloları ve kilo SDS'leri karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.057$) ($p=0.46$). Kilo SDS açısından kontrol grubu ile RT almayanlar karşılaştırıldığında, RT almayanlar lehine anlamlı yükseklik mevcut iken ($p=0.05$), kontrol grubu ile RT alanlar karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.58$).

Boy uzunlukları açısından; RT alanlar ve kontrol grubu arasında, RT almayanlar ve kontrol grubu arasında; ayrıca RT alan ve almayan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Boy SDS değerlerinde de yine bu gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Olguların VKİ değerlerinin karşılaştırılmasında, RT alan ve almayanların değerlerinin, kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.018$) ($p=0.041$). Radyoterapi alan ve almayanların karşılaştırılmasında ise anlamı bir farklılık saptanmadı ($p=0.12$). Her üç grubun VKİ SDS lerinin karşılaştırılmasında ise anlamlılık yoktu ($p>0.05$). Bu üç grup oturma yükseklikleri ve kulaç uzunlukları açısından da karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Olguların demografik özellikleri ve antropometrik analizleri tablo 10 ve 11’de gösterilmiştir.



Tablo 10: Olguların Demografik Özellikleri

	HASTA (n:39)			KONTROL (n:25)			P	
Yaş	14.15±5.26			13.48±3.86			0.10	
Cinsiyet (K/E)	15/10			12/27			0.021	
Yakınma (%)								
Ağrı	12.8			0			0.062	
Myalji	7.7			0			0.15	
Kırık	15.6			0			0.039	
Yürüme güçlüğü	2.6			0			0.42	
Egzersiz yapma (%)	41			8			0.00	
Güneşe çıkma (%)	87.2			100			0.062	
Günlük kalsiyum	435.17±179.4 mg			388±87.3mg			0.058	
Dvitamini tedavisi (%)	33.3			0			0.01	
Puberte evresi (%)								
Tanner evre 1	12.8			8			0.54	
Tanner evre 2-3	38.5			52				
Tanner evre 4-5	48.7			40				
	HASTA			P			KONTROL (Tümü) (1)	p (H/K)
	Tümü	RT (+) (2)	RT (-) (3)	(2,3)	(3,1)	(2,1)		
Kilo	56.16±26.5	68.7±33.08	51.67±22.9	0.057	0.010	0.00	44.36±14.4	0.002
Kilo SDS	-0.20±1.52	-0.8±1.2	-0.04±1.5	0.46	0.58	0.58	-0.43±0.94	0.094
Boy	152.9±21.8	158.9±22.4	150.7±21.5	0.83	0.14	0.41	153±17.5	0.18
Boy SDS	-0.37±1.30	-1.5±1.07	-0.11±1.2	0.97	0.70	0.70	0.31±0.96	0.48
VKİ	22.85±7.4	26.1±11.1	21.6±5.3	0.12	0.041	0.018	18.4±3.36	0.018
VKİ SDS	0.02±1.43	-0.15±1.3	0.06±1.4	0.89	0.62	0.62	-0.77±1.21	0.38
Oturma yüksekliği	74.51±10.54	74±10.4	74±10.8	0.32	0.11	0.95	77.93±8.98	0.22
Kulaç uzunluğu	152±24.05	160±26.09	149±21.7	0.74	0.34	0.36	150.90±20.98	0.24

Tablo 11: Antropometrik parametrelerin risk gruplarına göre Kruskal Wallis analizi

	Kilo	Boy	VKI	Kilo SDS	Boy SDS	VKI SDS	Kulac uzunluğu	Oturma yüksekliği
Tümü (SRG, MRG, HRG)	2.48	0.12	2.67	0.55	1.72	1.17	0.79	2.07
p	0.29	0.94	0.26	0.75	0.42	0.55	0.67	0.35

Biyokimyasal bulguların analizi:

Hasta ve kontrol grupları biyokimyasal değerleri (Ca, P, ALP, Na, Cl, K, Mg, glukoz, AST, ALT, albumin, üre, kreatinin, idrar Ca/kreat oranı, kolesterol, trigliserid) açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki dağılımın normalliğini ölçmek amacıyla Shapiro-Wilk testi uygulandı. Buna göre p değeri <0.05 olanlar anormal, >0.05 olanlar ise normal dağılımlı kabul edildi. Trigliserid, kalsiyum, ALT, üre, kreatinin değerlerinin dağılımının normal olmaması sebebiyle bu değerlere Mann-Whitney U testi uygulandı. Diğer değerler için Student-t testi kullanıldı. Fosfor, ALP, Na, K, Cl, Mg, kreatinin, albümin, glukoz, ALT, AST, idrar Ca/kreat oranı, kolesterol ve trigliserid açısından iki gruptaki olgular karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 12). Biyokimyasal bulgulardan sadece kalsiyum ve üre, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.015$ ve $p=0.029$).

Olguların biyokimyasal değerleri, cinsiyet açısından karşılaştırıldığında her iki grupta da ALT değerleri erkeklerde anlamlı olarak yüksekti ($p=0.013$ ve $p=0.022$). Hasta ve kontrol gruplarındaki erkekler karşılaştırıldığında Ca ve K değerleri hasta grubunda anlamlı yüksek saptandı ($p=0.022$ ve $p=0.034$). Hasta ve kontrol grubundaki kızların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırmasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Farklı risk gruplarındaki hastaların biyokimyasal bulguları karşılaştırıldığında, Kruskal-Wallis analizinde trigliserit ve kolesterol değerlerinde anlamlı farklılık saptandı ($p=0.02$, $p=0.045$). İlk olarak SRG ve MRG karşılaştırıldığında, trigliserid değerlerinde MRG’de anlamlı bir yükseklik mevcutken ($p=0.006$), SRG ve HRG karşılaştırıldığında HRG’de anlamlı yükseklik saptandı ($p=0.015$). Orta risk grubu ve HRG karşılaştırmasında ise hiçbir değerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Risk grupları kontrol grubu ile de karşılaştırıldı. Kontrol grubu ile SRG karşılaştırıldığında, K ve Ca değerlerinin SRG’de istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı

($p=0.011$, $p=0.028$). Kontrol grubu ile MRG karşılaştırıldığında, trigliserid değerinin MRG'de anlamlı yüksek olduğu görüldüğü ($p=0.033$). Kontrol grubu ile HRG karşılaştırıldığında, albümin değeri kontrol grubunda anlamlı yüksek iken ($p=0.035$), üre değeri HRG'de anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.036$).

Olgular RT alma durumlarına göre de karşılaştırıldı. RT alanlar, almayanlar ve kontrol grubununun, Kruskal-Wallis analizine göre P, Ca, Cl ve K değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.047$, $p=0.041$, $p=0.048$, $p=0.04$). Kontrol grubu ile RT almayan karşılaştırıldığında, ALT ve idrar ca/kreat oranı RT almayan grupta anlamlı yüksek saptandı ($p=0.00$, $p=0.037$). Kontrol grubu ile RT alanların karşılaştırmasında, ALT, trigliserid ve kreatinin RT alanlarda anlamlı yüksek bulundu ($p:0.046$, $p=0.021$, $p=0.017$). Radyoterapi alan ve almayanlar karşılaştırıldığında, Cl, RT almayanlarda anlamlı olarak yüksekti ($p=0.031$). İdrar Ca/kreat oranı ve kreatinin değeri ise RT alanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0.00$, $p=0.034$).

Biyokimyasal parametrelerin gruplar, cinsiyet, RT durumları ve risk gruplarına göre karşılaştırılması tablo 12-15'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Biyokimyasal bulguların hasta ve kontrol grupları açısından karşılaştırılması.

	HASTA	KONTROL	p
Ca (mg/dl)	10.08±0.36	9.83±0.38	0.015
P (mg/dl)	4.45±0.62	4.66±0.52	0.18
ALP (U/L)	164.16±73.7	178.24±98.44	0.12
Na (mmol/L)	140±1.68	139.64±1.65	0.78
K (mmol/L)	4.53±0.36	4.26±0.29	0.23
Cl (mmol/L)	100.1±2.09	98.8±1.96	0.96
Mg (mg/dl)	2.06±0.11	2.06±0.12	0.97
AST (U/L)	21.94±6.17	19.84±6.51	0.44
ALT (U/L)	23.16±22.9	12.19±4.25	0.15
Albumin (g/dl)	4.7±0.34	4.8±0.26	0.59
Glukoz (mg/dl)	94.7±9.10	90.92±11.34	0.33
Kolesterol (mg/dl)	163±0.59	167±24.87	0.45
Trigliserit (mg/dl)	107±74.4	88.7±47.34	0.45
Üre (mg/dl)	29.59±12.68	21.21±7.10	0.029
Kreatinin (mg/dl)	0.62±0.34	0.57±0.13	0.99
İdrar Ca/Kreat	0.07±0.05	0.085±0.07	0.25

Tablo 13: Biyokimyasal parametrelerin cinsiyet açısından karşılaştırılması.

	HASTA			KONTROL			p (H/K)	
	K	E	P (K/E)	K	E	P (K/E)	K	E
Ca (mg/dl)	10±0.41	10.1±0.35	0.71	9.8±0.39	9.7±0.39	0.95	0.49	0.022
P (mg/dl)	4.48±0.55	4.44±0.67	0.34	4.57±0.49	4.8±0.57	0.88	0.66	0.29
ALP (U/L)	139±63.4	174.9±76.21	0.44	137.6±86.7	239.2±85.1	0.46	0.28	0.58
Na (mmol/L)	140.9±1.08	140.08±1.8	0.07	139.7±1.9	139.5±1.26	0.29	0.09	0.25
K (mmol/L)	4.49±0.29	4.57±0.38	0.20	4.28±0.34	4.22±0.19	0.16	0.61	0.034
Cl (mmol/L)	100.5±1.44	99.77±2.2	0.19	98.7±2.25	99.1±1.5	0.22	0.19	0.20
Mg (mg/dl)	2.01±0.10	2.08±0.12	0.22	2.09±0.10	2.02±0.13	0.37	0.56	0.68
AST (U/L)	20.7±7.6	22.1±5.4	0.093	17.4±5.1	23.4±6.9	0.62	0.19	0.37
ALT (U/L)	16.6±23.2	25.7±22.87	0.022	10.63±3.48	14.5±4.3	0.013	0.78	0.33
Albumin (g/dl)	4.78±0.19	4.67±0.39	0.12	4.86±0.27	4.7±0.22	0.88	0.37	0.33
Glukoz (mg/dl)	92±7.37	95.98±9.59	0.24	88.9±11.5	93.9±10.86	0.91	0.30	0.92
Kolesterol (mg/dl)	158.7±30.5	167±30.7	0.87	163.5±21.5	173±29.5	0.21	0.29	0.81
Trigliserit (mg/dl)	78.15±25.91	121.34±84.96	0.27	84.55±37.67	95.7±62.23	0.97	0.89	0.47
Üre (mg/dl)	28.76±13.93	30.44±12.36	0.48	23.08±7.66	25.91±6.17	0.24	0.22	0.32
Kreatinin (mg/dl)	0.5±0.14	0.67±0.39	0.078	0.56±0.11	0.58±0.16	0.79	0.19	0.62
İdrar Ca/Kreat	0.051±0.030	0.077±0.05	0.08	0.096±0.059	0.069±0.085	0.79	0.07	0.62

H: Hasta K: Kontrol E: Erkek K: Kız

Tablo14: Biyokimyasal parametrelerin risk gruplarına göre karşılaştırılması.

	HASTA							KONTROL (K)	p		
	SRG (1)	MRG (2)	HRG (3)	p					(1,K)	(2,K)	(3,K)
				(1,2)	(2,3)	(1,3)	Tümü (1,2,3)				
Ca (mg/dl)	10.07±0.2	10.04±0.4	10.01±0.4	0.79	0.88	0.68	0.79	9.83±0.38	0.03	0.15	0.08
P (mg/dl)	4.6±0.7	4.2±0.53	4.3±0.63	0.09	0.95	0.76	0.22	4.66±0.52	0.44	0.95	0.22
ALP (U/L)	192.5±66	138.5±76	158.1±72	0.06	0.78	0.53	0.14	178.24±98	0.06	0.32	0.29
Na (mmol/L)	140.2±1.2	140.1±1.8	141.0±1.9	0.90	0.20	0.31	0.47	139.64±1.7	0.36	0.35	0.57
K (mmol/L)	4.59±0.5	4.48±0.3	4.5±0.29	0.44	0.91	0.60	0.71	4.26±0.29	0.01	0.69	0.97
Cl (mmol/L)	99.9±2.0	99.7±2.0	100.8±1.8	0.80	0.40	0.20	0.41	98.8±1.96	0.98	0.69	0.83
Mg (mg/dl)	2.07±0.1	2,03±0.1	2.09±0.15	0.37	0.56	0.33	0.54	2.06±0.12	0.57	0.58	0.39
AST (U/L)	21.3±4.7	21.6±7.5	22.4±6.3	0.90	0.95	0.79	0.91	19.84±6.5	0.06	0.68	0.82
ALT (U/L)	19.1±16.3	26.5±28.6	23.4±24.5	0.39	0.94	0.78	0.91	12.19±4.3	0.22	0.11	0.78
Albumin (g/dl)	4.6±0.30	4.8±0.21	4.5±0.52	0.18	0.32	0.18	0.32	4.8±0.26	0.81	0.35	0.04
Glukoz (mg/dl)	94.1±6.9	92.8±7.8	97.6±12.7	0.53	0.42	0.27	0.45	90.92±11.3	0.10	0.22	0.52
Kolesterol (mg/dl)	149.2±18	172±25.1	178±44.5	0.12	0.89	0.11	0.045	167±24.87	0.13	0.99	0.05
Trigliserit (mg/dl)	63.64±17	129±80	150±90.9	0.006	0.75	0.02	0.002	88.7±47.34	0.07	0.03	0.06
Üre (mg/dl)	26.61±5.4	30.6±14.1	33.9±17.5	0.67	0.80	0.61	0.42	21.21±7.10	0.14	0.15	0.04
Kreatinin (mg/dl)	0.6±0.21	0.5±0.19	0.77±0.58	0.27	0.21	0.16	0.31	0.57±0.13	0.71	0.30	0.40
İdrar Ca/Kreat	0.08±0.07	0.07±0.04	0.056±0.02	0.66	0.81	0.56	0.59	0.085±0.07	0.62	0.25	0.06

Tablo 15: Biyokimyasal parametrelerin radyoterapi açısından karşılaştırılması.

	HASTA (H)		KONTROL (K)	P		
	RT (+)	RT (-)		RT(+),K	RT(-),K	RT(+), RT(-)
Ca (mg/dl)	10±0.45	10.1±0.34	9.83±0.4	0.78	0.7	0.18
P (mg/dl)	4±0.59	4.6±0.58	4.66±0.5	0.73	0.49	0.87
ALP (U/L)	163.7±67.1	163.5±77.2	178.24±98.4	0.17	0.26	0.44
Na (mmol/L)	139.9±2.07	140.5±1.4	139.64±1.7	0.53	0.8	0.37
K (mmol/L)	4.4±0.35	4.5±0.35	4.26±0.29	0.35	0.28	0.95
Cl (mmol/L)	99.7±2.6	100.1±1.7	98.8±1.96	0.11	0.47	0.031
Mg (mg/dl)	2.04±0.12	2.06±0.12	2.06±0.12	0.86	0.91	0.79
AST (U/L)	21.70±4.3	21.72±6.7	19.8±6.5	0.071	0.88	0.14
ALT (U/L)	17.96±17.1	24.85±25	12.19±4.3	0.046	0.00	0.073
Albumin (g/dl)	4.7±0.46	4.6±0.29	4.8±0.26	0.15	0.93	0.18
Glukoz (mg/dl)	96.7±8.3	93.9±9.3	90.9±11.3	0.32	0.44	0.6
Kolesterol (mg/dl)	166.5±35.4	163.5±29	167±24.87	0.55	0.5	0.89
Trigliserit (mg/dl)	122.9±94.5	101.6±65.5	88.7±47.3	0.021	0.33	0.17
Üre (mg/dl)	32.24±16.9	29.01±10.8	21.2±7.10	0.16	0.35	0.47
Kreatinin (mg/dl)	0.8±0.56	0.5±0.17	0.57±0.13	0.017	0.15	0.034
İdrar Ca/Kreat	0.08±0.08	0.06±0.03	0.08±0.07	0.37	0.037	0.00

Hasta ve kontrol grubu hormonal değerleri (25 OH D vit, PTH, FT4, TSH, FSH, LH, osteokalsin, E2, testosteron, kortizol, insülin) açısından da değerlendirildi. Estrojen, testosteron, LH, FT4, TSH, PTH, D vitamini ve osteokalsin için iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta grubunda 25 OH D vitamini değeri 20 ng/ml altında olan 12 olgu mevcuttu (%30,7). Kontrol grubunda ise 4 kişide 25 OH D vitamini değeri düşük bulundu. Kortizol, insülin ve FSH değerlerinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Hasta grubunda kortizol değeri düşükken(p=0.00), insülin ve FSH değerleri ise yüksek saptandı (p=0.049 ve p=0.023).

Cinsiyet açısından bakıldığında hasta grubundaki FT4 değerinin kızlarda anlamlı yüksek olduğu saptandı (p=0.04). Kontrol grubunda ise LH değerinin kızlarda anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p=0.035). Hasta ve kontrol gruplarındaki kızlar karşılaştırıldığında, FT4 değeri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.01). Hasta ve kontrol gruplarındaki erkekler karşılaştırıldığında ise kontrol grubunda TSH ve kortizol değerlerinde

anlamli yükseklik bulundu ($p=0.046$ ve $p= 0.031$).Diğer değerler açısından istatistiksel olarak anlamli farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Risk grupları açısından bakılan Kruskal-wallis analizinde, hormonal değerlerde anlamli farklılık saptanmadı. Gruplardan SRG ve MRG karşılaştırıldığında, 25 OH D vitamini ve LH değerleri MRG'de ($p=0.033$ ve $p=0.025$), osteoklasin ise SRG'de istatistiksel olarak anlamli yüksek saptandı ($p=0.013$). Orta risk grubu ile HRG karşılaştırdığında, osteokalsin HRG'de, insülin ise MRG'de istatistiksel olarak anlamli yüksek bulundu ($p=0.013$ ve $p=0.031$). Standart risk grubu ve HRG karşılaştırıldığında ise LH değerleri HRG'de yüksek saptandı ($p=0.028$). Risk grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; SRG ve kontrol grubu karşılaştırmasında, kortizol kontrol grubunda ($p=0.002$), MRG ve kontrol grubu karşılaştırmasında 25 OH D vitamini ($p=0.022$) MRG'de, parathormon ($p=0.030$) ve kortizol ($p=0.010$) kontrol grubunda, kontrol grubu ve HRG karşılaştırmasında ise kortizol kontrol grubunda anlamli olarak yüksek saptandı ($p=0.046$).

Radyoterapi açısından bakıldığında, grupların (RT alan, almayan ve kontrol) Kruskal-wallis analizinde FT4 değerinde istatistiksel olarak anlamli farklılık saptandı ($p=0.015$). Kontrol grubu ile RT almayanlar karşılaştırıldığında, FSH ve insülin RT almayanlarda ($p=0.030$ ve $p=0.035$), kortizol ise kontrol grubunda yüksek olacak şekilde anlamlilik saptandı ($p=0.002$). Kontrol grubu ile RT alanlar karşılaştırıldığında, FSH, RT alanlarda ($p=0.032$), kortizol ise kontrol grubunda yüksek saptandı ($p=0.004$). Radyoterapi alan ve almayanlar karşılaştırıldığında, TSH, RT almayanlarda yüksek bulundu ($p=0.044$). Hormonal parametrelerin gruplar, cinsiyet, RT alma ve risk gruplarına göre sayısal değerlendirmeleri tablo 16-19'da gösterilmiştir.

Tablo 16: Hormonal parametrelerin hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması

	HASTA	KONTROL	p
PTH (pg/mL)	42.53±19.20	34.69±16.37	0.055
25 OH D vit (ng/mL)	26.44±13.08	19.75±6.65	0.09
Osteokalsin (ng/mL)	15.22±12.7	13.7±13.82	0.9
E2 (pg/mL)	72.86±107.02	43.64±56.05	0.79
Testosteron (ng/mL)	2.48±2.91	1.92±1.94	0.83
FSH (mIU /mL)	5.69±7.89	3.97±0.04	0.023
LH (IU/mL)	6.41±10.73	5.32±5,85	0.78
FT4 (pmol/L)	17.2±2.25	15.98±1.64	0.29
TSH (mIU/L)	2.78±1.35	4±2.52	0.47
Kortizol (µg/dL)	9.45±3.68	13.59±8.14	0.00
İnsülin (µU/mL)	22.4±19.46	17.09±8.74	0.049

Tablo17: Hormonal parametrelerin cinsiyet açısından karşılaştırılması

	HASTA			KONTROL			p (H/K)	
	K	E	P (E/K)	K	E	P (E/K)	K	E
PTH (pg/mL)	43.2±11.7	43.6±20.7	0.28	41.8±25	36±16.8	0.33	0.11	0.77
25 OH D vit (ng/mL)	27.8±17	25.8±11.2	0.24	19.4±7.2	21.5±0	0.80	0.13	0.14
Osteokalsin (ng/mL)	13.8±10	15.7±13.6	0.44	14.1±15	11.4±0	0.87	0.87	0.93
E2 (pg/mL)	71.5±107	-	-	43.3±53	-	-	0.09	-
Testosteron (ng/mL)	-	25±2.9	-	-	2.4±2.26	-	-	0.72
FSH (mIU /mL)	4.1±3.62	6.3±9	0.08	5.39±2.8	2.4±2.66	0.48	0.16	0.35
LH (IU/mL)	8.5±17.4	5.5±6.4	0.06	6.9±6.2	2.6±3.2	0.04	0.48	0.16
FT4 (pmol/L)	17.4±1.04	17.1±2.5	0.04	15.5±1.7	16.7±1.3	0.45	0.01	0.75
TSH (mIU/L)	1.9±0.83	3±1.4	0.07	3.4±1.06	4.56±3.6	0.05	0.32	0.046
Kortizol (µg/dL)	8.8±4.3	9.5±3.5	0.95	15.3±8.3	9.6±6.6	0.74	0.19	0.03
İnsülin (µU/mL)	17.8±18	23.8±19	0.97	19.2±8.2	14±9.3	0.82	0.29	0.45

K: KIZ E: Erkek

Tablo18: Hormonal parametrelerin risk gruplarına göre karşılaştırılması

	HASTA				KONTROL (K)						
	SRG (1)	MRG (2)	HRG (3)	p				p			
				(1,2)	(2,3)	(1,3)	Tümü (1,2,3)	(K,1)	(K,2)	(K,3)	
PTH (pg/mL)	41.3±17	36.3±10	59.4±24	0.36	0.09	0.38	0.06	34.69±16	0.23	0.03	0.93
25 OH D vit (ng/mL)	24.6±8.9	28.7±17	25±9.6	0.03	0.09	0.95	0.96	19.75±6.7	0.32	0.02	0.36
Osteokalsin (ng/mL)	15.2±12	12.9±7.9	19±19	0.01	0.01	0.18	0.99	13.7±13.8	0.66	0.24	0.25
E2 (pg/mL)	11.1±8.6	90.5±116	5±0	0.14	-	-	0.50	43.64±56	0.09	0.06	-
Testosteron (ng/mL)	25±2.7	2.8±4.4	2.3±1.8	0.60	0.21	0.05	0.90	1.92±1.94	0.33	0.41	0.18
FSH (mIU /mL)	5.26±7.4	5.6±8.3	6.5±9	0.99	0.63	0.58	0.99	3.97±0.04	0.49	0.62	0.85
LH (IU/mL)	3.7±3.4	8.9±16.2	7.7±96	0.03	0.45	0.03	0.70	5.32±5,9	0.85	0.83	0.65
FT4 (pmol/L)	17.3±1.8	17.4±2.6	16±1.8	0.52	0.49	0.80	0.46	15.98±1.6	0.06	0.13	0.71
TSH (mIU/L)	3.1±1.5	2.28±1.3	2.7±1.2	0.06	0.68	0.11	0.34	4±2.52	0.97	0.34	0.55
Kortizol (µg/dL)	10.6±3	8.1±3.9	8.8±3.9	0.73	0.70	0.36	0.14	13.59±8.1	0.002	0.01	0.046
İnsülin (µU/mL)	16.6±13.7	28.3±26.7	19.3±11	0.05	0.03	0.98	0.73	17.09±8.7	0.53	0.84	0.81

Tablo 19: Hormonal parametrelerin radyoterapi açısından karşılaştırılması

	HASTA		KONTROL(K)	p			Tümü
	RT (+)	RT (-)		K,RT-	K,RT+	RT+, RT-	
PTH (pg/mL)	42±16.5	44.2±20.3	34.69±16.3	0.55	0.40	0.78	0.72
25 OH D vit (ng/mL)	24±8.7	27.3±14.2	19.75±6.6	0.09	0.35	0.22	0.34
Osteokalsin (ng/mL)	17.1±18	14.4±10.4	13.7±13.8	0.69	0.33	0.050	0.86
E2 (pg/mL)	5±0.0	72.8±107	43.64±56	0.10	0.29	0.35	0.58
Testosteron (ng/mL)	3.3±2.6	2.14±3.05	1.92±1.94	0.84	0.54	0.85	0.26
FSH (mIU /mL)	7.1±8.8	5.1±7.6	3.97±0.04	0.03	0.03	0.81	0.50
LH (IU/mL)	6.5±5.8	6.3±12.2	5.32±5.85	0.29	0.96	0.47	0.89
FT4 (pmol/L)	16±1.6	17.5±2.2	15.98±1.64	0.40	0.70	0.39	0.015
TSH (mIU/L)	2.4±0.9	2.84±1.5	4±2.52	0.84	0.33	0.04	0.08
Kortizol (µg/dL)	8.3±2.6	9.7±3.9	13.59±8.14	0.002	0.004	0.07	0.053
İnsülin (µU/mL)	13.6±10	25.04±21	17.09±8.74	0.035	0.68	0.14	0.21

Kemik Mineral Metabolizması Belirteçleri:

Osteoprotegerin (OPG):

Hasta grubunda ortalama 63.24 ± 50.08 pg/ml ve median 47.93 pg/ml, kontrol grubunda ortalama 58.49 ± 27.11 pg/ml ve median 59.37 pg/ml saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.059$). Cinsiyet açısından hasta grubunda kızlarda osteoprotegerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0.04$). Kontrol grubunda ise cinsiyetler arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.25$). Hasta ve kontrol grubundaki kızlar karşılaştırıldığında, hasta grubunda osteoprotegerin değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0.027$). Erkeklerde ise hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.22$).

Osteoprotegerin değerleri Tanner evrelemesi açısından (Grup 1, Grup 2, Grup 3) karşılaştırıldı. Hasta grubunda Grup 1 ile 2, Grup 2 ile 3 ve Grup 1 ile 3 arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Kontrol grubunda da Tanner grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında yine istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Risk grupları açısından karşılaştırma yapıldı ve ANOVA analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.20$). Standart risk grubu ile MRG, MRG ile HRG, SRG ile HRG sırasıyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Kontrol grubu ile SRG karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yokken ($p=0.38$), kontrol grubu ile MRG arasında MRG'de yüksek olacak şekilde anlamlı farklılık saptandı ($p=0.021$). Kontrol grubu ile HRG karşılaştırmasında, HRG'de yüksek olacak şekilde anlamlı farklılık bulundu ($p=0.036$).

RT alanlarda osteoprotegerinin ortalama değeri 44.29 ± 10.47 pg/ml ve median 40.60 pg/ml iken, RT almayanlarda ortalama 71.26 ± 10.56 pg/ml ve median 51.20 pg/ml idi. Kontrol grubunda ortalama değer 58.49 ± 5.4 pg/ml ve median 59.37 pg/ml olarak ölçüldü. Radyoterapi açısından yapılan ANOVA analizinde, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.18$). Kontrol grubu ile RT alanlar ve RT alan ve almayanlar karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.46$) ($p=0.30$). Kontrol grubu ile RT almayanlar karşılaştırıldığında ise, RT almayanların değerleri anlamlı olarak yüksekti saptandı ($p=0.038$).

Tedavi protokolleri açısından bakıldığında COG ve ALL protokolleri ile tedavi edilmiş olan hastaların OPG değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.27$). Osteoprotegerinin cinsiyet, risk grupları, tanner evresi, RT alma durumu açısından değerlendirmeleri tablo 20-24'de gösterilmiştir.

s-RANKL:

Hasta grubunda ortalama değer 90.9 ± 48.04 pg/ml ve median 81.3 pg/ml iken, kontrol grubunda ortalama değer 91.5 ± 46.79 pg/ml ve median 87.8 pg/ml idi. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırmasında istatistiksel açıdan farklılık saptanmadı ($p=0.93$). Cinsiyet açısından bakıldığında hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.19$) ($p=0.08$). Hasta ve kontrol gruplarındaki kızlar karşılaştırıldığında, hasta grubunun değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.033$). Hasta ve kontrol gruplarındaki erkekler karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.36$).

Tanner gruplarının s-RANKL açısından karşılaştırılmasında, hasta grubunda sırasıyla Grup1 ile 2, Grup 2 ile 3 ve Grup 1 ile 3 arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Kontrol grubunda, Grup 1 ile 2 ve Grup 2 ile 3 karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık yokken, ($p>0.05$), Grup 1 ile 3 karşılaştırıldığında Grup 1'dekilerin s-RANKL değerleri anlamlı yüksek bulundu ($p=0.032$). Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırıldığında, Grup 1, 2 ve 3 arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Risk grupları açısından karşılaştırma yapıldığında, Krusal-Wallis testinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.049$). Standart risk grubu ve MRG karşılaştırıldığında, MRG'de yükseklik mevcutken ($p=0.018$), MRG ile HRG ve SRG ile HRG karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.47$, $p=0.55$). Kontrol grubu ile SRG, MRG ve HRG sırası ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.15$, $p=0.098$, $p=0.85$).

Olgular RT açısından değerlendirildiğinde, RT almayanlarda ortalama değer 94.40 ± 11.97 pg/ml ve median 78.44 pg/ml iken, RT alanlarda ortalama değer 93.57 ± 14.39 pg/ml ve median 99.55 pg/ml saptandı. Kontrol grubunda ortalama değer 93.62 ± 10.56 pg/ml ve median 92.29 pg/ml bulundu. Grupların Kruskal-Wallis analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.58$). Sırasıyla RT alan ve almayan, kontrol grubu ile RT

almayan ve kontrol grubu ile RT alan olgular karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0.05$).

Yine tedavi protokolleri açısından bakıldığında hasta grubunda s-RANKL açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.26$). s-RANKL'in cinsiyet, risk grupları, tanner evresi, RT alma durumu açısından değerlendirmeleri tablo 20-24'de gösterilmiştir.

NTX:

Hasta grubunda ortalama değer 1.94 ± 1.85 $\mu\text{g/ml}$ ve median 1.45 $\mu\text{g/ml}$ iken, kontrol grubunda ortalama 2.10 ± 1.91 $\mu\text{g/ml}$ ve median değer 1.62 $\mu\text{g/ml}$ idi. Bu iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.59$). Cinsiyet açısından hem hasta grubunda, hem de kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.34$) ($p=0.93$). Kontrol ve hasta gruplarındaki kız olguların NTX değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcutken ($p=0.047$), erkek olgular arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.73$).

Tanner grupları NTX değeri açısından karşılaştırıldığında hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda sırasıyla Grup 1 ile 2, Grup 2 ile 3 ve Grup 1 ile 3 arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında Grup 1, 2 ve 3'te anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Risk grupları açısından NTX değerleri karşılaştırıldığında, Kruskal-Wallis analizinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.79$). Standart risk grubu ve MRG, MRG ile HRG ve SRG ile HRG sırasıyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Kontrol grubundaki olgular ile SRG, MRG, HRG sırasıyla karşılaştırıldığında yine anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Radyoterapi açısından bakıldığında, RT alanlarda ortalama değer 2.51 ± 0.76 $\mu\text{g/ml}$ ve median 1.62 $\mu\text{g/ml}$ iken, RT almayanlarda ortalama değer 1.98 ± 0.38 $\mu\text{g/ml}$ ve median 1.48 $\mu\text{g/ml}$ idi. Kontrol grubunda ortalama değer 2.28 ± 0.42 $\mu\text{g/ml}$ ve median 1.76 $\mu\text{g/ml}$ saptandı. Üç grubun Kruskal-Wallis analizinde anlamlı farklılık yoktu ($p=0.49$). RT alan ve almayanlar; ayrıca kontrol grubu ile RT alanlar ve almayanlar sırasıyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.50$, $p=0.53$, $p=0.23$).

Tedavi protokolleri açısından bakıldığında iki tedavi protokolu arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.62$). NTX'in cinsiyet, risk grupları, tanner evresi, RT alma durumu açısından değerlendirmeleri tablo 20-24'de gösterilmiştir.

CTX:

Hasta grubunda ortalama değer 282 ± 246.03 pg/ml ve median 216.25 pg/ml iken, kontrol grubunda ortalama değer 258.13 ± 174.50 pg/ml ve median 222.91 pg/ml idi. Hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.92$). Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, hasta grubunda ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.56$) ($p=0.63$). Hasta ve kontrol gruplarındaki hem kızlar hem de erkekler karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.57$, $p=0.62$).

Olguların CTX değerleri tanner evrelerine göre karşılaştırıldığında, kontrol grubunda sırasıyla, Grup 1 ile 2, Grup 2 ile 3 ve Grup 1 ile 3 arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hasta grubunda, Grup 1 ile 2 ve Grup 1 ile 3 karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0.49$ $p=0.089$), Grup 2 ile 3 karşılaştırıldığında Grup 3'te anlamlı yükseklik saptandı ($p=0.016$). Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, Grup 1, 2 ve 3'teki olguların değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.64$, $p=0.21$, $p=0.38$).

Risk grupları açısından CTX değerleri karşılaştırıldığında, Tukey's analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0.011$). Standart risk grubu ve MRG arasında, MRG'de anlamlı yükseklik mevcutken ($p=0.04$), MRG ile HRG ve SRG ile HRG karşılaştırmasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.08$, $p=0.18$). Kontrol grubu ile sırasıyla SRG ve HRG karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yok iken ($p=0.14$, $p=1$), MRG ile karşılaştırıldığında, MRG'de anlamlı yükseklik saptandı ($p=0.029$).

Radyoterapi açısından değerlendirildiğinde, RT alanlarda CTX'in ortalama değeri 302.64 ± 53.22 pg/ml ve median 293.65pg/ml iken, RT almayanlarda ortalama değer 272.55 ± 265.19 pg/ml ve median 187.96 pg/ml idi. Kontrol grubunda ortalama değer 258.134 ± 37.2 pg/ml ve median 222.91 pg/ml idi. Üç grubun Kruskal-Wallis analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.55$). Sırasıyla RT alan ve RT almayan, kontrol ve RT alan, kontrol ve RT almayan hastalar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tedavi protokollerini karşılaştırdığımızda CTX açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.96$). CTX'in cinsiyet, risk grupları, tanner evresi, RT alma durumu açısından değerlendirmeleri tablo 20-24'de gösterilmiştir.

Leptin:

Leptin için hasta grubunda ortalama değer 5.92 ± 6.12 ng/ml ve median 3.41 ng/ml iken, kontrol grubunda ortalama değer 4.63 ± 3.21 ng/ml ve median 4.26 ng/ml saptandı. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0.011$). Hem hasta hem de kontrol grubunda cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.29$) ($p=0.50$). Hasta ve kontrol gruplarındaki kızlar karşılaştırıldığında, kontrol grubu anlamlı yüksek saptanırken ($p=0.047$), erkek olgular karşılaştırıldığında ise hasta grubunda yükseklik saptandı ($p=0.017$).

Olgular tanner evrelerine göre karşılaştırıldığında, kontrol grubunda Grup 1 ve 2 arasında, Grup 2'de anlamlı yükseklik mevcutken ($p=0.017$), Grup 2 ile 3 ve Grup 1 ile 3 arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.65$, $p=0.099$). Hasta grubunda Grup 1 ile 2 karşılaştırıldığında, Grup 2'de ($p=0.037$) ve Grup 1 ile 3 karşılaştırıldığında, Grup 3'te anlamlı yükseklik saptandı ($p=0.035$). Grup 2 ile 3 arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.75$). Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında sırasıyla Grup 1 ve Grup 3'te ($p=0.17$, $p=0.07$) anlamlı farklılık saptanmazken, Grup 2'de hasta grubunda yüksek olacak şekilde anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.032$).

Risk grupları karşılaştırıldığında, ANOVA analizinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.20$). Sırasıyla SRG ile MRG, MRG ile HRG ve SRG ile HRG karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.21$, $p=0.57$, $p=0.10$). Kontrol grubu ile SRG karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0.89$), kontrol grubu ile MRG karşılaştırıldığında MRG'de ($p=0.010$); kontrol grubu ve HRG karşılaştırıldığında da HRG'de anlamlı yükseklik saptandı ($p=0.00$).

Radyoterapi alanlarda leptinin ortalama değeri 6.47 ± 7.09 ng/ml ve median 4.79 ng/ml iken, RT almayanlarda ortalama değer 5.70 ± 5.83 ng/ml ve median 3.1 ng/ml saptandı. Kontrol grubunda ortalama değer 4.63 ± 3.21 ng/ml ve median 4.26 ng/ml bulundu.

Radyoterapi açısından, üç grubun ANOVA analizinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.58$). Sırasıyla kontrol grubu ile RT alanlar ve RT alan ve almayan olgular karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0.051$, $p=0.89$), kontrol grubu ile RT almayanlar karşılaştırıldığında RT almayanlar anlamlı yüksek saptandı ($p=0.008$).

Tedavi protokolleri açısından bakıldığında protokoller arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.31$). Leptinin cinsiyet, risk grupları, tanner evresi, RT alma durumu açısından değerlendirmeleri tablo 20-24'de gösterilmiştir.

Tablo 20: Hasta ve kontrol gruplarında kemik metabolizma belirteçlerinin karşılaştırılması:

	KONTROL	HASTA	p (H/K)
OPG (pg/ml)	58.49±27.11	63.24±50.08	0.059
s-RANKL (pg/ml)	91.5±46.79	90.9±48.04	0.93
CTX (pg/ml)	258.13±174.50	282±246	0.92
NTX (µg/ml)	2.10±1.91	1.94±1.85	0.59
Leptin (ng/ml)	4.63±3.21	5.9±6.12	0.011

H: Hasta **K:** Kontrol

Tablo 21: Kemik metabolizma belirteçlerinin cinsiyet açısından karşılaştırılması:

	KONTROL			HASTA			p (H/K)	
	K	E	P (K/E)	K	E	P (K/E)	K	E
OPG (pg/ml)	63.2±29.4	51.4±22.8	0.25	88.1±71.9	54±36.8	0.04	0.03	0.22
s-RANKL (pg/ml)	74.7±33.17	116.8±54.3	0.08	104.4±57.3	85.8±44.2	0.19	0.03	0.36
CTX (pg/ml)	230±167	292±186	0.50	276±193	283±260	0.7	0.84	0.66
NTX (µg/ml)	1.9±2.14	2.3±1.57	0.93	1.43±1.39	2.18±2.01	0.34	0.84	0.73
Leptin (ng/ml)	5.88±3.11	2.7±2.4	0.50	4.9±5.2	6.3±6.5	0.29	0.047	0.02

Tablo 22: Kemik metabolizma belirteçlerinin tanner evresine göre karşılaştırılması:

		TANNER EVRE									
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	p						
					(1,2)	(2,3)	(1,3)	Tümü	H/K		
		(1)	(2)	(3)							
OPG (pg/ml)	K	46.5±16.2	62.04±28	56.2±29	0.40	0.85	0.33	0.73	0.99	0.13	0.20
	H	52.4±16.5	65.2±41.3	63.9±6.8	0.08	0.49	0.19	0.90			
s-RANKL (pg/ml)	K	143.6±96	96±53.9	75,4±32	0.12	0.64	0.03	0.14	0.16	0.27	0.21
	H	89.9±34.4	77.1±42.4	103±53.6	0.48	0.17	0.61	0.36			
CTX (pg/ml)	K	139±129	272±166	267±203	0.27	0.84	0.43	0.57	0.64	0.21	0.38
	H	177±191	189±138	391±293	0.49	0.02	0.09	0.03			
NTX (µg/ml)	K	3.2±2.9	1.7±1.09	2.3±2.5	0.39	0.92	0.39	0.66	0.24	0.52	0.82
	H	1.39±1.20	1.47±1.1	2.4±2.3	0.81	0.34	0.37	0.51			
Leptin (ng/ml)	K	0.56±0.03	3.9±2.6	6.2±3.3	0.02	0.65	0.1	0.03	0.17	0.03	0.07
	H	1.28±1.30	5.8±5.9	7.2±6.5	0.04	0.75	0.03	0.15			

H: Hasta K: Kontrol

Tablo 23: Kemik metabolizma belirteçlerinin risk grupları açısından karşılaştırılması

	HASTA			KONTROL (K)	p						
	SRG (1)	MRG (2)	HRG (3)		(1,2)	(2,3)	(1,3)	Tümü (1,2,3)	(1,K)	(2,K)	(3,K)
	OPG (pg/ml)	59.4±35.6	71.8±68.3	58.71±48	58.49±27.1	0.21	0.57	0.10	0.20	0.38	0.021
s-RANKL (pg/ml)	70.8±43.5	118.2±51	89.9±37.4	91.5±46.79	0.02	0.47	0.55	0.037	0.15	0.098	0.85
CTX (pg/ml)	159.9±126	483.9±3.1	283.7±163	258.1±175	0.04	0.08	0.18	0.011	0.14	0.029	1
NTX (µg/ml)	1.87±1.4	1.64±1.42	2.60±30	2.10±1.91	0.50	0.65	0.90	0.79	0.97	0.35	0.84
Leptin (ng/ml)	3.40±3.8	6.32±5.52	978±8.5	4.63±3.21	0.21	0.57	0.10	0.20	0.89	0.010	0.00

Tablo 24: Kemik metabolizma belirteçlerinin radyoterapi açısından karşılaştırılması:

	HASTA		KONTROL (K)	p		
	RT +	RT -		(RT+, RT-)	(RT-, K)	(RT+, K)
OPG (pg/ml)	44.29±34.7	71.26±54	58.49±27.1	0.30	0.038	0.46
s-RANKL (pg/ml)	97.82±45.4	87.98±50	91.5±46.8	0.97	0.65	0.72
CTX (pg/ml)	300±160	272±284.2	258±175	0.26	0.24	0.59
NTX (µg/ml)	2.5±2.4	1.73±1.59	2.10±1.91	0.23	0.50	0.53
Leptin (ng/ml)	6.4±7.09	5.7±5.8	4.63±3.21	0.89	0.008	0.051

Kemik Mineral Dansitesi (BMD):

Olguların BMD değerlerinin ortalaması $0.774 \pm 0.217 \text{ g/cm}^2$ ve median 0.753 g/cm^2 saptandı. Hasta grubunda ortalama değer $0.742 \pm 0.214 \text{ g/cm}^2$ ve median 0.681 g/cm^2 iken kontrol grubunda ortalama değer $0.843 \pm 0.212 \text{ g/cm}^2$ ve median 0.828 g/cm^2 saptandı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.63$). Cinsiyet açısından bakıldığında sırasıyla hem kontrol hem de hasta grubunda kız ve erkek olguların değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.29$, $p=0.84$). Kontrol ve hasta grupları karşılaştırıldığında hem kızlar hem de erkekler arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.85$, $p=0.11$).

Tanner evrelerinin karşılaştırılmasında, hasta grubunda sırasıyla, Grup 1 ile 2, Grup 2 ile 3, Grup 1 ile 3 arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.20$, $p=0.79$, $p=0.14$). Kontrol grubunda sırasıyla, Grup 1 ile 2 ve Grup 2 ile 3 arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0.38$, $p=0.28$), Grup 1 ile 3 karşılaştırıldığında Grup 3'te anlamlı yükseklik saptandı ($p=0.027$). Kontrol grubu ile hasta grubu tanner evreleri açısından karşılaştırıldığında, sırasıyla Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Risk grupları açısından yapılan ANOVA analizinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.52$). Sırasıyla SRG ile MRG, MRG ile HRG ve SRG ile HRG karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Kontrol grubu ile sırasıyla SRG, MRG, HRG karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$)

Radyoterapi açısından yapılan ANOVA analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.071$). Sırasıyla RT alanlar ile almayanlar, kontrol grubu ile RT alanlar ve kontrol grubu ile RT almayanlar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.54$, $p=0.67$, $p=0.86$).

Tedavi protokolleri açısından değerlendirildiğinde iki tedavi protokolü arasında BMD değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.93$). BMD değerlerinin sayısal değerlendirmeleri tablo 25-27'de gösterilmiştir.

Z skoru:

Kontrol grubunda 2 ve hasta grubunda 4 olgu 20 yaşın üzerindedir. Z skoru değerlendirmesinde 20 yaşın üzerindeki bireylerde rutinde z skoru hesabı yerine t skoru hesabı kullanıldığı için bu hastaların t skorları değerlendirildi. Olguların tümünde z skoru ortalaması -0.45 ± 0.92 ve median -0.40 saptandı. Hasta grubunda ortalama değer -0.46 ± 0.99 ve median -0.45 iken, kontrol grubunda bu değerler sırasıyla -0.43 ± 0.78 ve -0.25 idi. Hasta grubundaki olguların yalnızca 2'sinde (%5,12) z skoru -2 'nin altındaydı. Kontrol grubunda z skoru -2 'nin altında olan olgu yoktu. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında z skorunda anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.19$). Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında, hem kontrol grubunda hem de hasta grubundaki kız ve erkeklerin z skoru değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.40$, $p=0.90$). Kontrol ve hasta grupları karşılaştırıldığında, sırasıyla yine kızlarda ve erkeklerde anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.11$, $p=0.69$).

Tanner evreleri açısından karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki, Grup 1 ile sırasıyla Grup 2 ve 3 arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0.40$, $p=0.099$), Grup 2 ile 3 karşılaştırıldığında Grup 2'de anlamlı yükseklik saptandı ($p=0.042$). Hasta grubunda sırasıyla Grup 1 ile 2, Grup 2 ile 3 ve Grup 1 ile 3 karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grupları Tanner evreleri açısından karşılaştırıldığında sırasıyla Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 olgular arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Risk grupları açısından karşılaştırıldığında, ANOVA analizinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.76$). Sırasıyla SRG ile MRG, MRG ile HRG ve SRG ile HRG karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Kontrol grubu ile sırasıyla SRG, MRG ve HRG karşılaştırıldığında da yine anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Radyoterapi açısından bakıldığında, ANOVA analizinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.78$). Radyoterapi alan ve almayanlar, hem kendi aralarında hem de kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.44$, $p=0.64$, $p=0.12$).

Tedavi protokolleri açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.31$). Z skorunun sayısal değerlerinin karşılaştırılması tablo 25-27'de gösterilmiştir.

Tablo 25: BMD ve z skoru açısından hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

			HASTA			KONTROL			p	
					p			p	H/K	
Z	TÜMÜ	K	-0.46±0.99	-0.7±0.99	0.90	-0.43±0.78	-0.56±0.64	0.40	0.19	0.11
		E		-0.3±0.99			-0.16±1.05			0.69
BMD	TÜMÜ	K	0.74±0.21	0.71±0.22	0.84	0.84±0.21	0.83±0.23	0.29	0.63	0.85
		E		0.75±0.21			0.85±0.16			0.11

K:Kız E : Erkek

Tablo 26: BMD ve z skorunun risk gruplarına göre karşılaştırılması

		HASTA			KONTROL	p					
		SRG (1)	MRG (2)	HRG (3)		K,1	K,2	K,3	1,2	2,3	1,3
Z		-0,33±0,9	-0,45±1,1	-0,65±0,87	-0,43±0,78	0,39	0,1	0,70	0,48	0,26	0,68
BMD		0,68±0,21	0,78±0,24	0,75±0,18	0,84±0,21	0,96	0,36	0,61	0,40	0,15	0,58

K: Kontrol

Tablo 27: BMD ve z skorunun RT açısından karşılaştırılması:

	HASTA		KONTROL	p		
	RT+	RT-		K,RT+	K,RT-	RT+,RT-
z skor	-0,65±0,9	-0,4±1,0	-0,43±0,78	0,64	0,12	0,44
BMD	0,84±0,18	0,70±0,21	0,84±0,21	0,67	0,86	0,54

K: Kontrol

Korelasyon Analizleri:

Kemik metabolizma belirteçleri (Osteoprotegerin, NTX, CTX, s-RANKL, leptin) ve kemik mineral yoğunluğu belirteçleri (BMD, z skor) ile olguların yaş, cinsiyet, antropometrik parametre, tanner evresi, tanı yaşı, tedavi bitiminden itibaren geçen süre, risk grubu, tedavi protokolü, uygulanan steroid ve metotreksat dozu, RT alma durumları, biyokimyasal parametreleri (Ca, P, ALP, Na, K, Cl, Mg, AST, ALT, albümin, glukoz, idrar Ca/kreat) arasındaki korelasyon karşılaştırıldı. Normal dağılımlı parametreler için Pearson analizi uygulanırken, anormal dağılımlı parametreler için Spearman analizi uygulandı.

Kontrol grubunda biyokimyasal parametreler antropometrik veriler ile karşılaştırıldığında, yaş ile Ca ($r=-0.40$, $p=0.044$), P ($r=-0.42$, $p=0.03$), ALP ($r=0.50$, $p=0.01$), AST ($r=-0.55$, $p=0.004$), idrar Ca/kreat ($r=-0.54$, $p=0.006$) arasında negatif, kreatinin ($r=0.69$, $p=0.00$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Tanner evresi ile Ca ($r=-0.40$, $p=0.04$), ALP ($r=-0.44$, $p=0.02$), AST ($r=-0.56$, $p=0.003$), idrar Ca/kreat ($r=-0.58$, $p=0.003$) arasında negatif, kreatinin ($r=0.65$, $p=0.00$) ile arasında pozitif korelasyon saptandı. Boy ile Ca ($r=0.79$, $p=0.00$), Na ($r=0.45$, $p=0.03$) ve kreatinin ($r=0.62$, $p=0.001$) arasında pozitif, P ($r=-0.46$, $p=0.03$), Mg ($r=-0.46$, $p=0.02$), AST ($r=-0.69$, $p=0.00$), idrar Ca/kreat ($r=-0.75$, $p=0.00$) arasında negatif korelasyon vardı. Kilo ile Ca ($r=0.8$, $p=0.00$) ve kreatinin ($r=0.63$, $p=0.001$) arasında pozitif, P ($r=-0.48$, $p=0.02$), AST ($r=-0.57$, $p=0.004$), idrar Ca/kreat ($r=-0.64$, $p=0.001$) ile arasında negatif korelasyon varken, VKİ SDS ile ALT ($r=0.66$, $p=0.001$) arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 28).

Tablo 28: Kontrol grubunda biyokimyasal parametrelerin antropometrik veriler ile karşılaştırılması

	Yaş		Tanner		Boy		Kilo		VKİ SDS	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Ca (mg/dl)	-0.40	0.044	-0.40	0.04	0.79	0.00	0.80	0.00	0.043	0.85
P (mg/dl)	-0.42	0.03	-0.38	0.06	-0.46	0.03	-0.48	0.02	0.07	0.76
ALP (U/L)	-0.50	0.01	-0.44	0.02	-0.38	0.07	-0.41	0.05	0.12	0.60
Na (mmol/L)	0.21	0.29	0.28	0.16	0.45	0.03	0.19	0.37	-0.30	0.18
K (mmol/L)	0.04	0.83	0.05	0.81	0.21	0.33	0.02	0.92	-0.27	0.24
Cl (mmol/L)	0.34	0.08	0.35	0.08	0.37	0.07	0.27	0.20	-0.12	0.60
Mg (mg/dl)	-0.14	0.50	-0.17	0.41	-0.46	0.02	-0.35	0.10	-0.03	0.89
AST (U/L)	-0.55	0.004	-0.56	0.003	-0.69	0.00	-0.57	0.004	0.11	0.61
ALT (U/L)	-0.21	0.31	-0.14	0.48	-0.11	0.59	0.16	0.45	0.66	0.001
Albumin (g/dl)	0.11	0.59	0.10	0.60	0.15	0.46	0.02	0.92	-0.37	0.099
Glukoz (mg/dl)	-0.26	0.20	-0.24	0.24	-0.13	0.53	-0.13	0.54	0.42	0.06
Kolesterol (mg/dl)	-0.28	0.16	-0.28	0.16	-0.41	0.051	-0.25	0.24	0.36	0.11
Trigliserit (mg/dl)	-0.03	0.89	0.05	0.82	-0.61	0.78	0.01	0.97	0.13	0.57
Üre (mg/dl)	-0.09	0.65	-0.1	0.63	-0.01	0.97	0.06	0.80	0.31	0.17
Kreatinin (mg/dl)	0.69	0.00	0.65	0.00	0.62	0.001	0.63	0.001	-0.12	0.59
İdrar Ca/kreat	-0.54	0.006	-0.58	0.003	-0.75	0.00	-0.64	0.001	-0.02	0.93

Biyokimyasal parametreler kemik metabolizma ve mineral yoğunluğu belirteçleri ile karşılaştırıldığında, CTX ile ALT ($r=0.46$, $p=0.03$), kolesterol ($r=0.46$, $p=0.03$) ve trigliserit ($r=0.54$, $p=0.01$) arasında, OPG ile Ca ($r=0.47$, $p=0.02$) arasında ve s-RANKL ile AST ($r=0.65$, $p=0.00$), ALT ($r=0.44$, $p=0.03$), kolesterol ($r=0.52$, $p=0.007$), trigliserit ($r=0.51$, $p=0.01$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Leptin ile ALP($r=-0.48$, $p=0.1$) ve AST ($r=-0.43$, $p=0.03$) arasında negatif korelasyon mevcutken, BMD ile P ($r=-0.60$, $p=0.01$), AST ($r=-0.60$, $p=0.01$), kolesterol ($r=-0.60$, $p=0.01$) arasında negatif, Na ($r=0.55$, $p=0.03$) ile pozitif korelasyon saptandı (Tablo 29).

Tablo 29: Kontrol grubunda biyokimyasal parametrelerin kemik metabolizma ve mineral yoğunluğu belirteçleri ile karşılaştırılması

	NTX (µg/ml)		CTX (pg/ml)		OPG (pg/ml)		s-RANKL (pg/ml)		Leptin (ng/ml)		Z skor		BMD	
	r	p	r	p	r	P	r	p	r	p	r	p	r	p
Ca (mg/dl)	-0.04	0.86	0.03	0.90	0.47	0.02	0.19	0.36	-0.05	0.82	-0.23	0.39	-0.32	0.21
P (mg/dl)	0.01	0.97	-0.02	0.93	-0.04	0.84	0.14	0.47	-0.18	0.37	-0.49	0.05	-0.60	0.01
ALP (U/L)	0.03	0.88	-0.05	0.82	-0.11	0.60	0.37	0.07	-0.48	0.01	-0.00	0.9	-0.27	0.30
Na (mmol/L)	-0.10	0.61	0.02	0.95	-0.00	0.99	-0.27	0.19	-0.09	0.64	-0.04	0.88	0.55	0.03
K (mmol/L)	0.19	0.36	-0.07	0.75	-0.02	0.90	-0.30	0.13	-0.07	0.72	-0.47	0.06	-0.03	0.91
Cl (mmol/L)	-0.37	0.06	0.33	0.13	-0.28	0.17	-0.16	0.43	0.01	0.96	0.04	0.87	0.23	0.38
Mg (mg/dl)	0.12	0.56	-0.06	0.80	0.24	0.24	0.10	0.62	0.19	0.34	-0.28	0.28	-0.21	0.42
AST (U/L)	0.03	0.89	0.33	0.13	0.12	0.54	0.65	0.00	-0.43	0.03	-0.19	0.46	-0.60	0.01
ALT (U/L)	0.01	0.97	0.47	0.03	-0.05	0.83	0.44	0.03	-0.03	0.88	0.14	0.59	-0.21	0.42
Albumin (g/dl)	0.14	0.50	-0.19	0.39	0.20	0.33	-0.24	0.24	0.08	0.70	-0.17	0.52	0.43	0.09
Glukoz (mg/dl)	-0.11	0.59	-0.16	0.46	-0.00	0.99	-0.01	0.95	-0.05	0.80	-0.37	0.15	-0.45	0.08
Kolesterol (mg/dl)	-0.30	0.13	0.46	0.03	0.05	0.80	0.52	0.007	0.03	0.88	0.09	0.72	-0.60	0.01
Trigliserit (mg/dl)	-0.25	0.23	0.54	0.01	0.26	0.21	0.51	0.01	-0.03	0.88	0.22	0.40	-0.12	0.63
Üre (mg/dl)	0.29	0.15	-0.03	0.88	0.17	0.40	0.14	0.49	0.03	0.86	-0.23	0.38	-0.38	0.14
Kreatinin (mg/dl)	0.14	0.49	-0.1	0.67	-0.77	0.71	-0.15	0.46	0.17	0.39	0.39	0.12	0.48	0.06
İdrar Ca/Kreat	0.02	0.92	-0.09	0.69	0.09	0.65	0.16	0.44	-0.17	0.40	-0.23	0.37	-0.27	0.30

Kontrol grubunda hormonal parametreler de antropometrik veriler ile karşılaştırıldı. Yaş ile testosteron ($r=0.75$, $p=0.01$), FSH ($r=0.54$, $p=0.007$), LH ($r=0.75$, $p=0.00$), arasında pozitif, TSH ($r=-0.60$, $p=0.003$) ve osteokalsin ($r=-0.75$, $p=0.049$) ile negatif korelasyon saptandı. Tanner evresi ile FSH ($r=0.47$, $p=0.02$), LH ($r=0.79$, $p=0.00$), arasında pozitif, TSH ($r=-0.49$, $p=0.02$), osteokalsin ($r=-0.89$, $p=0.006$) arasında negatif korelasyon mevcuttu. Boy ile testosteron ($r=0.81$, $p=0.01$), FSH ($r=0.54$, $p=0.01$), LH ($r=0.78$, $p=0.00$) arasında pozitif, TSH ($r=-0.65$, $p=0.002$) ile negatif korelasyon vardı. Kilo ile testosteron ($r=0.87$, $p=0.00$), FSH ($r=0.43$, $p=0.048$), LH ($r=0.65$, $p=0.001$), arasında pozitif, TSH ($r=-0.53$, $p=0.02$) arasında negatif korelasyon saptandı. VKİ SDS ile yalnızca kortizol ($r=-0.58$, $p=0.01$) arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 30).

Tablo 30: Kontrol grubunda hormonal parametrelerin antropometrik veriler ile karşılaştırılması

	Yaş		Tanner evre		Boy		Kilo		VKİ SDS	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
PTH (pg/mL)	-0.01	0.96	0.19	0.40	0.33	0.17	0.19	0.43	-0.01	0.97
25 OH D vit (ng/mL)	0.20	0.66	-0.24	0.59	-0.25	0.68	-0.26	0.66	-0.32	0.67
E2 (pg/mL)	0.58	0.06	0.41	0.20	0.51	0.12	0.38	0.27	-0.20	0.63
Testosteron (ng/mL)	0.75	0.01	0.64	0.06	0.81	0.01	0.87	0.00	-0.02	0.96
FSH (mIU/mL)	0.54	0.007	0.47	0.02	0.54	0.01	0.43	0.048	-0.36	0.13
LH (IU/mL)	0.75	0.00	0.79	0.00	0.78	0.00	0.65	0.001	-0.43	0.07
FT4 (pmol/L)	-0.32	0.14	-0.23	0.28	-0.43	0.85	-0.17	0.46	0.11	0.65
TSH (mIU/L)	-0.60	0.003	-0.49	0.02	-0.65	0.002	-0.53	0.02	0.07	0.78
Kortizol (µg/dL)	0.19	0.37	0.18	0.41	0.23	0.30	-0.05	0.81	-0.58	0.01
İnsülin (µU/mL)	0.04	0.90	-0.00	0.99	-0.18	0.57	-0.07	0.82	-0.33	0.31
Osteokalsin (ng/mL)	-0.75	0.049	-0.89	0.006	-0.38	0.10	-0.7	0.18	-0.52	0.47

Hormonal parametreler kemik metabolizma ve mineral yoğunluğu belirteçleri ile karşılaştırıldığında, NTX ile insülin ($r=0.65$, $p=0.02$) arasında pozitif, CTX ile testosteron ($r=-0.68$, $p=0.04$) ve kortizol ($r=-0.49$, $p=0.03$) arasında negatif, OPG ile testosteron ($r=-0.78$, $p=0.01$) arasında negatif z skoru ile estradiol ($r=0.86$, $p=0.00$) arasında pozitif ve BMD ile estradiol ($r=0.78$, $p=0.02$) ve LH ($r=0.81$, $p=0.00$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca s-RANKL ile estradiol ($r=-0.65$, $p=0.03$), FSH ($r=-0.46$, $p=0.03$), LH ($r=-0.59$, $p=0.00$) ve kortizol ($r=-0.53$, $p=0.00$) arasında negatif, TSH ($r=0.43$, $p=0.04$) ve osteokalsin ($r=0.92$, $p=0.00$) ile arasında pozitif korelasyon mevcuttu (Tablo 31).

Tablo 31: Kontrol grubunda hormonal parametrelerin kemik metabolizma ve mineral yoğunluğu belirteçleri ile karşılaştırılması

	NTX (µg/ml)		CTX (pg/ml)		s-RANKL (pg/ml)		OPG (pg/ml)		Leptin (ng/ml)		z skor		BMD	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
PTH (pg/mL)	0.13	0.56	0.10	0.67	-0.11	0.62	-0.03	0.89	-0.18	0.43	-0.47	0.12	-0.23	0.45
Dvitamini (ng/mL)	0.11	0.80	-0.73	0.26	-0.45	0.30	0.30	0.50	-0.46	0.29	0.51	0.38	-0.32	0.59
E2 (pg/mL)	-0.26	0.43	-0.42	0.30	-0.65	0.03	-0.14	0.66	0.10	0.74	0.86	0.00	0.78	0.02
Testosteron (ng/mL)	0.06	0.86	-0.68	0.04	-0.51	0.15	-0.78	0.01	-0.03	0.93	-0.31	0.68	0.74	0.25
FSH (mIU /mL)	-0.01	0.97	-0.26	0.26	-0.46	0.03	0.08	0.71	0.35	0.1	-0.04	0.90	0.34	0.21
LH (IU/mL)	-0.01	0.97	-0.23	0.32	-0.59	0.00	-0.05	0.82	0.29	0.17	0.36	0.17	0.81	0.00
FT4 (pmol/L)	0.16	0.46	0.03	0.89	0.24	0.26	-0.07	0.75	-0.38	0.08	0.43	0.12	0.16	0.58
TSH (mIU/L)	0.37	0.08	0.09	0.68	0.43	0.04	-0.00	0.99	-0.18	0.40	-0.06	0.82	0.06	0.83
Kortizol (µg/dL)	0.25	0.23	-0.49	0.03	-0.53	0.00	-0.03	0.90	0.07	0.74	-0.18	0.50	0.25	0.36
İnsülin (µU/mL)	0.65	0.02	-0.32	0.35	0.21	0.49	0.31	0.32	0.21	0.50	-0.07	0.89	0.51	0.30
Osteokalsin (ng/mL)	0.32	0.48	-0.4	0.6	0.92	0.00	0.52	0.22	-0.61	0.14	0.39	0.51	-0.60	0.28

Kontrol grubunda kemik metabolizma ve mineral yoğunluğu belirteçleri antropometrik veriler ile karşılaştırıldığında, s-RANKL ile erkek cinsiyet ($r=0.39$, $p=0.05$) arasında, Leptin ile kız cinsiyet ($r=0.48$, $p=0.01$), yaş ($r=0.42$, $p=0.04$), Tanner evresi ($r=0.46$, $p=0.02$) arasında, BMD ile yaş ($r=0.67$, $p=0.00$), Tanner evresi ($r=0.69$, $p=0.00$), boy ($r=0.75$, $p=0.00$), kilo ($r=0.64$, $p=0.00$), oturma yüksekliği ($r=0.65$, $p=0.00$) ve kulaç uzunluğu ($r=0.71$, $p=0.00$) arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 32).

Tablo 32: Kontrol grubunda kemik metabolizma ve mineral yoğunluğu belirteçlerinin antropometrik veriler ile karşılaştırılması

	OPG (pg/ml)		s-RANKL (pg/ml)		CTX (pg/ml)		NTX (µg/ml)		Leptin (ng/ml)		BMD		z skor	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0.21	0.29	-0.37	0.06	-0.18	0.41	0.06	0.76	0.42	0.04	0.67	0.00	0.28	0.28
E	-0.21	0.29	0.39	0.05	0.17	0.44	0.22	0.27	-0.48	0.01	0.04	0.88	0.24	0.35
K	0.21	0.29	-0.39	0.05	-0.17	0.44	-0.22	0.27	0.48	0.01	-0.04	0.88	-0.24	0.35
TE	-0.09	0.68	-0.24	0.24	0.01	0.96	-0.03	0.89	0.46	0.02	0.69	0.00	0.32	0.22
Boy	-0.12	0.57	-0.26	0.22	-0.06	0.80	0.08	0.72	0.20	0.34	0.75	0.00	0.45	0.08
Kilo	-0.22	0.29	-0.21	0.33	0.02	0.92	0.08	0.71	0.38	0.07	0.64	0.00	0.48	0.06
VKİ SDS	-0.02	0.93	0.26	0.26	0.34	0.18	-0.31	0.18	0.33	0.15	-0.32	0.26	0.07	0.81
OY	-0.07	0.75	-0.22	0.30	-0.07	0.97	-0.00	0.97	0.23	0.28	0.65	0.00	0.37	0.14
KU	-0.01	0.66	-0.34	0.10	-0.11	0.63	-0.01	0.97	0.26	0.21	0.71	0.00	0.40	0.11

OY: Oturma yüksekliği **KU:** Kulaç uzunluğu **TE:** Tanner evre **K:** Kız **E:** Erkek

Günlük Ca alımı ve osteokalsin değeri kemik metabolizmasının diğer bazı parametreleri ile karşılaştırıldığında, Ca alımı ile ALP ve serum 25 OH D vit düzeyi ile arasında pozitif korelasyon saptandı. Kontrol grubunda D vitamini tedavisi alan olgu olmadığı için D vitamini alımı ile ilgili korelasyon analizi yapılmadı (Tablo 33).

Tablo 33: Kontrol grubunda osteokalsin ve günlük Ca alımının diğer parametrelerle korelasyonu

	Ca (mg/dl)		P (mg/dl)		ALP (U/L)		25 OH D vit (ng/mL)		PTH (pg/ml)		Ca alımı	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Ca alımı	-0.17	0.40	0.33	0.10	0.50	0.01	0.78	0.04	-0.32	0.16	-	-
OC	0.57	0.17	0.26	0.56	0.30	0.50	0.29	0.52	-0.33	0.58	0.32	0.48

OC: Osteokalsin

Kemik yoğunluğu ve kemik metabolizma belirteçlerinin korelasyonuna bakıldığında ise yalnızca s- RANKL ile CTX arasında korelasyon olduğu görüldü ($r=0.43$, $p=0.04$) (Tablo 34).

Tablo 34: Kontrol grubunda kemik yoğunluğu belirteçlerinin kemik metabolizma belirteçleri ile korelasyonu

	BMD		z skor		NTX (µg/ml)		CTX (pg/ml)		sRANKL (pg/ml)		OPG (pg/ml)		Leptin (ng/ml)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	R	p	r	p
NTX (µg/ml)	0.28	0.29	0.02	0.94	-	-	-0.15	0.47	0.05	0.80	0.12	0.54	-0.16	0.44
CTX (pg/ml)	-0.17	0.56	0.17	0.55	-0.15	0.47	-	-	0.43	0.04	0.09	0.68	0.0	0.69
s-RANKL (pg/ml)	-0.32	0.21	0.23	0.38	0.05	0.80	0.35	0.10	-	-	0.07	0.74	-0.22	0.28
OPG (pg/ml)	-0.36	0.16	-0.22	0.40	0.12	0.54	0.09	0.68	0.07	0.74	-	-	0.06	0.75
Leptin (ng/ml)	0.14	0.60	0.01	0.99	-0.16	0.44	0.09	0.69	-0.22	0.28	0.06	0.75	-	-

Hasta grubunda, biyokimyasal parametrelerden osteokalsin ($r=-0.59$, $p=0.002$), P ($r=-0.71$, $p=0.00$), ALP ($r=-0.50$, $p=0.001$) ile yaş arasında negatif, Na ($r=0.34$, $p=0.04$), kolesterol ($r=0.37$, $p=0.03$), üre ($r=0.36$, $p=0.02$) ve kreatinin ($r=0.73$, $p=0.00$) ile yaş arasında pozitif korelasyon saptandı. Tanner evresine bakıldığında, osteokalsin ($r=-0.51$, $p=0.009$), P ($r=-0.67$, $p=0.00$) ve ALP ($r=-0.38$, $p=0.02$) ile negatif korelasyon mevcutken, kolesterol ($r=0.33$, $p=0.05$), üre ($r=0.39$, $p=0.01$) ve kreatinin ($r=0.72$, $p=0.00$) ile pozitif korelasyon mevcuttu. Boy ile P ($r=-0.53$, $p=0.001$) ve ALP ($r=-0.38$, $p=0.02$) arasında negatif, kreatinin ile ($r=0.66$, $p=0.00$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Kilo ile P ($r=-0.62$, $p=0.00$), ALP ($r=-0.39$, $p=0.02$) ve osteokalsin ($r=-0.53$, $p=0.008$) arasında negatif korelasyon mevcutken, kolesterol ($r=0.59$, $p=0.00$), trigliserit ($r=0.39$, $p=0.02$), üre ($r=0.40$, $p=0.01$) ve kreatinin ($r=0.77$, $p=0.00$) ile arasında pozitif korelasyon saptandı. VKİ SDS ile trigliserit ($r=0.44$, $p=0.03$) ve kolesterol ($r=0.41$, $p=0.046$) arasında pozitif korelasyon bulundu (Tablo 35).

Tablo 35: Hasta grubunda biyokimyasal parametrelerin antropometrik veriler ile korelasyonu

	Yaş		Tanner		Boy		Kilo		VKİ SDS	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Ca (mg/dl)	-0.14	0.40	-0.15	0.36	-0.06	0.72	-0.04	0.82	0.16	0.43
P (mg/dl)	-0.71	0.00	-0.67	0.00	-0.53	0.001	-0.62	0.00	-0.01	0.96
ALP (U/L)	-0.50	0.001	-0.38	0.02	-0.38	0.02	-0.39	0.02	-0.03	0.90
Na (mmol/L)	0.34	0.04	0.32	0.06	0.32	0.06	0.25	0.14	-0.06	0.78
K (mmol/L)	-0.18	0.28	-0.15	0.36	-0.10	0.55	-0.13	0.43	-0.06	0.78
Cl (mmol/L)	0.07	0.6	0.07	0.68	0.4	0.8	0.03	0.87	-0.37	0.07
Mg (mg/dl)	0.14	0.40	0.11	0.50	0.07	0.68	0.09	0.60	-0.04	0.84
AST (U/L)	0.09	0.58	0.06	0.73	-0.01	0.5	0.004	0.98	0.29	0.14
ALT (U/L)	0.28	0.07	0.22	0.17	0.24	0.14	0.20	0.20	0.07	0.74
Albumin (g/dl)	0.14	0.38	0.07	0.69	0.15	0.35	-0.04	0.81	-0.17	0.39
Glukoz (mg/dl)	-0.06	0.71	0.07	0.65	0.18	0.27	0.17	0.29	0.36	0.07
Kolesterol (mg/dl)	0.37	0.03	0.33	0.05	0.24	0.16	0.59	0.00	0.41	0.046
Trigliserit (mg/dl)	0.22	0.20	0.29	0.09	0.16	0.35	0.39	0.02	0.44	0.03
Üre (mg/dl)	0.36	0.02	0.39	0.01	0.22	0.16	0.40	0.01	0.37	0.06
Kreatinin (mg/dl)	0.73	0.00	0.72	0.00	0.66	0.00	0.77	0.00	0.27	0.17
İdrar Ca/kreat	0.16	0.38	0.12	0.50	0.09	0.60	0.05	0.81	0.14	0.53

Hasta grubunda biyokimyasal parametrelerin kemik metabolizma belirteçleri ile korelasyonunda, sırasıyla Ca ile NTX ($r=-0.37$, $p=0.03$), P ile CTX ($r=-0.45$, $p=0.01$) ve BMD ($r=-0.66$, $p=0.00$), ALP ile BMD ($r=-0.42$, $p=0.02$), albümin ile NTX ($r=-0.47$, $p=0.003$) ve leptin ($r=-0.33$, $p=0.04$), kolesterol ile OPG ($r=-0.39$, $p=0.03$) arasında negatif korelasyon saptandı. Ayrıca Na ile BMD ($r=0.43$, $p=0.02$), glukoz ile leptin ($r=0.41$, $p=0.01$), kolesterol ile leptin ($r=0.51$, $p=0.02$), trigliserit ile CTX ($r=0.29$, $p=0.12$) ve leptin ($r=0.45$, $p=0.006$), kreatinin ile BMD ($r=0.74$, $p=0.00$) arasında pozitif korelasyon mevcuttu (Tablo 36).

Tablo 36: Hasta grubunda biyokimyasal parametrelerin kemik metabolizma belirteçleri ile korelasyonu

	NTX (µg/ml)		CTX (pg/ml)		OPG (pg/ml)		s-RANKL (pg/ml)		Leptin (ng/ml)		z skor		BMD	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Ca (mg/dl)	-0.37	0.03	0.01	0.94	0.02	0.90	-0.01	0.96	-0.16	0.34	-0.04	0.84	-0.12	0.49
P (mg/dl)	-0.12	0.47	-0.45	0.01	0.06	0.72	-0.25	0.15	-0.24	0.15	0.11	0.53	-0.66	0.00
ALP (U/L)	0.03	0.86	-0.34	0.06	-0.13	0.44	-0.30	0.07	-0.02	0.92	0.0	0.62	-0.42	0.02
Na (mmol/L)	0.12	0.48	0.32	0.08	0.21	0.21	-0.01	0.94	0.13	0.42	0.02	0.93	0.43	0.02
K (mmol/L)	-0.09	0.6	0.01	0.97	-0.05	0.77	0.06	0.72	-0.11	0.50	-0.07	0.72	-0.20	0.26
Cl (mmol/L)	0.05	0.76	-0.02	0.90	0.11	0.53	-0.18	0.30	0.16	0.34	-0.08	0.65	0.09	0.61
Mg (mg/dl)	0.06	0.71	-0.1	0.60	-0.07	0.70	0.02	0.89	-0.11	0.52	0.34	0.06	-0.1	0.59
AST (U/L)	-0.18	0.28	0.02	0.88	-0.28	0.09	0.06	0.71	-0.13	0.41	-0.03	0.87	-0.05	0.79
ALT (U/L)	-0.03	0.84	0.15	0.39	-0.15	0.37	0.17	0.29	0.09	0.58	0.1	0.57	0.28	0.1
Albumin (g/dl)	-0.47	0.00	0.23	0.21	-0.09	0.61	0.24	0.16	-0.33	0.04	0.09	0.62	0.21	0.23
Glukoz (mg/dl)	0.11	0.51	-0.09	0.64	-0.15	0.37	0.02	0.89	0.41	0.01	0.19	0.28	0.01	0.91
Kolesterol (mg/dl)	0.22	0.20	0.23	0.21	-0.39	0.03	0.00	0.99	0.51	0.002	-0.06	0.74	0.34	0.06
Trigliserit (mg/dl)	0.14	0.40	0.29	0.12	-0.10	0.57	0.26	0.13	0.45	0.006	-0.01	0.97	0.31	0.09
Üre (mg/dl)	0.13	0.42	.007	0.96	-0.16	0.32	-0.23	0.16	0.12	0.46	0.12	0.50	0.32	0.06
Kreatinin (mg/dl)	0.18	0.27	0.28	0.11	-0.08	0.66	-0.06	0.72	0.26	0.1	0.03	0.85	0.71	0.00
İdrar Ca/kreat	0.10	0.56	0.17	0.39	-0.19	0.30	0.1	0.61	-0.25	0.16	0.30	0.12	0.25	0.20

Hormonal parametrelerin antropometrik veriler ile karşılaştırılmasında, yaş ile FT4 ($r=-0.44$, $p=0.006$) arasında negatif, testosteron ($r=0.74$, $p=0.00$), FSH ($r=0.66$, $p=0.00$), LH ($r=0.77$, $p=0.00$), kortizol ($r=0.33$, $p=0.046$) ve insülin ($r=0.54$, $p=0.004$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Tanner evresi ile FT4 ($r=-0.41$, $p=0.01$) arasında negatif, testosteron ($r=0.66$, $p=0.00$), FSH ($r=0.68$, $p=0.00$), LH ($r=0.81$, $p=0.00$) ve insülin ($r=0.47$, $p=0.015$) arasında pozitif korelasyon mevcuttu. 25 OH D vitamini ile boy ($r=-0.49$, $p=0.005$) ve kilo ($r=-0.39$, $p=0.03$) arasında negatif korelasyon saptandı. Serbest T4 ile boy ($r=-0.37$, $p=0.03$), kilo ($r=-0.48$, $p=0.003$) arasında negatif korelasyon bulundu. Testosteron ile boy ($r=0.71$, $p=0.00$), kilo ($r=0.63$, $p=0.001$) ayrıca kortizol ile boy ($r=0.39$, $p=0.004$), kilo ($r=0.40$, $p=0.02$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Bunun dışında, FSH, LH, insülin ile boy, kilo, arasında da pozitif korelasyon saptandı (Tablo 37).

Tablo 37: Hasta grubunda hormonal parametrelerin antropometrik veriler ile korelasyonu

	Yaş		Tanner evre		Boy		Kilo		VKİ SDS	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
PTH (pg/mL)	0.10	0.57	0.16	0.37	0.11	0.53	0.09	0.64	-0.30	0.15
25 OH D vit (ng/mL)	-0.26	0.14	-0.28	0.11	-0.49	0.005	-0.39	0.03	-0.09	0.66
E2 (pg/mL)	0.59	0.07	0.6	0.07	0.34	0.32	0.48	0.15	-0.27	0.50
Testosteron (ng/mL)	0.74	0.00	0.66	0.00	0.71	0.00	0.63	0.001	-0.23	0.37
FSH (mIU /mL)	0.66	0.00	0.68	0.00	0.55	0.001	0.56	0.00	0.09	0.65
LH (IU/mL)	0.77	0.00	0.81	0.00	0.59	0.00	0.66	0.00	0.06	0.77
FT4 (pmol/L)	-0.44	0.006	-0.42	0.01	-0.37	0.03	-0.48	0.003	-0.05	0.82
TSH (mIU/L)	-0.05	0.79	0.02	0.92	0.12	0.47	0.14	0.40	0.32	0.10
Kortizol (µg/dL)	0.33	0.046	0.30	0.08	0.39	0.02	0.40	0.02	0.39	0.05
İnsülin (µU/mL)	0.54	0.004	0.47	0.015	0.53	0.004	0.61	0.001	0.24	0.29
Osteokalsin (ng/mL)	-0.59	0.002	-0.51	0.009	-0.38	0.06	-0.53	0.008	-0.32	0.20

Hormonal parametreler kemik metabolizma belirteçleri ile karşılaştırıldığında, E2 ile NTX ($r=0.63$, $p=0.049$), CTX ($r=0.89$, $p=0.02$), OPG ($r=.88$, $p=0.003$), leptin ($r=0.67$, $p=0.03$) arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Z skoru ile TSH arasında ($r=0.56$, $p=0.001$) ayrıca BMD ile testosteron ($r=0.78$, $p=0.00$), FSH ($r=0.67$, $p=0.00$), LH($r=0.79$, $p=0.00$) ve insülin ($r=0.50$, $p=0.02$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Leptin ile LH ($r=0.36$, $p=0.003$), TSH ($r=0.39$, $p=0.02$), kortizol ($r=0.36$, $p=0.03$), insülin ($r=0.44$, $p=0.02$) arasında ve CTX ile LH ($r=0.56$, $p=0.002$) arasında da pozitif korelasyon mevcuttu. s-RANKL ile kortizol ($r=-0.38$, $p=0.03$) arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 38).

Tablo 38: Hasta grubunda hormonal parametrelerin kemik metabolizma belirteçleri ile korelasyonunun değerlendirilmesi

	NTX (µg/ml)		CTX (pg/ml)		s-RANKL (pg/ml)		OPG (pg/ml)		Leptin (ng/ml)		z skor		BMD	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
PTH (pg/mL)	-0.09	0.65	-0.34	0.08	-0.16	0.37	-0.20	0.27	0.14	0.43	-0.14	.046	0.05	0.78
25 OH D vit (ng/mL)	0.02	0.93	0.03	0.88	0.29	0.11	0.13	0.47	-0.09	0.61	-0.09	0.64	-0.23	0.24
E2 (pg/mL)	0.63	0.049	0.89	0.02	0.51	0.19	0.88	0.003	0.67	0.03	-0.41	0.30	0.40	0.32
Testosteron (ng/mL)	0.31	0.14	0.22	0.30	-0.05	0.82	-0.27	0.18	0.04	0.86	0.07	0.74	0.78	0.00
FSH (mIU /mL)	0.03	0.86	0.43	0.02	-0.07	0.68	-0.06	0.72	0.25	0.14	-0.07	0.69	0.67	0.00
LH (IU/mL)	0.18	0.30	0.56	0.00	-0.08	0.66	-0.18	0.31	0.36	0.03	0.02	0.92	0.79	0.00
FT4 (pmol/L)	0.10	0.56	-0.08	0.65	0.10	0.55	0.11	0.50	-0.17	0.29	0.07	0.71	-0.29	0.10
TSH (mIU/L)	-0.07	0.69	-0.21	0.24	-0.29	0.09	-0.12	0.46	0.39	0.02	0.56	0.00	0.08	0.67
Kortizol (µg/dL)	0.05	0.80	-0.21	0.26	-0.38	0.03	0.11	0.53	0.36	0.03	0.35	0.05	0.29	0.11
İnsülin (µU/mL)	-0.17	0.39	0.11	0.60	-0.19	0.37	-0.08	0.69	0.44	0.02	0.02	0.91	0.50	0.02
Osteokalsin (ng/mL)	0.1	0.65	-0.27	0.24	0.26	0.19	0.00	0.99	-0.18	0.38	0.19	0.39	-0.39	0.07

Hasta grubunda günlük Ca ve D vitamini alımı ile serum osteokalsin değeri, serumda bulunan diğer kemik metabolizma belirteçleri ile karşılaştırıldı. Serum osteokalsin değeri ile P ve ALP değerlerinin pozitif korelasyon gösterdiği görüldü. Günlük Ca alımı ise sadece günlük D vitamini alımı ile negatif korelasyon gösteriyordu (Tablo 39).

Tablo 39: Hastalarda osteokalsin, günlük Ca ve D vit alımının diğer parametrelerle korelasyonu

	Ca (mg/dl)		P (mg/dl)		ALP (U/L)		25 OH D vit (ng/mL)		PTH (pg/mL)		Ca alımı		D vit alımı	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Ca alımı	0.10	0.54	-0.05	0.77	-0.04	0.80	0.05	0.79	-0.16	0.37	-	-	-0.33	0.04
D vit alımı	0.21	0.21	-0.08	0.63	0.02	0.92	0.22	0.21	-0.02	0.93	-0.33	0.04	-	-
OC	-0.03	0.90	0.64	0.001	0.63	0.001	0.10	0.51	0.11	0.60	-0.16	0.44	0.04	0.84

OC: Osteokalsin

Hasta grubunda kemik yoğunluğu belirteçleri ile kemik mineral metabolizması belirteçlerinin ilişkisine bakıldı. BMD ile CTX ($r=0.53$, $p=0.003$) arasında, NTX ile leptin ($r=0.47$, $p=0.003$), CTX ile s-RANKL ($r=0.56$, $p=0.001$) arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 40).

Tablo 40: Hastalarda kemik yoğunluğu belirteçlerinin kemik metabolizma belirteçleri ile korelasyonu

	BMD		z skor		NTX ($\mu\text{g/ml}$)		CTX (pg/ml)		s-RANKL (pg/ml)		OPG (pg/ml)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
NTX ($\mu\text{g/ml}$)	0.20	0.25	0.03	0.86	-	-	-0.03	0.88	0.04	0.81	0.14	0.40
CTX (pg/ml)	0.53	0.003	-0.03	0.89	-0.03	0.88	-	-	0.56	0.001	0.08	0.64
s-RANKL (pg/ml)	0.00	1	-0.20	0.25	0.04	0.81	0.56	0.001	-	-	0.17	0.29
OPG (pg/ml)	-0.06	0.73	-0.09	0.58	0.14	0.40	0.8	0.64	0.17	0.29	-	-
Leptin (ng/ml)	0.27	0.11	0.02	0.90	0.47	0.003	0.05	0.79	-0.02	0.93	0.16	0.32

Hasta grubunda antropometrik veriler kemik metabolizma belirteçleri ile karşılaştırıldı. Yaş ile CTX ($r=0.41$, $p=0.02$) ve BMD ($r=0.88$, $p=0.00$) arasında, Tanner evresi ile CTX ($r=0.3$, $p=0.026$) ve BMD ($r=0.83$, $p=0.00$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Boy ile BMD ($r=0.84$, $p=0.00$) arasında pozitif, boy SDS ile CTX ($r=-0.54$, $p=0.008$) arasında negatif korelasyon bulundu. Kilo ile NTX ($r=0.35$, $p=0.04$), leptin ($r=0.59$, $p=0.00$) ve BMD ($r=0.75$, $p=0.00$) arasında ayrıca kilo SDS ile leptin ($r=0.69$, $p=0.00$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Vücut kitle indeksi ile NTX ($r=0.54$, $p=0.001$), leptin ($r=0.73$, $p=0.00$) ve BMD ($r=0.49$, $p=0.003$) arasında ve VKİ SDS ile leptin ($r=0.63$, $p=0.00$) arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Oturma yüksekliği ile CTX ($r=0.37$, $p=0.04$) ve BMD ($r=0.59$, $p=0.00$) arasında, kulaç uzunluğu ile BMD arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.82$, $p=0.00$) (Tablo 41).

Tablo 41: Hasta grubunda kemik metabolizma belirteçlerinin antropometrik veriler ile korelasyonu

	OPG (pg/ml)		s-RANKL (pg/ml)		CTX (pg/ml)		NTX (µg/ml)		Leptin (ng/ml)		BMD		z skor	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0.04	0.81	-0.003	0.98	0.41	0.02	0.22	0.17	0.23	0.15	0.88	0.00	-0.13	0.45
Erkek	-0.3	0.06	-0.17	0.30	0.01	0.94	0.19	0.25	0.11	0.50	0.1	0.57	0.17	0.31
Kız	0.30	0.06	0.17	0.30	-0.01	0.94	-0.2	0.25	-0.11	0.50	-0.1	0.57	-0.17	0.31
Tanner evre	-0.01	0.95	0.08	0.65	0.3	0.03	0.28	0.08	0.28	0.08	0.83	0.00	0.006	0.97
Boy	-0.008	0.96	-0.14	0.41	0.29	0.10	0.01	0.93	0.24	0.13	0.84	0.00	0.07	0.68
Boy SDS	0.22	0.26	-0.37	0.06	-0.54	0.01	0.03	0.87	0.46	0.02	0.12	0.53	0.30	0.13
Kilo	-0.9	0.58	-0.10	0.52	0.31	0.08	0.16	0.33	0.59	0.00	0.75	0.00	-0.02	0.89
Kilo SDS	0.22	0.27	-0.30	0.12	-0.10	0.65	0.17	0.41	0.69	0.00	0.21	0.28	0.56	0.00
VKİ	-0.12	0.49	-0.08	0.62	0.25	0.16	0.29	0.08	0.73	0.00	0.49	0.00	-0.05	0.77
VKİ SDS	0.12	0.53	-0.14	0.49	0.10	0.63	0.25	0.22	0.63	0.00	0.15	0.44	0.49	0.01
OY	0.21	0.21	-0.10	0.53	0.37	0.04	-0.2	0.26	0.12	0.45	0.59	0.00	0.05	0.79
KU	-0.02	0.91	-0.14	0.39	0.24	0.18	0.14	0.41	0.3	0.06	0.82	0.00	0.02	0.91

OY: Oturma yüksekliği **KU:** Kulaç uzunluğu

Hasta grubunda, günlük D vitamini alımı ile s-RANKL ($r=0.40$, $p=0.01$) arasında pozitif korelasyon mevcutken, z skoru ile arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0.42$, $p=0.01$). Tedavi süresi ($r=0.38$, $p=0.3$) ve tedavi bitiminden itibaren geçen süre ($r=0.36$, $p=0.03$) ile BMD arasında pozitif korelasyon saptandı. Tedavi protokolü açısından COG protokolü ile tedavi edilen hasta grubunun z skorlarının daha yüksek olduğu saptandı ($r=-0.39$, $p=0.02$). Tanı yaşı ile CTX ($r=0.53$, $p=0.002$), leptin ($r=0.39$, $p=0.01$) ve BMD ($r=0.53$, $p=0.001$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Uygulanan metotreksat ve kortikosteroid dozları ile kemik metabolizma belirteçleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (Tablo 42).

Tablo 42: Hasta grubunda kemik metabolizma ve mineral yoğunluğu belirteçlerinin diğer parametreler ile karşılaştırılması

	OPG (pg/ml)		s-RANKL (pg/ml)		CTX (pg/ml)		NTX (µg/ml)		Leptin (ng/ml)		BMD		z skor	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
D vit alımı	-0.24	0.14	0.40	0.01	0.16	0.37	-0.03	0.85	0.11	0.48	0.02	0.92	-0.42	0.01
TDVS	-0.08	0.65	-0.25	0.12	0.11	0.51	0.19	0.23	0.13	0.41	0.38	0.03	0.15	0.37
TDVBS	0.14	0.38	-0.14	0.40	0.01	0.99	0.07	0.68	0.09	0.60	0.36	0.03	-0.4	0.81
GCaA	0.06	0.74	-0.32	0.05	0.10	0.57	0.09	0.59	0.10	0.52	0.01	0.95	0.20	0.25
Risk Grubu	-0.04	0.80	0.21	0.19	0.30	0.09	-0.04	0.79	0.28	0.07	0.21	0.22	-0.13	0.46
RT +/-	-0.25	0.13	0.16	0.32	0.20	0.26	0.18	0.28	0.08	0.62	0.32	0.06	-0.10	0.54
RT dozu	-0.45	0.15	-0.15	0.64	0.28	0.39	0.12	0.73	0.19	0.57	0.43	0.24	-0.59	0.09
TDVP	-0.26	0.11	0.28	0.08	0.13	0.46	-0.01	0.97	0.13	0.42	-0.03	0.85	-0.39	0.02
Tanı yaşı	-0.16	0.32	0.03	0.87	0.53	0.00	0.04	0.81	0.39	0.01	0.53	0.001	-0.19	0.28
Steroid dozu	-0.30	0.86	-0.11	0.49	-0.11	0.54	0.18	0.27	0.31	0.05	-0.01	0.98	-0.14	0.42
MTX dozu	0.03	0.84	-0.17	0.29	-0.14	0.42	0.15	0.36	0.26	0.10	-0.1	0.59	-0.12	0.49

TDVBS: Tedavi bitiminden itibaren geçen süre **TDVS:** Tedavi süresi **TDVP:** Tedavi protokolü **GCaA:** Günlük Ca alımı

Risk grubu ile kilo ($r=0.34$ $p=0.006$) ve VKİ ($r=0.45$ $p=0.00$) arasında pozitif korelasyon vardı. Hasta grubunda D vitamini düzeyi ile kırık hikayesi arasındaki korelasyon değerlendirildi ve ilişkili bulunmadı ($r=0.087$, $p=0.59$). Bu analiz kontrol grubunda, kırık hikayesi olan olgu bulunmadığı için uygulanmadı. Egzersiz yapma ile BMD ($r=-0.013$, $p=0.92$) ve z skoru ($r=-0.002$, $p=0.98$) arasında bakılan analizlerde korelasyon saptanmadı.

Regresyon Analizleri:

Korelasyon analizleri sonucunda elde edilen bilgilere dayanarak olgulara regresyon analizleri yapıldı. Analizler bağımlı değişkenlerin birbirlerini etkilemeleri sebebiyle çoklu basit doğrusal regresyon analizi şeklinde yapıldı.

Hasta grubunda Leptin'in osteokalsin ve BMD ile doğrusal regresyon ilişkisi araştırıldığında, yalnızca BMD'nin anlamlı ilişkisi olduğu saptandı ($R^2=0.18$, $p=0.049$)(Tablo 43).

Tablo 43: Hasta grubunda Leptin'e etkili olan değişkenlerin basit doğrusal regresyon analizleri ile değerlendirilmesi

	<i>Standart olmayan katsayı</i>		<i>Standart katsayı</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	R^2
	B	Standart hata	Beta			
Sabit (Leptin)	-3.18	4.465		-0.712	0.48	
BMD	11.921	5.696	0.42	2.093	0.049	0.18

BMD: Kemik mineral yoğunluğu

Bağımlı değişken z skoru alınarak, risk grubu, tedavi bitiminden itibaren geçen süre, günlük D vitamini alımı, günlük Ca alımı ve serum 25 OH D vitamini düzeyi ile doğrusal regresyon ilişkisi araştırıldığında, yalnızca günlük D vitamini alımı ile anlamlı ilişki bulundu ($R^2=0.21$, $p=0.016$) (Tablo=44)

Tablo 44: Hasta grubunda z skoruna etkili olan değişkenlerin basit doğrusal regresyon analizleri ile değerlendirilmesi

	<i>Standart olmayan katsayı</i>		<i>Standart katsayı</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	R^2
	B	Standart hata	Beta			
Sabit (z skoru)	0.412	0.367		1.124	0.272	
Günlük D vitamini alımı	-0.001	0.001	-0.460	-2.592	0.016	0.21

BMD'nin, tanı yaşı, serum 25 OH D vitamini düzeyi, günlük Ca alımı, tedavi bitiminden itibaren geçen süre, risk grupları ve günlük D vitamini alımı ile olan doğrusal regresyon analizinde, tanı yaşı ($R^2=0.65$) ($p=0.00$) ve tedavi bitiminden itibaren geçen süre ($p=0.00$) ile anlamlı ilişki saptandı (Tablo 45).

Tablo 45: Hasta grubunda BMD üzerine etkili olan değişkenlerin basit doğrusal regresyon analizleri ile değerlendirilmesi

	<i>Standart olmayan katsayı</i>		<i>Standart katsayı</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	R²
	B	Standart hata	Beta			
Sabit (BMD)	0.327	0.070		4.648		
Tedavi bitiminden itibaren geçen süre	0.036	0.009	0.518	4.182	0.00	0.65
Tanı yaşı	0.038	0.006	0.754	6.088	0.00	0.65

Yaş bağımlı değişken olarak alındığında, yaş arttıkça CTX ($R^2=0.16$ $p=0.020$), BMD ($R^2= 0.78$ $p=0.000$) değerlerinde de anlamlı artış olduğu, tam tersine osteokalsin düzeyinde ise anlamlı bir düşüş olduğu ($R^2=0.27$ $p=0.008$) saptandı. (Tablo 46).

Tablo 46: Hasta grubunda yaş ile ilgili parametrelerin doğrusal regresyon analizi

	<i>Standart olmayan katsayı</i>		<i>Standart katsayı</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	R²
	B	Standart hata	Beta			
Sabit (Yaş)	11.376	1.355		8.398	0.00	
CTX	0.009	0.004	0.41	2.462	0.020	0.16
BMD	20.463	1.907	0.885	10.733	0.000	0.78
Osteokalsin	-0.221	0.075	-0.520	-2.922	0.008	0.27

5.TARTIŞMA

Akut lenfoblastik lösemi çocukluk çağında en sık gözlenen malign hastalıklardan biridir. Son yıllarda geliştirilen tedavi protokolleri ve destekleyici bakımdaki ilerlemeler sayesinde sağkalım oranları %80'lere ulaşmıştır. Sağkalım oranlarındaki artışla birlikte tedavinin uzun dönemde görülen yan etki oranları da artmıştır (2-5,75).

Geç yan etkiler arasında endokrinolojik, metabolik, kardiyak yan etkiler, santral sinir sistemi patolojileri ve ikincil maligniteler söz konusudur (2-5). Endokrin sistemi ilgilendiren patolojilerden biri de kemik mineral yoğunluğunda azalmadır (2-5). Hastalığın kendisinin sebep olduğu kemik kaybının yanı sıra, kötü beslenme alışkanlıkları, sedanter yaşam, radyoterapi ve sitotoksik kemoterapötik ajanlara maruz kalma nedeniyle hastalar, kemik hastalıkları açısından riskli gruptadırlar (2-5). Birçok çalışma tanı anında ve tedavi sırasında ALL hastalarının kemik mineral yoğunluklarında azalma olduğunu ve bu durumun tedavi sonrası dönemde de devam ettiğini göstermiştir (76, 77, 80-82, 84-86, 114).

Tanı ve tedavi sırasında hastalarda kemik yoğunluğunun düşük olduğunun bilinmesinin yanında, uzun dönemde tedavinin kemik metabolizması üzerine olan yan etkilerini araştıran çalışma sayısı azdır (29, 31, 34, 84).

Halton ve ark. (28) çalışmasında ALL tanısı almış olan 40 çocuk hastayı tanıdan itibaren 6 ay aralarla 2 sene boyunca takip etmişlerdir. Hastaların tanı anında %10'unda, bir sene sonunda %64'ünde ve 2 senenin sonunda %76'sında osteopeni görüldüğünü; ayrıca tedavi esnasında %39'unda kırık geliştiği belirtmişlerdir. Hastaların %64'ünde z skorunda düşüklük olduğu ve bu durumun 11 yaşın altındaki çocuklarda daha ciddi olduğu da raporlanmıştır. Kemik mineral yoğunluğundaki bu azalmanın, adölesan ve genç erişkin çağda osteoporoz ve patolojik kırıklara neden olabileceği belirtilmiştir.

Literatürde bazı çalışmalarda ALL'li çocuk hastalarda, tanıda, tedavi süresince ve tedaviden 1 yıl sonrasına kadar izlemde, kontrol grubuna göre düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip oldukları gösterilmiştir (82, 84, 85).

Arikoski ve ark. (29) ALL tedavisi bitmiş olan 29 Fin'li çocukta yaptıkları çalışmada, hastalar tedavi bitiminden ortalama sekiz yıl sonrasına kadar takip edilmişler ve hasta grubunda BMD değerlerinin normal sağlıklı çocuklardakine göre daha düşük olduğunu saptamışlardır. Kaste ve ark. (31) yaptıkları çalışmada ALL tedavisi biteli en az 4 yıl olmuş olan 141 hasta QTC yöntemi kullanılarak değerlendirilmiş ve hastaların %21'inde belirgin olarak düşük BMD değerleri saptanmıştır ($p=0.0001$).

Literatürde ALL'li hastalarda kemik yoğunluklarının düşük olduğu gösterilmesine rağmen bunun aksini savunan çalışmalar da mevcuttur (32, 78, 83, 96-99, 103, 108, 117). Mandel ve ark. (32), tedavisi biteli ortalama 10 yıl olmuş 106 ALL'li hastada BMD değerlerini, hem sağlıklı gönüllülerle, hem de farklı tedavi protokolleri ile karşılaştırmışlardır. Tanıdan itibaren 10 yıl geçmiş olmasına rağmen, sağlıklı gönüllülere oranla BMD değerlerinde düşüklük olmadığını ve bu sebeple hastaların kırık açısından risk altında olmadıklarını belirtmişlerdir. Tedavi protokolleri açısından ise yüksek doz metotreksat ($>50\text{g/m}^2$) veya kortikosteroid (9 mg/m^2) uygulanan hastaların diğer hastalara göre daha düşük BMD değerlerine sahip olduklarını belirtmişlerdir.

Muszynska-Roslan ve ark. (103) 2012'de yaptıkları çalışmada 69 ALL'li hastayı tedavileri bittikten 5 sene sonrasına kadar takip etmişlerdir. Tüm vücut BMC ve BMD değerleri DEXA yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastalar KRT, kümülatif steroid ve metotreksat dozu, bozulmuş endokrin fonksiyonlar gibi risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda z skoru ve risk faktörleri arasında yapılan regresyon modellerinde anlamlılık olmaması nedeniyle, ALL hastalarının düşük kemik mineral yoğunluğu açısından risk altında olmadıklarını belirtmişlerdir.

Siviero Miachon ve ark. (117) 2014 yılında yaptıkları derlemede ALL'li hastalarda tedavi süresince BMD değerlerinde düşüklük görülebileceği, ancak bu değerlerin tedavi bitiminden 2 sene sonrasında düzelmeye başladığı, adolesan dönemden genç erişkinlik dönemine kadar da giderek arttığı belirtilmiştir.

Gurney ve ark. (108) 2007 yılında başlayıp 2014 yılında yayınladıkları St. Jude hayat boyu kohort çalışmasında, tedavileri biteli en az 10 yıl olan 18 yaş üzerindeki 883 hastada BMD ölçümleri yaparak z skorlarını hesaplamışlardır. Çalışma sonucunda hastaların yalnızca %5,7'sinde osteoporoz ($z\text{ skor} \leq -2$) tanısını karşılayacak z skoru değerleri izlenmiştir. Ayrıca

z skoru -2'nin altında olan hastaların %67'sinde bu değerlerde ortalama 8.5 yılda düzelme olduğu görülmüştür.

Jain ve ark. (118), 2017 yılında yaptıkları çalışmalarında tedavileri biteli 2 yıl geçmiş olan 65 ALL hastası ve 50 sağlıklı çocuktan oluşan çalışma grubunda iki grup arasında BMD ve z skorları açısından farklılık bulunmadığı belirtilmiştir ($p=0.75$).

Çalışmamızda ALL tedavisi alan 39 hastada tedavinin uzun dönemde kemik metabolizması üzerine olan yan etkilerini değerlendirdik. Çalışmada hasta grubundaki 2 olguda z skoru -2'nin altında saptandı. Gurney ve ark. (108) çalışmasına benzer şekilde hasta grubunda osteoporoz oranı %5,12 saptandı. Ayrıca kontrol grubunda z skoru -2'nin altında olan olgu olmamasına rağmen, hasta ve kontrol gruplarının z skorları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.19$). Yine hasta grubu ile kontrol grubunun BMD değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p=0.63$).

Akut lenfoblastik lösemi hastalarında BMD düşüklüğüne sebep olduğu düşünülen en önemli etkenlerden biri RT'dir. Kranial veya kraniospinal RT uygulanan hastalarda büyüme hormonu eksikliği veya santral hipogonadizmin bu duruma neden olduğu düşünülmektedir. Gonadal RT alan hastalar, primer hipogonadizm görülmesi nedeniyle düşük BMD açısından riskli grupta bulunmaktadır (2-5, 102). Bazı çalışmalarda, sadece KT almış olan hastalarda uzun dönemde BMD değerlerinde sağlıklı gönüllüler ile farklılık olmadığı belirtilmiştir (78, 83). Van der Sluis ve arkadaşlarının (78) yaptığı çalışmada ortalama 10 sene takip edilmiş olan ve sadece KT alan 23 hastanın kemik mineral yoğunlukları değerlendirilmiştir. Hastalar yüksek doz deksametazon ve yüksek doz metotresat ile tedavi edilmiş olup, çalışma sonucunda boy, BMD ve vücut yapısı açısından uzun dönem yan etkilerin görülmediği belirtilmiştir.

Marinovic ve ark. (83) çalışmasında, tedavisi biteli ortalama 3 yıl olan ve sadece KT alan hastaları BMD değerleri, vücut yapısı ve fiziksel aktivite açısından kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Ortalama 2 senenin sonunda hasta grubunda kontrol grubuna göre tibial BMD değerlerinde hafif düşüklük olduğu; ancak 3. senenin sonunda iki grup arasında BMD, vücut yapısı ve fiziksel aktivite açısından fark olmadığını saptanmışlardır.

Arikoski ve ark. (29) çalışmasında, KRT almış olan hastalardaki lomber ve femoral BMD ölçümlerinin diğer hastalara oranla daha düşük olduğu belirtilmiştir.

Kaste ve ark. (31) yaptıkları çalışmada da RT'nin, düşük BMD değerleri için risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Gurney ve ark. (108), 24 Gy ve üzerinde KRT alan hastalarda azalmış BMD (z skor ≤ -1) ile korelasyon saptamışlardır (odds ratio=2.05). Ayrıca bu çalışmada ≥ 24 Gy dozda uygulanan RT'nin osteoporoz riskini 2 kat arttırdığı da belirtmişlerdir.

Çalışmamızda hastaların 11'inde (%28,2) KT'ye ek olarak profilaktik RT de uygulanmıştı. Onbir olgunun 9'u 18 Gy, 1'i 12 Gy ve 1'i de 20 Gy RT almıştı. Hiçbir olguya 24 Gy ve üzerinde RT verilmemişti. Çalışmamızda kemoterapiye ek olarak RT alan ve almayan hastaların BMD ve Z skoru değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p BMD=0.07, p z skor= 0.78). Bu durum 24 Gy ve üzerinde RT alan olgu olmamasından kaynaklanıyor olabileceğini düşündük. Bunun yanında KRT'nin GH düşüklüğüne sebep olabileceği ve düşük BMD nedenlerinden olduğu bilinmektedir. Çalışmamızdaki olgularda büyüme hormonu düzeylerini ölçmediğimiz için RT almış hastaları GH eksikliği yönünden değerlendiremedik.

Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri için farklı ölçüm metodları kullanılmaktadır. Kohler ve ark. (114) çalışmalarında, ALL tedavisi almış olan 39 hasta ile 34 sağlıklı gönüllüyü karşılaştırmışlardır. Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri için QTC (Kantitatif bilgisayarlı tomografi) (Quantitative Computed Tomography) metodunun kullanıldığı çalışmada hem trabeküler, hem de kortikal kemik yoğunlukları değerlendirilmiştir. Çalışmada hasta grubunun tibial ve radial trabeküler BMD değerlerinin sağlıklı gönüllülere oranla belirgin olarak düşük olduğu saptanmıştır (p=0.016 ve p=0.001).

Kaushik ve ark. (86), 2009'da yayınladıkları çalışmalarında, 32 ALL'li çocuk hastada QCT yöntemini kullanarak yaptıkları ölçümlerde hem tedavi esnasında hem de tedaviden 6 ay sonrasında hastaların %81,2'sinde z skorlarının düşük olduğunu saptamışlardır.

Gilsanz ve ark. (34), çalışmalarında tedavisi biteli ortalama 42 ay olmuş olan ALL'li 42 hastayı osteoporoz açısından araştırmışlardır. Tarama yöntemi olarak QTC kullanılan

çalışmada, ALL tedavisi bitmiş olguların yaş, cinsiyet ve ırk uyumlu kontrol grubuna göre daha düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip olduğunu bulmuşlardır ($p=0,001$).

Kantitatif bilgisayarlı tomografi ile yapılan BMD ölçümlerinde, genellikle hastaların kemik yoğunluğunun daha düşük olduğu saptanmıştır (86, 34, 114). Kantitatif bilgisayarlı tomografi yöntemi gerçek volumetrik kemik yoğunluğu ölçümü yapabilen, ayrıca hem periferik, hem de merkezi kemik dokusunda ölçüm imkanı sağlayan bir yöntemdir (70). Dolayısıyla DEXA yöntemine oranla doğruluk payı daha yüksek olabilir. Ancak DEXA'ya oranla uygulanan radyasyonun daha fazla olması ve daha pahalı bir yöntem olması nedeniyle pek kullanılmamaktadır (70). Çalışmamızda kemik yoğunluğu ölçümü için DEXA yöntemini kullandık. Çalışmamızda BMD ve z skoru değerlerinin birçok çalışmadan farklı olarak düşük saptanmamasının bir sebebi de ölçüm yöntemimizden kaynaklanıyor olabilir.

Tedavi bitiminden itibaren geçen süre de BMD değerleri açısından önemlidir. Mandel ve ark, (32) tedavisi biteli en az 2 yıl olmuş olan, Muszynska-Roslan ve ark. (103) tedavileri biteli 5 sene olan, Gurney ve ark. (108) tedavileri biteli 10 yıl ve daha fazla zaman geçmiş olan hastaları çalışmalarına almışlardır. Çalışmamızda ise hastaların tedavilerinin bitiminden itibaren geçen ortalama süre 6 yıldır. Çalışmamızda tedavi bitiminden itibaren geçen süre ile BMD değerleri arasında pozitif yönde korelasyon olduğu görüldü ($r=0.4$ $p=0.014$).

Ayrıca çalışmamızda ortalama tedavi süresi $2,97\pm 1,38$ yıl, ortalama tanı yaşı $5,31\pm 3,79$ yaş ve median değer 4 yaş olarak hesaplandı. Yaptığımız doğrusal regresyon analizlerinde BMD ile en ilgili olan parametrelerin tanı yaşı ve tedavi bitiminden itibaren geçen süre olduğu saptandı ($R^2=0.65$). Tanı konulan yaş ne kadar büyükse ve tedavi bitiminden itibaren geçen süre ne kadar uzunsa hastaların BMD değerlerinin o kadar yüksek olduğu gözlemlendi.

Kemik mineral yoğunluğunun cinsiyetler arasında farklılık gösterdiği çalışmalarda belirtilmiştir. Bazı çalışmalarda erkek cinsiyette daha düşük BMD değerleri saptanırken (29, 96, 106), bazı çalışmalarda kız cinsiyetin daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (108) (odds ratio=2,53 $p=0,033$). Çalışmamızda hem hasta grubundaki hem de çalışma grubundaki erkek olguların z skoru ve BMD değerleri kız olguların değerlerinden farklılık göstermiyordu (Hasta $p=0.9$, $p=0.29$) (Kontrol $p=0.4$, $p=0,84$). Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında

da hem kızlar arasında, hem de erkekler arasında farklılık gözlenmedi (Kız $p=0.11$, $p=0.85$) (Erkek $p:0.69$, $p=0.11$).

Vücut ağırlığı kemik mineral yoğunluğunu belirleyen bir diğer faktördür. Yapılan çalışmalarda hem sağlıklı adölesanlarda, hem de anoreksiya nervozalı hastalarda VKİ değerinin BMD ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple uygun bir vücut ağırlığı sağlanması BMD için oldukça önemlidir (127-133). Marinovich ve ark. (83) yaptıkları çalışmada hasta grubunda VKİ SDS değerlerinin kontrol grubundakinden hafifçe yüksek olduğunu, ancak 1 yıl sonunda bu farkın ortadan kalktığını saptamışlardır ($p=0.08$). Çalışmamızda hasta grubundaki olgularda VKİ, kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0.018$). Vücut kitle indeksi SDS karşılaştırmasında ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.38$). Bunun yanında, BMD değerinin VKİ ($r=0.49$ $p=0.003$) ve kilo ($r=0.64$ $p=0.00$) ile doğru orantısı olduğu ve z skoru ile kilo SDS değerleri arasında da doğru orantı olduğu görüldü ($r=0.56$ $p=0.003$). Ayrıca BMD ile boy ($r=0.84$ $p=0.00$) arasında da doğru orantı mevcuttu. Vücut kitle indeksi SDS değerlerinin de yine z skoru ile doğru orantısı mevcuttu ($r=0.49$ $p=0.01$).

Kanser hastalarında immobilizasyona bağlı kas kitesinde kayıp ve bu sebepten dolayı kemik yoğunluğunda azalmalar görülebilir. Bu yüzden osteoporozdan korunmak amacıyla hastalara mobilizasyon ve bazı özel ağırlık kaldıracı aktiviteler önerilmektedir (102, 105, 107). Ayrıca koşma ve zıplamanın da BMD üzerine pozitif etkisi olduğu gösterilmiştir (137). Marinovich ve ark.(83) çalışmasında hasta grubundaki bireylerin kontrol grubundaki bireylere oranla daha pasif oldukları ve bu durumun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu belirtilmiştir ($p=0.02$). Tillmann ve ark. (96) yaptıkları çalışmada, benzer şekilde ALL hastalarının fiziksel olarak sağlıklı yaşlılarından daha az aktif olduklarını ve bu durumun lomber BMD volumünde düşüklük ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda ise hasta grubundaki olguların kontrol grubundaki olgulara oranla daha aktif oldukları ve bu durumun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı ($p=0.00$). Bunun yanında Tillmann ve ark. (96) çalışmasının tersine egzersiz yapmanın BMD ve z skoru ile anlamlı bir korelasyon göstermediği saptandı ($r=-0,013$, $r =-0.002$).

Fizik aktivite ile birlikte kalsiyum ve D vitamini tedavisi verilmesinin BMD üzerine pozitif etkisi olduğunu söyleyen çalışmalar olduğu gibi, fayda sağlamadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Arikoski ve ark. (29) D vitamini değerleri düşük olan hastaların BMD değerlerinin de düşük olduğu saptanmışlardır. Kaste ve ark. (125), kolekalsiferol ve

kalsiyum tedavisinin adölesan ve genç erişkinlerde lomber BMD artışına katkı sağlamadığını belirtmişlerdir. Gurney ve ark. (108) çalışmalarında hastaların %24'ünün D vitamini tedavisi aldığı ve bu durumun düşük BMD ve z skoru ile ilişkisinin olduğunu belirtilmişlerdir ($p=0.047$). Çalışmamızda gruplar günlük kalsiyum alımı ve D vitamini tedavileri açısından karşılaştırıldığında, hasta grubundaki olguların kontrol grubundaki olgulara göre daha fazla D vitamini aldığı ve bu durumun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı ($p=0.01$). Günlük alınan D vitamini düzeyi ve BMD arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($r=0.11$ $p=0.94$). Günlük alınan D vitamini düzeyi ile z skoru arasında Gurney'in çalışmasına benzer şekilde negatif korelasyon saptandı ($r=-0.42$ $p=0.01$). Yine BMD ve z skoru ile günlük kalsiyum alımı arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ($r=0.01$, $p=0.95$ / $r=-0,20$ $p=0.25$).

Uygulanan kemoterapilerin kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkileri birçok çalışmada araştırılmıştır. Kemoterapi protokollerinde çok sayıda farklı ilaç kullanılmakla beraber neredeyse tüm tedavi protokolleri steroid ve antimetabolik ilaçları içermektedir.

Kortikosteroidler osteoblastik aktiviteyi azaltarak yeni kemik oluşumunu engellerler. Ayrıca direkt etki ile osteoklastik kemik yıkımını artırırlar. D vitamininin $1-\alpha$ hidroksilasyonunu engelledikleri ve dolayısıyla kalsiyumun emilimini bozdukları da bilinmektedir (135). İfosamid, 'Fanconi Sendromu'na, dolayısıyla hipofosfatemiye sebep olabilir. Vinkristin, daunorubisin, etoposid, ve L-asparajinaz tip 1 kollajen sentezini engellemektedirler (136). Ayrıca siklofosamid ve doksorubisinin de hipogonadizme neden olarak kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden oldukları düşünülmektedir (136). Anti metabolik tedavilerden metotreksatın da kemik yapımını azaltırken, yıkımını artırdığı bilinmektedir (135).

Mandel ve ark. (32), 50 g/m^2 üzerinde metotreksat ve 9 gr/m^2 üzerinde kortikosteroid alan hastaların BMD değerlerinin düşük kalabileceğini ve bu hastaların BMD düşüklüğü açısından takip edilmeleri gerektiğini belirtmişlerdir. Arikoski ve ark. (29) yüksek dozda ($15-32 \text{ g/m}^2$) metotreksat tedavisi almış hastalarda BMD değerlerinin, diğer hastalara oranla belirgin olarak düşük saptanmışlardır. Kaste ve ark. (31), yüksek dozda antimetabolit tedavisi almış hastalarda BMD değerlerinin, diğer hastalara oranla daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Jang ve ark. (111) yayınladıkları derlemede kortikosteroidler ve metotreksatın BMD'de azalma riskini artırdığını belirtilmişlerdir.

Van der Sluis ve ark. (76) çalışmalarında, deksametazonun ağırlıkta olduğu kemoterapi protokolü ile tedavi edilen 61 ALL'li çocuk hastayı tanı anından, tedavi bitiminin 1 yıl sonrasına kadar takip etmişlerdir. Hastalarda tedavi esnasında BMD'de azalma olduğunu ve kemik yıkım ve yapım belirteçlerinde artış olduğunu göstermişlerdir. Kırık riskinde 6 kat artış olduğunu da saptamışlardır. Fuleihan ve ark. (112) çalışmalarında kümülatif metotreksat ve kümülatif steroid dozları ile subtotal BMD, BMC, ve kalça BMD değerleri arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir.

Bunun yanında bazı çalışmalarda kemoterapinin BMD üzerine etkisinin olmadığı da belirtilmiştir. Halton ve ark. (77) 40 ALL'li çocukta görülen osteopeni ve beklenmedik kırıklara, uygulanan tedaviden ziyade hastalığın kendisinin neden olduğunu söylemişlerdir. Kohler ve ark. (114) çalışmalarında trabeküler kemik BMD değeri ile kümülatif kortikosteroid ve metotreksat dozları arasında bir bağlantı gösterememişlerdir.

Çalışmamızda bu çalışmalara benzer şekilde, uygulanan steroid dozu ile BMD ve z skoru değerleri arasında herhangi bir korelasyon olmadığı gibi ($r=-0.005$, $p=0.98$) ($r=-0.14$, $p=0.42$), uygulanan metotreksat dozu ile de korelasyon saptanmadı ($r=-0.096$, $p=0.59$) ($r=-0.123$, $p=0.49$).

Çalışmamızda farklı kemoterapi protokolleri arasında BMD değerleri açısından farklılık olup olmadığını da araştırdık. Tillmann ve ark. (96), UKALL XI protokolü ile tedavi edilmiş ve remisyonda olan 28 hasta ile yaptığı çalışmada, hastaların BMD değerleri kontrol grubu ile karşılaştırmış ve sonuç olarak tüm vücut ve lomber bölge BMD değerlerinde anlamlı bir farklılık olmadığı göstermişlerdir. Ancak ortalama lomber BMD volümü ALL hastalarında daha düşük bulunmuştur. Brennan ve ark. (97) çalışmasında da yine UKALL XI protokolüne göre tedavi edilmiş ve remisyonda olan 33 hasta, ortalama 5 yıl takip edilmiş ve 187 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubuna göre tüm vücut BMC ve BMD değerlerinde farklılık olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda hastalarımızın %87,2'si ALL BFM 2000 protokolü ile tedavi edilmişti. Geriye kalan olgulara ise COG protokollerine uygun olarak tedavi uygulanmıştı. Bu iki tedavi protokolü arasında BMD ve z skoru açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.93$, $p=0.31$).

Hipogonadizm, BMD düşüklüğüne sebep olacak diğer nedenlerden biridir. Özellikle yüksek dozda alkile edici ajanlara maruz kalan veya gonadlarına RT uygulanan hastalarda gonadal disfonksiyon görülebilmektedir (102).

Sklar C. (140) ve Meacham L. (141) çalışmalarında overlerine RT uygulanmış hastalarda, prepubertal kızlarda 10 Gy ve üzerinde, pubertal olgulara ise 5 Gy ve üzerinde radyasyon uygulanmasının overyen disfonksiyon ve prematür menopoz ile ilişkili olabileceğini söylemişlerdir. Erkeklerde ise düşük dozlardaki (1-6 Gy) radyasyonun bile testislerde germ hücre yetmezliğine neden olabileceği ve daha yüksek dozlarda (≥ 20 Gy) leydig hücre disfonksiyonu yapacağı belirtilmiştir. Gonadal disfonksiyonu nedeniyle ortaya çıkabilecek olan östrojenik veya androjenik hormon düşüklüğü, kemik mineral yoğunluğunda düşüklük ile sonuçlanabilir (102). Östrojen, zirve kemik kitlesine ulaşmakta önemli bir rol oynamaktadır. Kemik yıkımını önlediği gibi kemik gelişimi için gerekli olan büyüme faktörlerinin uyarılmasını da sağlar. Androjenler ise periostal oluşum ve kemik dayanıklılığını sağlamada önemli rol oynamaktadır (138, 139).

Gurney ve ark. (108) çalışmasında, 429 kız olgudan ovaryan yetmezliği olan 47 olgu (%11) bulunduğu belirtilmiştir. Bu olguların da sadece 2'sinde (%4,3) z skorunun ≤ -2 olduğu, 11'inin (%23,4) z skorunun -2 'den küçük ve -1 'den büyük olduğu ve 34'ünün de (%72,3) z skorunun -1 'in üstünde olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada, z skoru ile gonadal yetmezlik arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.24$). Erkek olgulara bakıldığında 416 hastanın 102'sinde (%24,6) testosteron eksikliği olduğu ve bu olguların 11'inde (%10,8) de z skorunun ≤ -2 olduğu, 25'inde (%24,5) z skorunun -2 ile -1 arasında olduğu ve 66'sında (%64,7) z skorunun -1 'in üstünde olduğu belirtilmiştir. Burada da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.18$). Hoorweg ve ark. (92) yaptıkları çalışmada hasta grubunun FSH, LH ve E2 değerlerinin, normal yetişkinler ile aynı değerlerde olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda hipogonadizmi olan olgumuz yoktu. Hasta ve kontrol grubu arasında puberte evrelemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.54$). Gruplar arasında Hoorweg'in çalışmasına benzer şekilde, FSH, LH, E2 ve testosteron değerleri açısından farklılık yoktu. Olgular yaşlarına uygun tanner evrelerine sahiptiler ve tanner evrelemesi ile BMD arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0.83$ $p=0.00$). Tanner evresi ile z skoru arasında ise korelasyon saptanmadı ($r=0.006$ $p=0.97$).

Demografik özelliklere bakıldığında hasta grubundaki olgularda kırık öyküsünün daha sık görüldüğü saptandı ($p=0.039$). Hasta ve kontrol grupları arasında z skoru ve BMD değerleri açısından farklılık bulunmasa da hasta grubunda kırık öyküsünün fazla olması, kırık oluşma riskinin tek başına BMD ve z skoru değerleri ile değerlendirilmesinin doğru olmadığını düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda bakılan z skoru ve BMD değerleri ALL tedavisi uygulandıktan ortalama 6 yıl sonra ölçülen değerlerdir. Oysaki hasta grubundaki kırık öyküleri genellikle tedavi sonrasında erken dönemde gerçekleşmiş olan kırıklardır. Bu sebeple iki durum arasında korelasyon araştırması yapmak doğru olmayabilir.

Farklı risk gruplarındaki hastaların farklı tedavi protokolleri almaları nedeniyle BMD değerlerinde farklılık olabileceği düşünülmesine rağmen bazı çalışmalarda risk grupları arasında farklılık olmadığı belirtilmiştir. Arikoski ve ark. (29) çalışmalarında standart, orta ve yüksek risk grubu olarak ayrılmış olan hastalar arasında BMD açısından farklılık saptamamışlardır. Muszynska-Roslan ve ark. (103) çalışmasında yapılan regresyon analizlerinde risk grupları ile lomber ve tüm vücut BMD değerleri arasında anlamlı bir ilişki gösterememişlerdir. Literatüre benzer şekilde, çalışmamızda da farklı risk grupları arasında BMD değerleri açısından farklılık saptanmamıştır ($p=0.22$).

Kemik Metabolizma Belirteçleri:

Kemik metabolizmasını değerlendirmek amacıyla sıklıkla kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz ve D vitamini kullanılsa da spesifik kemik metabolizma belirteçlerinden serum osteokalsin, CTX, s-RANKL, osteoprotegerin ve idrar NTX değerleri de kemik yapım ve yıkımını belirlemede kullanılabilir. Literatürde ALL tedavisi almış hastalarda kemik metabolizmasını belirlemek amacıyla kemik metabolizma belirteçlerinin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların bir kısmı tanı anında, tedavi sırasında ya da tedavi bitiminden kısa süre sonra yapılmış (126, 142-144), bir kısmı da uzun süredir tam remisyonda olan hastalar ile yapılmış çalışmalardır (92, 98, 109).

Hoorweg ve ark. (92), uzun süredir remisyonda olan hastalarda yaptıkları çalışmalarında, hastalar ve sağlıklı gönüllülerin serum CTX ve idrar ca/kreat oranlarını karşılaştırmış ve fark olmadığını saptamışlardır. Crofton ve ark. (126), tedavi süresince kemik metabolizmasını kollajen metabolizma belirteçleri ile değerlendirmişlerdir. Tanı esnasında normal düzeyde olan CTX'in tedavi sonrasında arttığını saptamışlardır. Çalışmamızda

Hoorweg ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde CTX ve idrar Ca/kreatinin oranları kontrol grubu ile farklılık göstermiyordu. Sorva ve ark. (143) yeni tanı almış ALL'li hastalarda tedavi öncesinde, tedavi sırasında ve sonrasında serum CTX ve NTX seviyelerine bakmışlardır. İndüksiyon tedavisi sonunda serum CTX değerlerinde artış, NTX seviyelerinde ise azalma olduğunu, ancak 12 haftanın sonunda hem yıkım hem yapım belirteçlerinin normal seviyelere döndüğünü belirtmişlerdir. Çalışmamızda serum CTX, idrar NTX ve osteokalsinin yanı sıra osteoprotegerin ve s-RANKL değerlerine de baktık ve kemik metabolizma belirteçlerinin tümünün kontrol grubu ile benzer olduğunu saptadık. Bu durumun sebebi Sorva ve arkadaşlarının belirttiği gibi tedavi sonrası dönemde kemik metabolizma belirteçlerinin normal sınırlara dönmesi olabilir.

Literatürde bu bulguların tersini savunan çalışmalar da mevcuttur. Arikoski ve ark. (142), yaptıkları çalışmada, kemoterapisi tamamlanmış ALL'li çocuklarda, erken dönemde kollajen yıkımının göstergesi olan CTX değerlerini referans değerlere oranla belirgin şekilde yüksek bulmuşlardır ($p < 0.0001$). Kemik yapımının göstergesi olan osteokalsin değeri ise değişmemiştir. Tragiannidis ve ark. (142) çalışmalarında, tanı, tedavi sırası ve sonrasında 1 ve 2 yıllık dönemde hem kemik metabolizma belirteçlerine hem de BMD değerlerine bakmışlardır. Hastalarda tedavi süresince kemik yapım belirteci olan NTX ve osteokalsinin yanısıra BMD değerlerinde de azalma olduğunu saptamışlardır. Tedavi sonrasında NTX ve osteokalsin değerlerinde hafifçe artış saptandığını ve ilk 2 sene boyunca bu değerlerin yüksek seyrettiğini belirtmişlerdir. Tanı anında normal olan CTX değerlerinin ise tedavi sırasında arttığını ve bu yüksekliğin tedavi sonrasındaki ilk bir yılda da devam ettiğini saptamışlardır. Tragiannidis'in çalışmasında sonuç olarak yazarlar yoğun kemoterapinin ve lösemnin kendisinin kemik metabolizmasını baskıladığını, ancak tedavi sonrası dönemde bu etkilerin düzeldiğini düşündüklerini belirtmişlerdir. Sorva ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde, bu çalışmada da kemik metabolizma belirteçlerinin normale döndüğü belirtilmekle birlikte, sürenin daha uzun olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda tedavisi biteli ortalama 6 yıl olan hastaları değerlendirdiğimiz için, hasta ve kontrol grupları arasında herhangi bir kemik metabolizma belirtecinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamış olabiliriz ($p_{OPG}=0.059$, $p_{sRANKL}=0.53$, $p_{CTX}=0.43$, $p_{NTX}=0.57$, $p_{osteokalsin}=0.9$). Bu da bize uzun süredir remisyonda olan hastalarda kemik metabolizmasının normale döndüğünü düşündürmekle birlikte, olgu sayımız nispeten az olduğu için de anlamlı farklılık saptamamış olabiliriz.

Kemik metabolizmasının sık kullanılan belirteçlerine baktığımızda, Jahnukainen ve ark. (146) çalışmasında hasta ve kontrol grupları arasında osteokalsin seviyeleri açısından fark olmadığını göstermişlerdir. Literatürde, Ca, P ve ALP seviyelerini değerlendiren çalışmalarda bu değerlerin normal sınırlarda olduğunu saptamıştır (92,115). Arikoski ve ark. (142) ise hastaların serum 25-OH D vit ve 1,25- Dvit değerleri ile kalsiyum seviyelerinde azalma olduğunu gözlemlemişlerdir.

Çalışmamızda hasta grubunda Ca seviyeleri normal sınırlarda olmasına rağmen kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.015$). Bu durumun hasta grubundaki bireylerin kalsiyum tedavisi alması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Serum P ve ALP seviyeleri ise kontrol grubu ile aynı düzeydeydi ve anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). Ayrıca hastaların 25 OH D vit düzeyleri de kontrol grubu ile farklılık göstermiyordu. Çalışmamızda 1-25 OH D vitamini bakmadığımız için bu parametreyi değerlendirilemedik.

Bunun yanında Watsky ve ark. (109) tedavileri biteli 5 olan hastalarda Tanner evresinin serum ALP, osteokalsin ve NTX/kreatinin oranı ile ters orantılı olduğunu, ayrıca erkek cinsiyetteki hastaların ALP ve osteokalsin seviyelerinin kız cinsiyete oranla anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Tanner evrelemesi açısından çalışmamıza bakıldığında, bu çalışmaya benzer şekilde serum Ca, P, ALP, osteokalsin seviyeleri ile arasında negatif, CTX düzeyleri ile pozitif korelasyon mevcuttu. Serum NTX değeri ile tanner evresi arasında ise anlamlı bir bağlantı saptanmadı ($r=0.19$ $p=0.12$). Çalışmamızda özellikle kız cinsiyetteki hastalar sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırıldığında NTX ve s-RANKL değerlerinin hasta grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Erkek cinsiyette ise iki grup arasında farklılık yoktu. Osteoprotegerin değeri hasta grubundaki kızlarda erkeklere oranla anlamlı olarak yüksekti. Osteokalsin ve ALP açısından değerlendirildiğinde ise kızlar ve erkekler arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.44$).

Watsky ve ark. (109), ayrıca VKİ değerinin osteokalsin ve NTX/kreatinin oranı ile ters orantılı olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda VKİ'ne bakıldığında, bu çalışmaya benzer şekilde VKİ, serum osteokalsin değeri ile ters, NTX ile doğru orantılıydı. Serum osteokalsin değeri ile vücut ağırlığı arasında ters orantı olduğu saptadık.

Crofton ve ark. (126), özellikle glukokortikoid tedavisi sonrasında CTX'in azaldığını; ancak ilk güçlendirme tedavisi sırasında, sadece intratekal metotreksat alanlarla, intratekal ve İV yüksek doz metotreksatı beraber alanları karşılaştırdıklarında, kombine tedavi alanların CTX değerlerinin daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda hasta grubu tedavisi bitmiş hastalardan oluştuğu için, glukokortikoidlerin ve metotreksatın akut etkilerini değerlendiremedik. Ancak farklı tedavi protokolleri uygulanmış hastaları karşılaştırdığımızda kemik metabolizma belirteçleri arasında farklılık saptamadık. Bu durum, akut dönemde glukokortikoid ve metotreksatın, kemik metabolizması üzerine etkileri olsa bile, uzun dönemde kemik metabolizma belirteçlerinin normal seviyelere döndüğünü düşündürmektedir. Ayrıca farklı tedavi protokolleri arasında fark olmaması da kemoterapötik dozlarının yüksek olmasının, uzun dönemde kemik metabolizması açısından öneminin azaldığını düşündürmektedir.

Jarfelt ve ark. (98), remisyon süresi 10 yıla yakın olan hastalarda iskelet ALP, osteokalsin, ve serum CTX seviyelerini değerlendirmişlerdir. Çalışmada RT almış ve almamış hastalar birbirleri ile karşılaştırılmış ve iki grup arasında fark saptanmamıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde RT alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında Ca, P ve ALP ayrıca osteokalsin ve CTX değerleri açısından farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer parametre leptindi. Obezite geninin protein ürünü olan leptinin asıl görevi, besin alımını ve vücut ağırlığını düzenlemek olsa da kemik metabolizması üzerine etkileri de tanımlanmıştır. Yaris ve ark. (115), çalışmalarında ALL ve Non-Hodgkin lenfoma tedavisi almış bireyler ile kontrol grubunu karşılaştırdıklarında, serum leptin seviyelerinin hasta grubunda anlamlı olarak düşük olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca hastaların leptin seviyelerinin yaş, VKİ ve tanner evresi ile doğru orantılı olarak arttığını da belirtmişlerdir. Jahnukainen ve ark. (146) çalışmasında ise ALL tedavisi almış 49 hastayı, tedavileri bittikten uzun süre sonra, sağlıklı yaşlıları ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada hasta grubunda aradan uzun bir süre geçmiş olmasına rağmen leptin seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda Yâris'in çalışmasının tersine hasta grubundaki olguların leptin seviyeleri, kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksekti ($p=0.011$), ayrıca tanner evresi ile leptin düzeyleri arasında korelasyon yoktu ($r=0.28$, $p=0.08$). Tonozeros ve ark. (145), tedavisi bitmiş ALL hastalarında kızlarda ve RT alanlarda leptin seviyelerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda ise cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.29$). Bir başka çalışmada ise Janiszewski ve ark.

(147), KRT alan ALL hastalarında, almayanlara oranla leptin seviyelerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Yine bu çalışmada, kızlarda erkeklere oranla leptin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Radyoterapi açısından bakıldığında çalışmamızda leptin değerlerinde KRT alanlar ve almayanlar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.89$). Çalışmamızda leptin ile en çok korelasyon gösteren parametreler, kilo, kilo SDS, VKİ, VKİ SDS ve boy SDS değerleriydi.

Yine Yaris ve ark. (115) çalışmasında basit korelasyon analizlerinde kemik mineral yoğunluğu ile leptin arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ise leptin değerleri ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı korelasyon veya regresyon saptanmadı.

Kemik metabolizma belirteçleri içerisinde ALL hastalarında en az çalışılmış olan OPG-RANKL-RANK sistemidir. Kemik metabolizması açısından etkileri çok iyi bilinmesine rağmen literatürde tedavisi biten ALL hastalarındaki düzeyleri hakkında çalışmaya rastlanamamıştır. Çalışmamız bu parametreleri değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda osteoprotegerin değeri kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı farklılık göstermiyordu. Ancak cinsiyetler açısından bakıldığında özellikle hasta grubunda kızlarda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik mevcuttu ($p=0.04$). Yine s-RANKL açısından bakıldığında hasta ve kontrol grupları arasında fark olmamasına rağmen, bu iki gruptaki sadece kız olgular karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı yükseklik olduğu görüldü ($p=0.033$).

Risk grupları açısından bakılan analizlerde, s-RANKL değerinin SRG ve MRG karşılaştırmasında, MRG lehine yüksek saptanmasına rağmen, kontrol grubu ile risk gruplarının karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı. Radyoterapi açısından ise ne osteoprotegerin ne de s-RANKL açısından farklılık saptanmadı. Bu bulgular bize cinsiyetler arasında farklılıklar olsa bile, tedavi sonrası dönemde OPG-RANKL-RANK sisteminin normal çalışma düzenine döndüğünü düşündürmektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Literatürde ALL hastalarının BMD düşüklüğü ve kırık açısından riskli oldukları belirtilse bile bunun tersini söyleyen çalışmalar da mevcuttur.
2. Çalışmada osteoporoz tanısını karşılayan hasta oranı literatürle uyumlu olarak %5,12 saptandı.
3. Çalışmamızda ALL tedavisi almış hastaların BMD ve z skoru değerlerini kontrol grubu ile benzer bulduk.
4. Çalışmada hasta grubunda tedaviden sonra ortalama 6 yıl geçmiş olan hastalar alınmıştı. Tedaviden sonra geçen süre ile BMD arasında pozitif korelasyon saptandı. Tedaviden sonra hastalarda ortalama 6 yılda kemik yoğunluklarının sağlıklı yaşlıları ile benzer duruma gelebileceği düşünüldü.
5. Çalışmaya alınan hasta sayısı nispeten az olduğu için BMD ve z skoru değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamış olabilir. Daha çok sayıda hasta ile çalışma yapılması anlamlı sonuçlar sağlayabilir.
6. Çocuk hastalarda osteoporoz ve kırık riskini belirlemek amacıyla sıklıkla DEXA yöntemi kullanılmaktadır.
7. Kemik metabolizmasını ve osteoporoz riskini belirlemek amacıyla kullanılabilen, osteoprotegerin, NTX, CTX ve s-RANKL'ın ALL'li çocuk hastalarda değerlendirildiği çalışma sayısı azdır.
8. Çalışmamızda bu belirteçlerin hasta ve kontrol grupları arasında farklılık göstermediğini saptadık.
9. Çocuklarda farklı hasta grupları ve farklı yaş gruplarında, kemik metabolizma belirteçleri (osteoprotegerin, NTX, CTX ve s-RANKL) açısından çalışmalar yapılmalıdır.
10. Çalışmada kullanılan kemik metabolizması belirteçlerinin iki grupta benzer olması nedeniyle osteoporoz ve kırık riskini öngörmek açısından DEXA yönteminin kullanımına devam edilmesi faydalı olabilir.
11. Leptin kemik metabolizması üzerinde etki gösterebilen bir hormondur. Çalışmada leptin düzeyi hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu.
12. Hasta grubunun VKİ değerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık.

13. Leptinin vücut yağ metabolizması ve vücut ağırlığı ile ilişkisi bilinmektedir. Çalışmamızda da leptin ile VKİ pozitif korelasyon göstermekteydi.
14. Çalışmada BMD ve VKİ arasında ayrıca z skoru ile kilo SDS arasında pozitif korelasyon saptandı.
15. Hasta grubunda egzersiz yapma oranı daha fazlaydı ancak egzersiz yapma ile BMD ve z skorunun bağlantısı yoktu.
16. Literatüre RT'nin kemik yoğunluğunda azalmaya neden olabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda ise RT alan ve almayan hastalar arasında BMD ve z skoru açısından farklılık saptanmadı. Bu durum 24 Gy ve üzerinde RT alan hasta olmamasından kaynaklanmış olabilir.
17. Tanı yaşı ile BMD arasında da pozitif korelasyon saptandı. Hastalar tanı konulduğunda ne kadar büyükse BMD değerleri de o kadar yüksekti.
18. Çalışmada BMD ve z skoru açısından cinsiyetler arasında fark saptanmadı.
19. Literatürde KT'nin kemik yoğunluğunda azalmaya sebep olabileceği belirtilse de, bunu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur.
20. Çalışmamızda uygulanan steroid ve metotreksat dozu ile kemik mineral yoğunluğu belirteçleri arasında bağlantı saptanamadı.
21. Çalışmada farklı tedavi protokolleri uygulanmış hastalar araştırıldı. Tedavi protokolleri arasında BMD ve z skoru açısından farklılık saptanmadı.
22. Risk grupları açısından farklılık saptanmadı.
23. Hasta ve kontrol gruplarının kemik mineral yoğunlukları arasında farklılık olmamasına rağmen hasta grubunda kırık hikayesi daha fazlaydı. Kırık riskini belirlemek açısından kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yeterli olmayabilir.
24. Çocukluk çağı ALL hastalarında özellikle erken dönemde kırık riski yüksek olsa bile zamanla kemik metabolizması düzelerek yaşlıları ile benzer kemik mineral yoğunluğuna ulaşabilirler. Ancak hastalar bu zaman zarfında uygun yöntemlerle osteoporoz ve kırık riski açısından takip edilmelidir.

7. KAYNAKÇA

1. Gaynon PS, Zomorodian TJ, Pinkel D. History of leukemia: historical perspectives. In: Pui CH (ed). Childhood Leukemias. Cambridge Medicine, UK, 3th ed.;2012,pp:1-21.
2. Spector LG, Charbonneau B, Robison LL. Epidemiology and etiology. In: Pui CH (ed). Childhood Leukemias. Cambridge Medicine, UK, 3th ed.;2012,pp:4-72.
3. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pui CH (ed). Childhood Leukemias. Cambridge Medicine, UK, 3th ed.;2012,pp:332-367.
4. Ritchey AK, Bleyer A, Turbergen DG. In: Kliegman RM, Stanton BF, St.Geme III JW, Behrman RE, Schor NF (ed). Nelson Pediatri Türkçe. Çeviren: Doç. Dr. Teoman Akçay. WB Saunders, USA. 1.baskı.;2015:1732-1737.
5. Gutierrez A, Silverman LB. In: Orkin SH, Fisher DE, Giruburg D, Look AT, Lux SE, Northon DG (ed). Acute lymphoblastic leukemia. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of infancy and Childhood. Elsevier Saunders. 8th ed.;2015, pp:1527-1551.
6. Carroll WL, Bhatla T. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Lanzkowsky P (ed). Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Elsevier academic press, London, UK. 6th ed.;2016, pp:367-390.
7. Taylor GM, Dearden S, Ravetto P. Genetic susceptibility to childhood common acute lymphoblastic leukaemia is associated with polymorphic peptide-binding pocket profiles in HLADPB1*0201. Hum Mol Genet 2002;11:1585–1597.
8. Benneth JM, Catovsky D, Daniel MT. Proposals for the classification of the acute leukemias. Br J Haematol 1976;33:451-458.
9. Margolin JF, Steubeck CP, Poplack DG, Robin KR. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA ,Poplack DG (ed.) Principles and practice of pediatric oncology. Lipincott Wolters Kluwer, Philadelphia. 7th ed.;2016, pp:1016-1114.
10. Soycan YL. Akut lenfoblastik lösemi: tanı, klinik. Aydoğan G, İrken G, Öztürk G, Yeşilipek MA , Çetin M, Anak SS (ed). Pediatrik hematoloji'de. İstanbul Medikal Yayıncılık. 1. baskı.;2011:595-640.

11. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:655-674.
12. Harrison CJ. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2009;144:147–156.
13. Smith OP, Han IM. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP (ed). *Pediatric hematology*. Massachusetts: Blackwell Publishing. 3th ed.;2006, pp:450-482.
14. Akçay A, Ağaoğlu L. Akut lenfoblastik lösemi: tedavi. Aydoğan G, İrken G, Öztürk G, Yeşilipek MA, Çetin M, Anak SS (ed). *Pediatric hematoloji'de*. İstanbul: Medikal Yayıncılık. 1.baskı.;2011:611-622.
15. Soycan LY. TR ALL-BFM 2000. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi* 2007;1:63-70.
16. Celkan T, Kutluk T. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi. *Klinik gelişim* 2007;20:5-26.
17. Rubnitz JE, Pui CH. Childhood acute lymphoblastic leukemia. *The Oncologist* 1997;2:374-380.
18. Clarke M, Gaynon P, Hann I. CNS-directed therapy for childhood acutelymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43randomized trials. *J Clin Oncol* 2003;21:1798-1809.
19. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008;111:4477-4489.
20. Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C, De Lorenzo P, Klingebiel T, Peters C. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet* 2005;366:635–642.
21. Ertem M. Kök hücre nakli endikasyonları. Aydoğan G, İrken G, Öztürk G, Yeşilipek MA, Çetin M, Anak SS (ed). *Pediatric hematoloji'de*. İstanbul: Medikal Yayıncılık. 1.baskı.;2011:819-827.

22. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013;381:1943-1955.
23. Bhatia S, Blatt J, Meadows M. Late effects of childhood cancer and its treatment. In: Pizzo PA, Poplack DG (ed). *Principles and practice of pediatric oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 5th ed., 2006; pp:1490-1514.
24. Butler RW, Mulhern RK. Neurocognitive interventions for children and adolescents surviving cancer. *J Pediatr Psychol* 2005;30:65-78.
25. Poyrazoğlu Ş, Baş F, Darendeliler E, Darendeliler F. Çocukluk çağı kanser tedavisinin endokrin geç yan etkileri. *Türk Onkoloji Dergisi* 2010;25:37-46.
26. Birkebaek NH, Clausen N. Height and weight pattern up to 20 years after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Dis Child* 1998;79:161-164.
27. Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y. Timing of menarche among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:854–858.
28. Halton JM, Atkinson SA, Fraher L. Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res* 1996;11:1774–1783.
29. Arikoski P, Komulainen J, Voutilainen R. Reduced bone mineral density in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20:234–240.
30. Barr RD, Halton J, Willan A. Impact of age and cranial irradiation on radiographic skeletal pathology in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1998;30:347–350.
31. Kaste SC, Jones-Wallace D, Rose SR. Bone mineral decrements in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: frequency of occurrence and risk factors for their development. *Leukemia* 2001;15:728–734.
32. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2004;22:1215–1221.

33. Strauss AJ, Su JT, Dalton VM. Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:3066–3072.
34. Gilsanz V, Carlson ME, Roe TF, Ortega JA. Osteoporosis after cranial irradiation for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1990;117:238–244.
35. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR. Bone biology I: Structure, blood supply, cells, matrix and mineralization. *Instr Course Lect* 1996;45:371-386.
36. Mackiewicz Z, Niklińska WE, Kowalewska J, Chyczewski L. Bone as a source of organism vitality and regeneration. *Folia Histochem Cytobiol* 2011;49:558-569.
37. Holm IA. Disorders of bone metabolism. In: Brook C, Clayton P, Brown B (ed). *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. Blackwell publishing, Massachusetts. 5th ed.;2005,pp:280-292.
38. Pescovitz OH. Bone and mineral metabolism. In: Pescovitz OH, Eugster EA (ed). *Pediatric Endocrinology: Mechanisms, manifestations and management*. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. 1st ed.;2004, pp:615-629.
39. Darcan S. Çocukluk çağında osteoporoz. *Güncel Çocuk Sağlığı* 2008;1:179-191.
40. Kruse K. Endocrine control of Ca and bone metabolism. In: Brook CD (ed). *Clinical Pediatric Endocrinology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford. 2nd ed.;1989, pp:487-505.
41. Goltzman D. Studies on the mechanism of the skeletal anabolic action of endogenous and exogenous parathyroid hormone. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:218-224.
42. Auerbach GD, Marx SJ, Spiegel AM. Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols. In: *Williams Textbook of Endocrinology*. Elsevier Saunders. 12th ed.;2011, pp:1379-1467.
43. Sepici V. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri. Kutsal YG (ed). *Osteoporoz*. Güneş Kitabevi, Ankara. 1998:104-118.
44. Bonnick JL, Schulman L. Monitoring osteoporosis therapy: Bone mineral density, bone turnover markers or both? *Am J Med* 2006;119:25-31.
45. Szulc P, Seeman E, Delmas PD. Biochemical measurement of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporos Int* 2000;11:281-294.

46. Price CP, Thompson PW. The role of biochemical tests in the screening and monitoring of osteoporosis. *Ann Clin Biochem* 1995;32:244-260.
47. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:303-323.
48. Kanis JA. Osteoporosis and its consequences. Kanis JA (ed). *Osteoporosis*. Blackwell Healthcare Communications Ltd. London. 1st ed.;1997, pp:1-21.
49. Kruse K, Kracht U. Evaluation of serum osteocalcin as an index of altered bone metabolism. *Eur J Pediatr* 1986;145:27-33.
50. Delmas PD. Markers of bone formation and resorption. Favus MJ (ed) *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Lippincott – Raven, Philadelphia-New York. 1993, pp:108-112.
51. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther* 2007;9:S1.
52. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-319.
53. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes & Development* 1998;12:1260-1268.
54. Mizuno A, Amizuka N, Irie K, Murakami A, Fujise N, Kanno T, Sato Y, Nakagawa N, Yasuda H, Mochizuki S, Gomibuchi T, Yano K, Shima N, Washida N, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Ozawa H. Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:610-615.
55. Khosla S. The OPG/RANKL/RANK System. *Endocrinology* 2001;142:5050-5055.
56. Kostenuik P, Shalhoub V. Osteoprotegerin: a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption. *Curr Pharm Des* 2001;7:613-635.
57. Haddy BT, Mosher RB, Reaman GH. Osteoporosis in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *The Oncologist* 2001;6:278-285.

58. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997;390:175–179.
59. Li J, Sarosi I, Yan XQ, Morony S, Capparelli C, Tan HL, McCabe S, Elliott R, Scully S, Van G, Kaufman S, Juan SC, Sun Y, Tarpley J, Martin L, Christensen K, McCabe J, Kostenuik P, Hsu H, Fletcher F, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:1566-1571.
60. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone* 2007;41:486-495.
61. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group, WHO Technical Report Series 843. Geneva: WHO, 1994.
62. Rauch F, Platkin H, DiMeglio L, Engelbert RH, Henderson RC, Munn S, Wenkert D, Zeitler P. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: The ISCD 2007 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2008;11:22-28.
63. Ma Nina S, Gordon CM. Pediatric Osteoporosis: Where are we now? *J Pediatr* 2012;161:983-990
64. Shaw NJ. Osteoporosis in pediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2007;92:169-175
65. Kalkwarf HJ, Zemel BS, Gilsonz V, Loppe JM, Harlick M, Oberfield S. The bone mineral density in childhood study: Bone mineral content and density according to age, sex and race. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2087-2099.
66. Kocaoğlu S, Ceceli E, Yorgancıoğlu ZR. Osteoporoz tanısında kemik mineral yoğunluğu ölçümü. *Osteoporoz Dünyasından* 2003;9:137-140.
67. Bogunovic L, Doyle S, Vogiatzi GM. Measurement of bone density in the pediatric population. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:77-82.
68. Leonard MB, Shults J, Elliot DM, Stolling VA, Zemel BS. Interpretation of whole body dual energy X-ray absorptiometry measures in children: Comparison with peripheral quantitative computed tomography. *Bone* 2004;34:1044-1052.
69. Bachrach LK, Sills IN. Bone densitometry in children and adolescent. *American Academy of Pediatrics* 2011;127:189-194.

70. Bachrach LK. Osteoporosis and Measurement of Bone Mass in Children and Adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:521-535.
71. Njeh CF, Boivin CM, Langton CM. The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: a review. *Osteoporos Int* 1997;7:7-22.
72. Aġaoġlu L. Neoplastik hastalıklar. Neyzi O, Ertuġrul T (ed). *Pediatric Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye. 4.Baskı. 2010:1359-1363.*
73. Campana D, Pui CH. Detection of minimal residual disease in acute leukemia: Methodological advances and clinical significance. *Blood*. 1995;85:1416-1434.
74. Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, J. van der Sluijs-Gelling A, Gaipa G, Bartels M, Sobral da Costa E, Kotrová M, Novakova M, Sonneveld E, Buracchi C, Bonaccorso P, Oliveira E, J G. te Marvelde J, Szczepanski T, Lhermitte L, Hrusak O, Lecrevisse Q, Grigore G E, Froňková E, Trka J, Brüggemann M, A, J. M. van Dongen J, H. J. van der Velden V. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017;129:347-357.
75. Rohani F, Rafsanjani KA, Bahoush G, Sabzehparvar M, Ahmadi M. Bone Mineral Density in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18:535-540.
76. Van der Sluis IM, Van der Heuvel-Eibrink MM, Hahlen K, Krenning EP, De muinck Keizer-Schrama SM. Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 2002;141:204-210.
77. Halton JM, Atkinson JA, Fraher L, Webber CE, Cockshott WP, Tam C, Barr RD. Mineral homeostasis and bone mass at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1998;126:557-564.
78. Van der Sluis IM, Van der Heuvel-Eibrink MM, Hahlen 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;35:415-420.
79. Henderson RC, Madsen CD, Davis C, Gold SH. Bone density in survivors of childhood malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:367-371.
80. Henderson RC, Madsen CD, Davis C, Gold SH. Longitudinal evaluation of bone mineral density in children receiving chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20:322-326.

81. Arikoski P, Koulainen J, Riikonen P, Parviainen M, Jurvelin JS, Voutilainen R, Kröger H. Impaired development of Bone Mineral Density During Chemotherapy: A prospective Analysis of 46 children newly diagnosed with cancer. *J Bone Miner Res* 1999;14:2002-2009.
82. Boot AM, Vander Heuvel-Eibrink MM, Hahlen K, Krenning EP, De Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Cancer* 1999;35:1693-1697.
83. Marinovic D, Dogeret S, Lescoeur B, Alberti C, Noel M, Czernichow P, Sebag G, Vilmer E, Leger J. Improvement in Bone Mineral Density and Body Composition in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A 1 year prospective study. *Pediatrics* 2005;116:102-107.
84. 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;23:11-18.
85. Kelly KM, Thornton JC, Hughes D, Osunkwo I, Weiner M, Wang J, Horlick M. Total Body Bone Measurements: A cross-sectional Study in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia During and Following Completion of Therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:33-38.
86. Kaushik A, Bansal D, Khandelwal N, Trehan A, Marwaha RK. Changes in Bone Mineral density During Therapy in childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian Pediatrics*. 2009;46:245-248.
87. Gunes AM, Can E, Sağlam H, İlçöl YO, Baytan B. Assessment of bone mineral density and risk factors in children completing treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:102-107.
88. Benmiloud S, Steffens M, Beauloye V, De Wandeleer A, Devogelaer JP, Brichard B, Vermylen C, Maiter D. Long term effect on bone mineral density of different therapeutic schemes for acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin Lymphoma During Childhood. *Horm Res Paediatr* 2010;74:241-250.
89. Hesselink PB, Hough SF, Nel ED, van Riet FA, Beneke T, Wessels G. Bone mineral density in long term survivors of childhood cancer. *Int J Cancer* 1998;11:44-47.

90. Nyson K, Holm K, Michaelsen KF, Hertz H, Müller J, Molgaard C. Bone mass after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Oncol* 1998;16:3752-3760/2001;19:2970-2971.
91. Brennan BMD, Rahim A, Adams JA, Eden OB, Shalet SM. Reduced bone mineral density in young adults following cure of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Br J Cancer* 1999;79:1859-1863
92. Hoorweg-Nijman JJ, Kardos G, Roos JC, van Dijk HJ, Netelenbos C, Popp-Snijders C, de Ridder CM, Delemarre-van de Waal HA. Bone mineral density and markers of bone turnover in young adult survivors of childhood lymphoblastic leukemia. *Clin Endocrinol* 1999;50:237-244.
93. Vassilopoulou-Sellin R, Brosnan P, Delpassand A, Zietz H, Klein MJ, Jaffe N. Osteopenia in young adult survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:272-278.
94. Kaste SC, Rai SN, Fleming K, Mc Cammon EA, Tylavsky FA, Danish RK, Rose SR, Sitter CD, Pui CH, Hudson MM. Changes in bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:77-87.
95. Athanassiadou F, Tragiannidis A, Rousso I, Katsos G, Sidi V, Papageorgiou T, Tsituridis I, Kolioukas D. Bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Turk J Pediatr* 2006;48:101-104.
96. Tillmann V, Darlington AS, Eiser C, Bishop NJ, Davies HA. Male sex and low physical activity are associated with reduced spine bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res* 2002;17:1073-1080.
97. Brennan BMD, Mughal Z, Roberts SA, Ward K, Shalet SM, Eden TOB, Will AM, Stevens RF, Adams JE. Bone mineral density in childhood survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia treated without cranial irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:689-694.
98. Jarfelt M, Fors H, Lannering B, Bjarnason R. Bone mineral density and bone turnover in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Endocrinol* 2006;154:303-309.
99. Kadan-Lottick N, Marshall JA, Baron AE, Krebs NF, Hambridge KM, Albano E. Normal bone mineral density after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia diagnosed between 191 and 1998. *J Pediatr* 2001;138:898-904.

100. Te Winkel ML, van Beek RD, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Uitterlinden AG, Hop WCJ, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Pharmacogenetic risk factors for altered bone mineral density and body composition in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2010;95:752-759.
101. Park HW, Tse S, Yang W, Kelly HW, Kaste SC, Pui CH, Relling MV, Tantisira KG. A genetic factor associated with low final bone mineral density in children after a long-term glucocorticoids treatment. *Pharmacogenomics Journal* 2017;17:180-185.
102. Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MH, Esiashvili N, Mattano LA, Meacham LR. Bone mineral Density Deficits in Survivors of Childhood Cancer: Long-term Follow-up Guidelines and Review of the Literature. *Pediatrics* 2008;121:705-713.
103. Roslan KM, Panasiuk A, Latoch E, Rybak MK, Konstantynowicz J. Little evidence of Low Bone Mass in Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *J Clin Densitom* 2012;15:108-115.
104. Reisi N, İravani P, Raeissi P, Kelishadi R. Vitamin D and Bone Mineral Status in the Long-term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Prev Med* 2015;6:87-92.
105. Wilson CL, Ness KK. Bone mineral density deficits and fractures in survivors of childhood cancer. *Current Osteoporosis Report* 2013;11:329-337.
106. Vitanza NA, Hogan LE, Zhang G, Parker RJ. The Progression of Bone mineral Density Abnormalities After Chemotherapy For Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2015;37:356-361.
107. Moab SM, Halton J. Bone morbidity in Childhood Leukemia: Epidemiology, Mechanisms, Diagnosis and Treatment. *Current Osteoporosis Report* 2014;12:300-312.
108. Gurney JG, Kaste SC, Liu W, Srivastava DK, Chemaitilly MD, Ness KK, Lanctot JQ, Ojha RP, Nottage KA, Wilson CL, Li Z, Robinson LL, Hudson MM. Bone mineral density among long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1270-1276.
109. Watsky MA, Carbone LD, An Q, Cheng C, Lovorn EA, Hudson MM, Pui CH, Kaste SC. Bone Turnover in Long-term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1451-1456.

110. Makitie O, Heikkinen R, Salo TS, Henriksson M, Viertomies PLR, Jahnukainen K. Long term skeletal consequences of childhood acute lymphoblastic leukemia in adult males: a cohort study. *Eur J Endocrinol* 2013;168:281-288.
111. Kang MJ, Lim JS. Bone Mineral Density Deficits in childhood cancer survivors: Pathophysiology, prevalence, screening and management. *Korean J Pediatr* 2013;56:60-67.
112. Fuleihan GEH, Muvakkit S, Arabi A, Danouk LEO, Ghalayini T, Chaiban J, Abboud M. Predictors of bone loss in childhood hematologic malignancies: a prospective study. *Osteoporos Int* 2012;23:665-674.
113. Moab SM, Brodsky J, Isaacoff EJ, Tsampalieros A, Ginsberg JP, Zemel B, Shults J, Leonard MB. Longitudinal Assessment of Bone Density and Structure in Childhood Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia without Cranial Radiation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3584-3592.
114. Kohler JA, Moon RJ, Sands R, Doherty LJ, Taylor PA, Cooper C, Dennison M, Davies JH. Selective reduction in trabecular volumetric bone mineral density during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Bone* 2012;51:765-770.
115. Yaris N, Sözen E, Erduran E, Ökten A, Örem A, Çakirbay H. Bone Mineral Metabolism and Its Relationship to Leptin levels in Survivors of Childhood Leukemia and Lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2009;22:489-498.
116. Lequin M H, van der Sluis I M, van Rijn RR, Hop W C J, van den Heuvel-Eibrink M M, MuinckKeizer-Schrama SMPF, van Kuijk C. Bone Mineral Assessment with Tibial Ultrasonometry and Dual-Energy X-ray Absorptiometry in Long-Term Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *J Clin Densitom* 2002;5:167-174.
117. Siviera Miachon AA, Lucia de Martino Lee M, Guerra-Junior G, Spinola-Castro AM. Are survivors of Childhood Lymphoblastic Leukemia at Risk for Low Bone Mass? *J Leuk* 2014;2: 150-157.
118. Jain S, Jain S, Kapoor G, Virmani A, Bajpai R. No impact of disease and its treatment on bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64:262-271.
119. Ghassemi A, Banihashem A, Ghaemi N, Elmi S, Sayyar RE, Elmi S, Esmaili H. Evaluation of Bone Mineral Density in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

and Non Hodgkin's Lymphoma (NHL): Chemotherapy with/without Radiotherapy. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2016;10:153-160.

120. Jamal CY. Alteration in bone mineral metabolism in Children with acute lymphoblastic leukemia (ALL): A Review. *BSMMU journal* 2008;1:29-32.

121. Molinari PCC, Lederman HM, Lee MLM, Caran EMM. Assessment of the late effects on bones and on body composition of children and adolescents treated for acute lymphocytic leukemia according to brazilian protocols. *Rev Paul Pediatr* 2017;35:78-85.

122. Bayram C, Yaralı N, Fettah A, Tavil B, Kara A, Tunç B. Evaluation of endocrine late complications in childhood Acute Lymphoblastic Leukemia survivors: A report of a single-center experience and review of the literature. *Turk J Haematol* 2017;34:40.

123. Ghassemi A, Ghaemi N, Yazdi MS. Bone density in pediatric patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): A literature Review. *Int J Pediatr* 2015;3:475-480.

124. Reisi N, Iravani P, Raeissi P, Kelishadi R. Vitamin D and bone mineral status in the long term survivors of childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Prev Med* 2015;6:87.

125. Kaste SC, An Q, Smith K, Surprise H, Lovorn E, Boyett J, Ferry RJ Jr, Relling MV, Shurtleff SA, Pui CH, Carbone L, Hudson MM, Ness KK. Calcium and cholecalciferol supplementation provides no added benefit to nutritional counseling to improve bone mineral density in survivors of childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:885-893.

126. Crofton PM, Ahmet SF, Wade JC, Stephen R, Elmlinger MW, Ranke MB, Kelnar CJH, Wallace WHB. Effects of intensive chemotherapy on bone and collagen turnover and the growth hormone axis in children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3121-3129.

127. Golden NH, Abrams SA. Optimizing Bone Health in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2014;134:1229-1243.

128. Southard RN, Morris JD, Mahan JD. Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. *Radiology* 1991;179:735-738.

129. Henderson NK, Price RI, Cole JH, Gutteridge DH, Bhagat CI. Bone density in young women is associated with body weight and muscle strength but not dietary intakes. *J Bone Miner Res* 1995;10:384-393.

130. Moro M, van der Meulen MC, Kiratli BJ, Marcus R, Bachrach LK, Carter DR. Body mass is the primary determinant of midfemoral bone acquisition during adolescent growth. *Bone* 1996;19:519–526.
131. Bachrach LK, Guido D, Katzman D, Litt IF, Marcus R. Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics* 1990;86:440–447.
132. Golden NH, Lanzkowsky L, Schebendach J, Palestro CJ, Jacobson MS, Shenker IR. The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia nervosa. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002;15:135–143.
133. Soyka LA, Misra M, Frenchman A. Abnormal bone mineral accrual in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4177–4185.
134. Huang L, Li C. Leptin :a multifunctional hormone. *Cell Research* 2009;10:81-92.
135. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol* 2008;18:1570-1593.
136. Davies JH, Evans BA, Jenney ME, Gregory JW. Effects of chemotherapeutic agents on the function of primary human osteoblast-like cells derived from children. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:6088-6097.
137. Rizzoli R, Bianchi ML, Garabedian M, McKay HA, Moreno LA. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone* 2010;46:294-305.
138. Syed F, Khosla S. Mechanisms of sex steroid effects on bone. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;328:688-696.
139. Vanderschueren D, Venken K, Ophoff J, Bouillon R, Boonen S. Clinical review: sex steroids and the periosteum- reconsidering the roles of androgens and estrogens in perosteal expansion. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:378-382.
140. Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:2-8.
141. Meacham L. Endocrine late effects of childhood cancer therapy. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2003;33:217-242.

142. Aikoski P, Kröger H, Riikonen P, Parviainen M, Voutilainen R, Omulainen J. Disturbance in bone turnover in children with a malignancy at completion of chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:455-461.
143. Sorva R, Kivivuori SM, Turpeinen M, Marttinen E, Risteli J, Risteli L, Sorva A, Siimes MA. Very low rate of type 1 collagen synthesis and degradation in newly diagnosed children with acute lymphoblastic leukemia. *Bone* 1997;20:139-143.
144. Tragiannidis A, Athanassiadou F, Rousso I, Karamouzis M, Katzos G, Tsitouridis I, Sidi V, Kolioukas D. Evaluation of Bone Metabolism in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. A 2- year study from Northern Greece. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:699-705.
145. Tonozeros ES, Vega GL, Sklar CA, Chou JF, Moskowitz CS, Mo Q, Church TS, Ross R, Janiszewski PM, Oeffinger KC. Adipokines , Body Fatness and Insulin Resistance Among Survivors of Childhood Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:31-36.
146. Jahnukainen K, Heikkinen R, Henriksson M, Andersson S, Ivaska KK, Puukko-Viertomies LR, Makitie O. Increased body adiposity and serum leptin concentrations in very long term adult male survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Horm Res Paediatr* 2015;84:108-115.
147. Janiszewski PM, Oeffinger KC, Church TS, Dunn AL, Eshelman DA, Victor RG, Brooks S, Turoff AJ, Sinclair E, Murray JC, Bashore L, Ross R. Abdominal obesity, liver fat and muscle composition in survivors of childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;92:3816-3821.
148. Eastell R, Pigott T, Gassiel F, Naylor KE, Walsh JS, Apeel NF. Bone turnover markers: are they clinically useful? *Eur J Endocrinol* 2018;178:19-31.
149. Krege JH, Lane NE, Harris JM, Miller PD. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:215-217.
150. Kurban S, Mehmetoğlu İ. Osteoprotegerin, Rank ve Rank ligandı. *Türk biyokimya dergisi* 2007;32:178-184.
151. Upadhyay J, Farr OM, Mantzoros CS. The role of leptin in regulating bone metabolism. *Metabolism* 2015;64:105-113.

8.EKLER
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ,
PEDİATRİK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI
AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA TEDAVİNİN
KEMİK METABOLİZMASINA ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI ÇALIŞMASI

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Gönüllü Adı- Soyadı:

Tarih:

Sayın Anne/ Baba;

Akut Lenfoblastik Lösemi çocukluk çağında çok sık görülen kan kanserlerinden bir tanesidir. Günümüzde bu hastalığın birçok tedavisi bulunmaktadır. Bu tedaviler mevcut hastalığı tedavi etmekle birlikte yan etkileri bakımından da oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir. Bu yan etkiler içerisinde kemikler üzerine olan etkilerde sıklıkla görülmektedir. Araştırmamızın amacı bu tedavilerin kemik metabolizması üzerine olan etkilerini belirlemek ilaç dozları ile yan etkiler arasında ilgi olup olmadığı belirlemek ve bu yan etkilerin azaltılması için yapılabilecek tedavileri araştırmaktır.

Bu çalışma için hastanızdan kan alınması ve DEXA ismi verilen kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesine olanak sağlayan radyolojik işlemin uygulanması planlanmaktadır. Kan alınma sırasında iğne batmasını hissetmek dışında önemli bir sorun olması beklenmemektedir. Alınacak toplam kan örneği kansızlık yaratacak düzeyde olmayacaktır. DEXA ölçümlerinde herhangi bir acı hissedilmeyecek ve bir akciğer grafisinden alınan radyasyondan çok daha az miktarda radyasyon uygulanacaktır.

Bu araştırma sırasında size ait bilgiler hekimle aranızda gizli kalacaktır; araştırmada görev alan herkes bu bilgilerin gizliliği konusunda son derece özenli ve dikkatli hareket edecektir. Araştırma sonuçları eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılacak ve size ait kişisel bilgiler ihtimamla korunacaktır.

Kan örnekleri yalnızca yukarıda belirtilen amaç için kullanılacaktır, başka bir araştırma için kullanılmayacaktır. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirsiniz (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğinizi önceden bildirmeniz uygun olacaktır). Bu durum takip ve tedavinizde olumsuz bir durum yaratmayacaktır. Bu analizin yürütücüleri tarafından uygun görülmeyen vakalar onayınıza bakılmaksızın proje dışı bırakabilirler. Bu durum da takip ve tedavinizde olumsuz bir durum yaratmayacaktır.

Bu analiz kapsamındaki tetkikler için herhangi bir ücret talep edilmeyecektir ya da size bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahale sağlanacaktır (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceksiniz).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığınızda; herhangi bir saatte,

Dr.Sümevra Gedik ÇALIŞKAN, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, , Çapa, İstanbul adresinden, hastane telefonu: 0212 414 20 00 /31662/32444 , cep [tel:+90 506 022 83 02](tel:+905060228302) telefonlarından arayabilirsiniz.

Ailenin ilişki kuracağı kişi (Araştırmacı): Dr.Sümevra Gedik Çalışkan

Tarih:

İmza:

Tel :0212 414 20 00 / 31662, cep tel: 0506 022 83 02

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-Soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no, faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-Soyadı, İmzası:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-Soyadı, İmzası, Görevi:



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 375

Tarih : 14.03.2016

Konu : Prof. Dr. Serap KARAMAN

Sayın Prof. Dr. Serap KARAMAN
Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi

İlgi : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 02/03/2016 gün ve 83852 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Sümeyra Gedik ÇALIŞKAN' ın yürüteceği 2016/343 dosya numaralı "Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemilerinde Tedavinin Kemik Metabolizması Üzerine Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurumumuzun 11/03/2016 tarih ve 05 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

9. ÖZGEÇMİŞ

Genel bilgiler

Ad soyad: Sümeyra Gedik Çalışkan

Doğum tarihi ve yeri: 20/11/1982-İstanbul

İş adresi: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail adresi : mey28ra@gmail.com

Yabancı dil: İngilizce

Eğitim durumu

1988-1993: Nurettin Teksan İlkokulu, İstanbul

1993-1997: Moda Lisesi, İstanbul

1997-2000: Üsküdar Fen lisesi, İstanbul

2001-2007: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Mesleki deneyim

1) Uzundere Sağlık Ocağı Pratisyen Hekim 2008 - 2010

2) İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıpta Uzmanlık Öğrencisi 2012 - 2017

Poster bildirileri ve makaleler

1- Gedik S, Yıldız İ, Varkal MA, Aksu Uzunhan T, Sare Şık G, Balcı MC, Gökçay G, Çalışkan M, Çıtak A, Kılıç A, Ünüvar E ve Oğuz F. Nöbet ve bilinç bulanıklığı ile başvuran propionik asidemi vakası.36. Pediatri Günleri ve 15. Pediatri Hemşirelik Günleri, 8-11 Nisan 2014, İstanbul.

Kongreler

- 1) 34. Pediatri Günleri ve 13. Pediatri Hemşirelik Günleri, 3-6 Nisan 2012, İstanbul
- 2) 35. Pediatri Günleri ve 14. Pediatri Hemşirelik Günleri, 9-12 Nisan 2013, İstanbul
- 3) 36. Pediatri Günleri ve 15. Pediatri Hemşirelik Günleri, 8-11 Nisan 2014, İstanbul
- 4) 37. Pediatri Günleri ve 16. Pediatri Hemşirelik Günleri, 8-11 Nisan 2015, İstanbul
- 5) 38. Pediatri Günleri ve 17. Pediatri Hemşirelik Günleri, 3-6 Nisan 2016, İstanbul
- 6) 4. Ulusal Sosyal Pediatri Kongresi, 16-19 Kasım 2016, Antalya