



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

1 OCAK 2015- 30 HAZİRAN 2022 YILLARI ARASINDA
HASTANEMİZ ÇOCUK HEMATOLOJİ BÖLÜMÜNDE LÖSEMİ
TANISI ALAN ÇOCUKLARDA İSKELET BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. MUSTAFA MEHMET ÇAKIR
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2023



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

1 OCAK 2015- 30 HAZİRAN 2022 YILLARI ARASINDA
HASTANEMİZ ÇOCUK HEMATOLOJİ BÖLÜMÜNDE LÖSEMİ
TANISI ALAN ÇOCUKLARDA İSKELET BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. MUSTAFA MEHMET ÇAKIR
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Dr. Öğr. Üyesi ÖMER DOĞRU

İSTANBUL 2023

BEYAN

“1 Ocak 2015- 30 Haziran 2022 Yılları Arasında Hastanemiz Çocuk Hematoloji Bölümünde Lösemi Tanısı Alan Çocuklarda İskelet Bulgularının Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Mustafa Mehmet ÇAKIR

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Elif Karakoç Aydıner olmak üzere, MÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 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 Dr. Öğr. Üyesi Ömer Doğru'ya

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

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

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

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

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Mustafa Mehmet ÇAKIR

İSTANBUL

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Çocuk Hematoloji kliniğimizde takip edilen akut lenfoblastik lösemi ve akut myeloblastik lösemi tanısı almış hastalarda tedavinin kemik metabolizması üzerine etkileri değerlendirildi. Radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılarak bu yan etkiler araştırıldı. Ayrıca, tedavi protokolleri, kemik iliği transplantasyonu, radyoterapi ve nüks gibi faktörlere göre BMD düşüklüğü açısından risk faktörlerinin belirlemeyi amaçladık.

Hastalar, Gereç ve Yöntem: Araştırmamızda, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji polikliniğinde Ocak 2015-2023 tarihleri arasında akut lenfoblastik lösemi, bifenotipik akut lösemi ve akut myeloid lösemi tanısı almış lösemi hastaları incelendi. Hastaların lösemi tipi, risk grupları, tedavi protokolleri, kemik iliği transplantasyonu, nüks durumu, radyoterapi geçmişi ve diğer parametreleri kaydedildi. Dual enerji X ray absorpsiyometrisi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleriyle kemik yoğunluğu ve görüntüleme yapıldı. Hastalar gruplara ayrıldı ve kemik etkilenmesi olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmada, 199 lösemi hastasının demografik özellikleri, kemik etkilenmeleri ve tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Hastaların çoğunluğu ALL tanısıyla (%82,9) ve erkek cinsiyetinde (%58,6) idi. Hastaların yaş ortalaması 7,27 yıl olarak bulunmuş, ağırlık ve boy ölçümleri de kaydedilmiştir. Hastaların büyük bir kısmında kemik etkilenmesi saptanmamış (%78), osteopeni (%9), osteoporoz (%6) ve osteonekroz (%7) saptanmıştır. Osteonekroz görülen ALL hastalarının büyük bir kısmında (%81,8) femurda tutulum saptanmıştır. Kemik etkilenmesi olan hastaların yaş, ağırlık ve boy ölçümleri, etkilenmeyen hastalara göre daha düşük bulunmuştur. MR görüntülemesi genellikle ALL tedavisinin indüksiyon döneminde (%40,6) yapılmıştır. DEXA skoru ALL hastalarında ortalaması 0,68 g/cm² olup, AML hastalarına göre daha düşük saptanmıştır. Kemik etkilenmesi olan hastaların %15,9'u kranial RT almışken, etkilenmeyen hastaların sadece %4,5'ine uygulanmıştır. Kemik etkilenmesi olan hastalarda nüks gelişme oranı %18,2 olarak bulunurken, kemik etkilenmesi olmayan hastalarda bu oran %6,5'tir.

Tartışma ve Sonuç: Lösemi hastalarında %22 sıklıkla kemik etkilenmesinin görülmesi önemli bir sorun olduğunu düşündürür. ALL’de daha yaşın büyük olması, erkek cinsiyet, uzun boy kemik patolojisi ortaya çıkma riskini arttırabilir. Lösemi hastalarında kranial RT verilmesi ve nüks olması osteopeni+osteoporoz veya osteonekroz riskini arttırabildiği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: lenfoblastik lösemi, myeloblastik lösemi, osteopeni, osteoporoz, osteonekroz



ABSTRACT

Objective: In this study, the effects of treatment on bone metabolism were evaluated in patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia and acute myeloblastic leukemia followed in our Pediatric Hematology clinic. These side effects were investigated using radiological imaging methods. In addition, we aimed to determine the risk factors for low BMD according to factors such as treatment protocols, bone marrow transplantation, radiotherapy and recurrence.

Patients, Materials and Methods: In our study, leukemia patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia, biphenotypic acute leukemia and acute myeloid leukemia in the Pediatric Hematology and Oncology outpatient clinic of Marmara University Faculty of Medicine between January 2015 and 2023 were examined. Leukemia type, risk groups, treatment protocols, bone marrow transplantation, recurrence status, radiotherapy history and other parameters of the patients were recorded. Bone density and imaging were performed using dual energy X-ray absorptiometry and magnetic resonance imaging. The patients were divided into groups and those with and without bone involvement were compared.

Results: In the study, demographic characteristics, bone involvement and treatment results of 199 leukemia patients were evaluated. Majority of the patients were diagnosed with ALL (82.9%) and male (58.6%). The mean age of the patients was found to be 7.27 years, and weight and height measurements were also recorded. Bone involvement was not detected in most of the patients (78%), osteopenia (9%), osteoporosis (6%) and osteonecrosis (7%) were found. Most of the ALL patients with osteonecrosis (81.8%) had femoral involvement. Age, weight and height measurements of patients with bone involvement were lower than those of unaffected patients. MR imaging was generally performed during the induction period of ALL treatment (40.6%). The mean DEXA score in ALL patients was 0.68 g/cm² and was found to be lower than in AML patients. While 15.9% of patients with bone involvement received cranial RT, it was administered to only 4.5% of unaffected patients. While the recurrence rate in patients with bone involvement was 18.2%, this rate was 6.5% in patients without bone involvement.

Discussion and Conclusion: Bone involvement with a frequency of 22% in leukemia patients suggests that it is an important problem. Older age, male gender, short stature may increase the risk of developing bone pathology in ALL. It has been shown that giving cranial RT and recurrence in leukemia patients may increase the risk of osteopenia+osteoporosis or osteonecrosis.

Keywords: lymphoblastic leukemia, myeloblastic leukemia, osteopenia, osteoporosis, osteonecrosis



İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Patogenez	4
2.1.3. Risk faktörleri.....	5
2.1.4. Klinik değerlendirme	6
2.1.5. Laboratuvar değerlendirme	8
2.1.6. Akut lenfoblastik lösemi tanısı.....	9
2.1.7. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) sınıflaması	10
2.1.8. Tedavi ilkeleri	11
2.1.9. Risk sınıflaması.....	12
2.1.10. Akut lenfoblastik lösemi komplikasyonları	13
2.1.11. Tedavi.....	15
2.1.11.1. İndüksiyon tedavisi (Protokol 1A).....	15
2.1.11.2. Konsolidasyon tedavisi	16
2.1.11.3. Reindüksiyon tedavisi (Protokol 2)	16
2.1.11.4. İdame tedavisi	16
2.1.11.5. Radyoterapi.....	17
2.1.11.6. Kök hücre transplantasyonu (KİT)	17
2.2. Akut Myeloid Lösemi	18
2.2.1. Tanım ve epidemiyoloji	18

2.2.2. Patogenez	18
2.2.3. Etiyoloji ve risk faktörleri	19
2.2.4. Tanı ve sınıflandırma	20
2.2.4.1. Morfoloji	21
2.2.4.2. İmmunfenotiplendirme	21
2.2.4.3. Sitogenetik	22
2.1.5. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) sınıflaması	23
2.1.6. Klinik bulgular	24
2.1.7. Prognostik faktörler	25
2.1.8. Tedavi	27
2.1.9. Komplikasyonlar ve destek tedavisi	28
2.3. İskelet Sistemi	30
2.3.1. Kemiğin yapısı	30
2.3.2. Kemik formasyon ve resorpsiyonu	31
2.3.3. Kemik yapım ve yıkım belirteçleri	32
2.3.4. Çocuklarda osteoporoz	33
2.3.5. Çocuklarda osteonekroz (avasküler/aseptik nekroz)	34
2.3.6. Kemik yoğunluğu ölçümü	37
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	40
3.1. Olgu Seçimi	40
3.2. Çalışmada Kullanılan Yöntemler	40
3.3. Etik Kurul Onayı ve Proje Desteği	41
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	74
KAYNAKLAR	77
EKLER	104

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AMKL	: Akut Megakaryositik Lösemi
AML	: Akut Myeloid Lösemi
ATRA	: All-Trans Retinoik Asit
AVN	: Avasküler Nekroz
BAL	: Bifenotipik Akut Lösemi
BALP	: Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BMC	: Kemik Mineral İçeriği
BMD	: Kemik Mineral Yoğunluğu
BMP	: Kemik Morfojenik Proteini
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CaBP	: Kalsiyum Bağlayıcı Protein
CBC	: Tam Kan Sayımı
CR	: Tam Remisyon
CTX	: Tip1 Kollajenin Karboksi Terminal Telopektidi
DEXA	: Dual Enerji X Ray Absorpsiyometrisi
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
FISH	: Floresan İn situ Hibridizasyon
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimulan Faktör
GHD	: Büyüme Hormonu Eksikliği
Gy	: Gray
HCT	: Hematopoietik Hücre Nakli
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HPA	: Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal
HR	: Yüksek Risk
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IR	: Orta Risk
IT	: İntratekal
JMML	: Juvenil Myelomonositik Lösemi
KİT	: Kemik İliği Transplantasyonu
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
LP	: Lomber Ponksiyon
MPO	: Miyeloperoksidaz
MRD	: Ölçülebilir Kalıntı Hastalık
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Myeloid Sarkom
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MTX	: Metotreksat
NHL	: Hodgkin Dışı Lenfoma
NK	: Naturel Killer
NSE	: Nonspesifik Esteraz
NTX	: Tip1 Kollajenin Amino Terminal Telopektidi
OC	: Osteokalsin
ON	: Osteonekroz
OR	: Olasılık Oranı
PAS	: Periyodik Asit-Schiff
PDGF	: Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü
PINP	: Tip 1 Kollajenin Amino Terminal Propeptidi
pKRT	: Profilaktik Kranial RT
PO	: Peroral
PRES	: Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu
PT	: Protrombin Zamanı
PTH	: Parathormon
QTC	: Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
RT	: Radyoterapi
SB	: Sudan Black
SD	: Standart Sapma

SR	: Standart Risk
TBI	: Tüm Vücut Radyoterapi
TdT	: Terminal Deoksiribonükleotid Transferaz
TGF-B	: Transforme Edici Büyüme Faktörü
TLS	: Tümör Lizis Sendromu
TRAP	: Tartarat Dirençli Asit Fosfataz
WBC	: Beyaz Kan Hücresi
6-MP	: 6-Merkaptopurin



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Lösemi hastalarında kemik etkilenmesi	44
Şekil 2.	ALL’de kemik etkilenmesi	44
Şekil 3.	AML’de kemik etkilenmesi	45
Şekil 4.	ALL hastalarında osteonekroz kemik (solda) ve eklem (sağda) tutulum sıklığı	53



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Allojenik KİT için endikasyonlar.....	17
Tablo 2.	AML’de tanımlanmış sitogenetik ve moleküler genetik değişiklikler ve prognostik özellikleri.....	23
Tablo 3.	Tüm hastalarda demografik özellikler ve antropometrik ölçümler.....	42
Tablo 4.	Lösemi tiplerine göre risk grupları.....	42
Tablo 5.	Lösemi tiplerine göre nüks ve sağkalım.....	43
Tablo 6.	ALL hastalarında risk gruplarına göre nüks ve sağkalım	43
Tablo 7.	ALL hastalarında kemik etkilenme durumuna göre demografik özellikler ve antropometrik ölçümler	47
Tablo 8.	Kemik etkilenme durumuna göre bulguların dağılımı	49
Tablo 9.	Kemik etkilenme durumuna göre laboratuvar parametrelerinin ortanca değerleri ve frekansları.....	51
Tablo 10.	ALL hastalarında görüntüleme bulguları	52
Tablo 11.	ALL hastalarında üç risk grubuna göre görüntüleme bulguları	54
Tablo 12.	Lösemi tiplerine göre DEXA skorları	55
Tablo 13.	ALL hastalarında üç risk grubuna göre DEXA skorları	56
Tablo 14.	Lösemi tiplerine göre tedavi özellikleri	57
Tablo 15.	Kemik etkilenme durumuna göre tedavi özellikleri.....	58

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Lösemiler, hematopoietik bir hücredeki genetik anormallikler sonucu hücrelerin düzensiz klonal çoğalmasının yol açtığı bir malign hastalık grubudur. Bu hücreler, artan proliferasyon hızları ve azalmış spontan apoptoz oranları nedeniyle normal hücrelere göre büyüme avantajına sahiptir. Sonuç olarak normal ilik fonksiyonunun bozulur ve kemik iliği yetmezliği gelişir. Klinik özellikler, laboratuvar bulguları ve tedaviye yanıtlar lösemi tipine göre değişir.(Kliegman et al., 2020)

Lösemiler 15 yaşından küçük çocuklarda görülen tüm malignitelerin yaklaşık %30'unu oluşturur ve çocukluk çağında en sık görülen malign neoplazmalardır.

Lösemide ekstramedüller invazyon sonucu çeşitli klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Bunların arasında gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, santral sinir sistemi, kas iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve cilt ile ilişkili bulgular olabilir. Güncel tedavi prosedürleri ile günümüzde sağ kalım oranı artmakla birlikte tedaviye bağlı birçok yan etki de ortaya çıkmaktadır. Bu yan etkilerden biri de kemik metabolizması üzerine olanlardır.(JONATHAN D. FISH, n.d.; Kliegman et al., 2020)

Kanserin kendisi, büyüme döneminde kemiğin beslenmesini bozabilir, fiziksel aktiviteyi kısıtlayabilir, puberteye müdahale ederek kemik metabolizmasını etkileyebilir. Kanser hücreleri doğrudan kemik patolojisine yol açabilir; lösemik hücreler, osteoklast farklılaşmasının düzenleyicisi olan RANK ligandını (RANKL) aşırı eksprese edebilir [8](Rajakumar et al., 2020).

Kanser tedavisi ise çeşitli mekanizmalar yoluyla kemik metabolizmasını etkileyebilir [9,10](Hain & Waning, 2022; Latoch et al., 2022). Bu, tedavide kullanılan ilaçların kemik üzerindeki lokal etkileri (metotreksat, glukokortikoidler ve/veya bölgesel radyasyon gibi antimetabolitler), kemoterapi ve/veya kraniyal radyasyondan kaynaklanan merkezi sinir sistemi etkilerinin hipofiz hormonu işlev bozukluğuna neden olması (örn., büyüme hormonu eksikliği [GHD] veya hipogonadotropik hipogonadizm), kemoterapi veya radyasyonun kemik metabolizmasıyla ilişkili

endokrin organlar (gonadlar, tiroid veya böbrekler) üzerindeki periferik etkileri, tedavi sırasında ve sonrasında diyet değişiklikleri ile meydana gelir.

Literatürde lösemi tedavisinin uzun dönemde kemik metabolizması üzerine etkilerini araştıran çok sayıda çalışma mevcut olup çalışmalar tedavilerin BMD üzerinde negatif etkileri olduğunu çoğunlukla belirtmektedirler. Bu görüşün aksini savunan çalışmalar da bulunmaktadır.

Her geçen gün artan lösemi vakalarında, tedavinin uzun dönem kemik metabolizması üzerine etkilerinin araştırılması, kemik hastalığı sıklığını azaltmak ve hastaların yaşam kalitesini arttırmak açısından önemlidir.

Bu çalışmada; hastanemizde 2015-2023 yılları arasında akut lenfoblastik lösemi ve akut myeloblastik lösemi tanısı almış olan hastalarda radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılarak tedavinin kemik metabolizması üzerine olan yan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca uygulanan tedavi protokolleri, kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılması, radyoterapi (RT) alma durumları, nüks gibi parametrelere göre de karşılaştırmalar yaparak BMD düşüklüğü açısından risk faktörlerini de araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Lösemiler, hematopoietik bir hücredeki genetik anormallikler sonucu hücrelerin düzensiz klonal çoğalmasının yol açtığı bir malign hastalık grubudur. Bu hücreler, artan proliferasyon hızları ve azalmış spontan apoptoz oranları nedeniyle normal hücrelere göre büyüme avantajına sahiptir. Sonuç olarak normal ilik fonksiyonunun bozulur ve kemik iliği yetmezliği gelişir. Klinik özellikler, laboratuvar bulguları ve tedaviye yanıtlar lösemi tipine göre değişir (Kliegman et al., 2020). Lösemiler 15 yaşından küçük çocuklarda görülen tüm malignitelerin yaklaşık %30'unu oluşturur ve çocukluk çağında en sık görülen malign neoplazmalardır. Lösemide ekstramedüller invazyon sonucu çeşitli klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Bunların arasında gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, santral sinir sistemi, kas iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve cilt ile ilişkili bulgular olabilir. Güncel tedavi prosedürleri ile günümüzde sağ kalım oranı artmakla birlikte tedaviye bağlı birçok yan etki de ortaya çıkmaktadır. Bu yan etkilerden biri de kemik metabolizması üzerine olanlardır (JONATHAN D. FISH, n.d.; Kliegman et al., 2020).

Bu çalışmada hastanemizde akut lenfoblastik lösemi ve akut myeloblastik lösemi tanısı almış olan hastaların izlemdeki kemik bulguları değerlendirilmiştir. Böylece hem hastalığın kendisinin hem de tedavisinin iskelet sistemi üzerine etkileri incelenmiştir.

2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi

2.1.1. Epidemiyoloji

ALL tüm çocukluk çağı malignitelerinin yaklaşık üçte birini oluşturur ve çocuklarda en sık görülen kanser türüdür. ALL, çocuklarda akut miyeloid lösemiden (AML) beş kat daha yaygındır (Bhojwani et al., 2015; Ward et al., 2014). ALL alt tiplerinin dağılımı %85 B hücreli, %10-15 T hücreli ve <% 1 NK hücreli şeklindedir.

ALL insidansı 100.000'de yaklaşık 3.4 vakadır (Ward et al., 2014). İnsidans dünya çapında değişiklik gösterir ancak bu, kısmen teşhis ve raporlama

farklılıklarından etkilenebilmektedir (Steliarova-Foucher et al., 2017). ALL insidansı Latin ve Beyaz bireylerde Siyah ve Asyalı bireylere göre daha yüksektir (Feng et al., 2021). ALL'nin en yüksek insidansı iki ile beş yaş arasında ortaya çıkar ve erkeklerde kızlardan daha yaygındır (Dores et al., 2012; Svendsen et al., 2007; Ward et al., 2014).

Aşağıdaki çalışmaların gösterdiği gibi, çocukluk çağı lösemisi insidansı giderek artmaktadır:

- Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) veri tabanının bir analizinde, ALL insidansında 2000'den 2016'ya kadar düzenli bir artış oldu ve insidanda yıllık ortalama yaklaşık yüzde 1 artış oldu (Feng et al., 2021).
- Kanser teşhisi konan çocukların 63 Avrupa nüfusa dayalı kanser kayıt defterinden alınan verileri kullanan bir çalışmada, ALL dahil olmak üzere lösemi insidansı 1970'den 1999'a kadar yılda ortalama yüzde 1,4 arttı (Steliarova-Foucher et al., 2004).
- Büyük Britanya'da yapılan bir çalışmada, lösemi insidansı (çoğunlukla ALL) 1971'den 1975'e kadar olan dönemde 38 iken, 1996'dan 2000'e kadar milyonda 46'ya yükseldi (Shah & Coleman, 2007).
- Dört İskandinav ülkesinden (Danimarka, Finlandiya, Norveç ve İsveç) yapılan bir araştırma, çocukluk çağı ALL insidansının, 1975 ile 2002 yılları arasında insidandaki artışın ardından 1983'ten 2002'ye kadar 15 yaşın altındaki çocuklarda 100.000'de 3.3 vaka ile sabit kaldığını bildirdi (Svendsen et al., 2007).

2.1.2. Patogenez

Akut lösemilerin etyolojisi tam net tanımlanamamakla birlikte bazı çevresel ve genetik risk faktörleriyle ilişkilendirilmiştir (JONATHAN D. FISH, n.d.). Hematopoetik hücrelerdeki lösemik transformasyon; normal hücre proliferasyonunu bozarak diferansiasyonu bloke eder, hücreler apoptoz sinyallerine direnç geliştirir. Lösemi patogenezinde geçerli teori; tek bir mutant (kendi kendini yenileme yeteneğine sahip) hematopoetik hücre prekürsörlerin diferansiasyonlarının zayıflamasına neden olarak maligniteye yol açmasıdır.

Onkogenik mekanizmalar genel olarak; onkoproteinlerin (örneğin, MYC, TAL1, LYL1, LMO2 ve HOX11) anormal ekspresyonunu, aktif kinazları kodlayan füzyon genlerini (örneğin, BCR-ABL1) üreten kromozomal translokasyonları veya değiştirilmiş transkripsiyon faktörlerini (ETV6–RUNX1, TCF3–PBX1, MLL) içerir (C.-H. Pui, 2012).

HLA-DR antijenlerinin düzenlenmesindeki bozuklukların da risk faktörlerinden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Gutierrez & Silverman, 2015a).

Enfeksiyöz bir ajanın tetikleme sonucu antijenik peptitler sunulmasının prelösemik hücre çoğalmasına neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Malcolm Taylor et al., 2002).

Bazı monogenik sendromların (ataksi-telenjektazi, bloom sendromu gibi) ALL riskini arttırdığı bildirilmiştir. Ancak bu durumlar nadirdir. Bu nedenle de diğer vakalarda ALL'nin ortaya çıkmasında çevresel, beslenme, maternal ve diğer dış faktörlerle etkileşime giren çok sayıda genetik polimorfizmin olduğu ihtimalini akla getirir (Biondi et al., n.d.; Liberzon et al., 2004).

2.1.3. Risk faktörleri

ALL vakalarının büyük çoğunluğunun bilinen bir nedeni yoktur, ancak artan insidans belirli çevresel veya genetik risk faktörleriyle ilişkilendirilmiştir. Araştırmalar, ileri baba yaşı ve annede fetal kayıp (her ikisi için de risk oranları ≤ 1.1) ile ilişkili olarak ALL insidansında artış olduğunu bildirmiştir (Contreras et al., 2017; Karalexi et al., 2017; Petridou, n.d.). ALL olan 1900'den fazla çocuğu kapsayan bir İskandinav vaka kontrol çalışmasında, artan doğum ağırlığının ALL riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu bildirilmiştir (olasılık oranı [OR] doğum ağırlığındaki 1 kg artış için 1,26; %95 GA 1,13-1,41); ancak lösemili çocuklar doğumda kardeşlerinden daha ağır olmamıştır (Hjalgrim et al., 2004). Çocukluk çağı lösemisi ile kentsel/kırsal durum, nüfus yoğunluğu ve diğer olası etiyolojik faktörler (örn. çevresel maruziyet, yaygın enfeksiyonlara karşı anormal immün yanıt) arasındaki ilişkiye ilişkin çalışmalar tutarsız sonuçlar vermiştir (Adelman et al., 2005; Bithell et al., 2013; Boothe et al., 2014; Bunch et al., 2014; J. S. Chang et al., 2012; Greaves, 2006; Kheifets et al., 2010;

Krestinina et al., 2013; Kroll et al., 2006, 2010, 2011; Pedersen et al., 2015; Reid et al., 2011; Urayama et al., 2011).

Çoğu durumda, çocukluk çağı ALL ailesel bir hastalık olarak kabul edilmez. Bununla birlikte, ALL'li 3994 çocuğu içeren bir İskandinav çalışması, daha sonra ALL teşhisi konan 36 kardeş tanımlamıştır (Kharazmi et al., 2012). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, ALL'li çocukların monozigotik ikiz kardeşlerinin lösemi geliştirme riskinin çok daha yüksek olduğunu, tekiz kardeşlerin ise sadece biraz daha yüksek risk altında olduğu bildirilmiştir. Etkilenen çocukların monozigotik ikiz kardeşlerinde yüksek ALL riski, prelösemik klonların bir ikizden ikincisine intrauterin yayılmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (Greaves, 2018).

2.1.4. Klinik değerlendirme

Kalıcı ve açıklanamayan solgunluk, ateş, kanama/morarma, kemik ağrısı, hepatosplenomegali ve/veya lenfadenopatisi olan bir çocukta ALL'den şüphelenilmelidir. Bazı durumlarda, daha nadir bulgular (testis şişmesi, nörolojik bulgular, trakeal obstrüksiyon veya superior vena kava sendromu gibi) tek bulgu olabilir. Bulgular spesifik değildir ve çocukluk çağının sıradan, kendi kendini sınırlayan hastalıklarından ayırt edilmesi zor olabilir. Küçük çocuklar semptomlarını etkili bir şekilde tanımlayamayabilirler.

Fizik muayene ile tespit edilebilecek klinik bulgular şunları içerir:

- Hepatosplenomegali: Organomegali fizik muayene ile saptanabilir veya çocuk veya aile üyelerinden biri iştahsızlık, kilo kaybı, karın şişliği veya karın ağrısı bildirebilir. Açıklanamayan splenomegalisi olan çocuğun, görüntüleme ve laboratuvar çalışmaları da dahil olmak üzere değerlendirilmesi gerekir.
- Lenfadenopati: Antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen kalıcı veya ilerleyici lenfadenopati ALL için değerlendirilmelidir. ALL ile ilişkili tipik lenfadenopati hassas değildir, serttir, lastiksi ve keçeleşmiştir. Bir lenf düğümü, anormal kabul edilen düğümler dışında (epitroklear >5 mm, kasık >15 mm ve servikal >20 mm) genellikle >10 mm olduğunda büyümüş kabul edilir.

- Ateş: Tekrarlayan ateşler, uygun görünen tedaviye yanıt vermeme, terleme veya açıklanamayan kilo kaybı, altta yatan lösemi için değerlendirme yapılmasını gerektirmelidir. Ateşe enfeksiyon neden olabilir veya löseminin kendisinin neden olduğu yapısal bir semptom olabilir.
- Hematolojik bulgular: Solgunluk, sürekli yorgunluk, olağandışı kanama/morarma veya peteşiyal döküntü, çocuklarda ALL'nin yaygın belirtileridir.
- Kas-iskelet ağrısı: Kemik ağrısı yaygın bir belirtidir, ancak küçük çocuklar bunun yerine topallama veya ağırlık taşımayı reddetme ile başvurabilirler. ALL'nin neden olduğu eklem ağrısı, romatolojik ağrı ile karıştırılabilir.
- Nörolojik bulgular: Merkezi sinir sistemini tutan lösemi, baş ağrısı, kusma, uyuşukluk ve/veya ense sertliği dahil olmak üzere kafa içi basınç artışına bağlı semptomlarla kendini gösterebilir (Bleyer, 1988). Nadiren lösemi, kranial sinir anormallikleri ile ortaya çıkabilir (L. C. Ingram, 1991; Paryani et al., 1983). Öykü ve fizik muayeneden elde edilen nörolojik bulgular, görüntüleme ve/veya lomber ponksiyon (LP) ile derhal değerlendirilmelidir. ALL teşhisi konan tüm çocuklara, nörolojik anormallikler bulunup bulunmadığına bakılmaksızın, tedavinin başlatıldığı sırada tanısıl/terapötik LP'nin yapılması gerekir.
- Testis büyümesi: İnatçı, ağrısız, katı bir testis kitlesi, ultrasonla değerlendirildikten sonra biyopsi için sevk edilmelidir.
- Solunum sıkıntısı: Taşipne, inspiratuar stridor, hırıltılı solunum, suprasternal/supraklaviküler retraksiyonlar, uzamış inspiratuar faz, salya akması veya üst solunum yolu tıkanıklığına işaret edebilecek diğer bulgular ayrıca değerlendirilmeli ve yönetilmelidir.
- Yüz, boyun veya üst ekstremitelerin şişmesi: Büyük bir anterior mediastinal kitle (tipik olarak T hücreli ALL ile ilişkilidir) boyun, yüz ve üst ekstremitelerde şişme veya ağrı, disfaji veya nefes darlığı ile kendini gösterebilir.

2.1.5. Laboratuvar değerlendirme

ALL için laboratuvar değerlendirmesi, tam kan sayımı (CBC), periferik yayma değerlendirilmesi ve kemik iliği incelemesini içerir. Periferik kan, kemik iliği veya diğer dokulardan alınan hücrelerin morfolojisi değişken olabilir. ALL'nin lenfoblastları, çeşitli diğer bozukluklardan morfolojik olarak ayırt edilemez. ALL'yi diğer malign ve malign olmayan durumlardan ayıran özellikler aşağıda tartışılmaktadır.

Akım sitometrisi ve/veya immünohistokimya, periferik kan, kemik iliği, bir lenf nodu veya başka bir dokudan (rn. plevral sıvı) alınan lenfoblastların immnofenotipini karakterize etmek için kullanılabilir.

- Lenfoid antijenler: B hücresi (r. CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5), T hücresi (r. CD1a, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8), NK hücresi (r. CD56) ve olgunlaşmamış lenfoid hücreler (CD10, terminal deoksiribonükleotid transferaz [TdT]). B ncesi hücre olgunlaşmasının erken (CD10) ve geç (CD20) aşamalarının belirteçleri, B lenfoblastlarının olgunlaşma durması aşamasına bağlı olarak değişken şekilde ifade edilir. T lenfoblastları genellikle CD2, CD5 ve CD7 için de pozitifdir ve olgunlaşmanın durdurulduğu aşamaya bağlı olarak CD1a, CD4, CD8 ve CD10'un değişken kombinasyonları eksprese edilebilir.
- Miyeloid antijenler: CD13, CD33, CD11b, CD64
- Olgunlaşma antijenleri: CD34, CD117, HLA-DR

Sitogenetik ve moleküler özellikler tanı için gerekli değildir, ancak bunlar Dünya Sağlık rgt'nün ALL sınıflandırması için temel kriterlerdir.

Sitogenetik zellikleri karakterize etmek için kromozom bantlama teknikleri ve floresan insitu hibridizasyon (FISH) kullanılırken, mutasyon analizi ve gen ekspresyon çalışmaları için çeşitli moleküler teknikler kullanılır (Harrison, 2001; Harrison et al., 2005).

ALL'de immünoglobulin ve T hücresi reseptör genlerinin yeniden düzenlenmesi değişkendir, soya özgü değildir ve B ve T hücre soylarını ayırt etmek için güvenilir bir yöntem değildir.

2.1.6. Akut lenfoblastik lösemi tanısı

ALL tanısı, periferik kan, kemik iliği, lenf düğümü ve/veya ilgili diğer dokulardan alınan hücrelerin karakteristik morfolojisini ve tanısal bir immünofenotipini gerektirir.

Morfoloji, yetersiz sitoplazmaya, yoğun nükleer kromatine ve belirsiz nükleollere sahip küçük hücrelerden orta miktarda sitoplazmaya, dağınık kromatine ve çoklu nükleollere sahip daha büyük hücrelere kadar değişebilir; kaba azurofilik sitoplazmik granüller mevcut olabilir, ancak Auer çubukları yoktur. Biyopsi örneklerinde lenfoblastların görünümü nispeten aynıdır, ancak hücreler yuvarlak, oval, girintili veya kıvrımlı çekirdekler, ince dağılmış kromatin ve göze çarpmayan ile belirgin arasında değişebilen nükleolleri içerebilir.

ALL'nin tanısal immünofenotipi, lenfoid soyunun doğrulanmasını ve Akım sitometrisi ve/veya sitokimya ile miyeloid soyunun dışlanmasını gerektirir.

Lenfoblast soyu aşağıdakilerden biri olarak tanımlanır:

- B hücreli lenfoblastlar, B hücre belirteçleri CD19, sitoplazmik CD79a ve sitoplazmik CD22 için neredeyse her zaman pozitifdir; B hücresi belirteçlerinin hiçbirini kendi başına B-soylu ALL'ye özgü olmasa da, kombinasyon halindeki pozitiflikleri veya yüksek yoğunluklu ekspresyonları tanıyı güçlü bir şekilde destekler.

B lenfoblastları, CD3 (T hücre antijeni) için negatif ve miyeloperoksidaz (MPO) için negatif olmalıdır; bununla birlikte, bazı durumlarda, belirli miyeloid antijenlerin (örneğin, CD13, CD33) ekspresyonu ALL teşhisini dışlamaz.

- T hücreli lenfoblastlar, sitoplazmik veya yüzey CD3 için pozitif ve B hücre antijenleri ve MPO için negatiftir.

- Diğer: NK-ALL ve erken T hücre öncüsü ALL'nin tanı kriterleri tartışmalıdır ve/veya gelişmektedir.

Kemik iliğinde lenfoblastların minimal bir oranı konusunda fikir birliği olmamasına rağmen, <yüzde 20 lenfoblast olduğunda B-ALL/LBL tanısından kaçınılmalıdır.

2.1.7. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) sınıflaması

ALL'nin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırması, sitogenetik ve moleküler özelliklerin karakterizasyonunu gerektirir. Sitogenetik özellikler, kromozom bantlama teknikleri ve floresan insitu hibridizasyon (FISH) ile karakterize edilirken, mutasyon analizi ve gen ekspresyon çalışmaları için çeşitli moleküler teknikler kullanılır (Harrison, 2001; Harrison et al., 2005). ALL'nin belirli kategorileri, ek özel moleküler teknikler gerektirir (örneğin, BCR::ABL1 benzeri ALL'yi sınıflandırmak için kullanılan gen ekspresyon teknikleri veya diğerk analizler).

Tüm B-ALL vakaları, prognostik önemleri ve/veya tedavi için ayırt edici gereklilikleri nedeniyle DSÖ sınıflandırmasına göre kategorize edilmelidir :

- B-ALL başka türlü belirtilmemiş (NOS)
- Tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte B-ALL:
 - ✓ Philadelphia kromozomu (Ph+); t(9;22)(q34.1; q11.2); BCR::ABL1
 - ✓ t(v;11q23.3); KMT2A-yeniden düzenlendi
 - ✓ t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6::RUNX1
 - ✓ Hiperdiploid B-ALL/LBL
 - ✓ Hipodiploid B-ALL/LBL
 - ✓ t(5;14)(q31.1;q32.1); IGH::IL3
 - ✓ t(1;19)(q23;p13.3); TCF3::PBX1

Ek olarak, olumsuz prognozla ilişkili farklı genetik yapılarasahip iki alt tip, WHO sınıflandırmasında kabul edilmektedir:

- BCR::ABL1 benzeri (Ph benzeri)
- iAMP21

İmmünofenotip, T-ALL/LBL'yi ve ilgili alt tipleri sınıflandırmak için kullanılır:

- T-ALL/LBL: Sitoplazmik veya yüzeysel CD3'ün varlığı ile tanımlanır ve ayrıca T hücre belirteçlerinin kombinasyonlarına dayalı olarak kortikal ve

medüller alt tiplere bölünebilir; soy tanımlayıcı B ve miyeloid hücre belirteçleri negatiftir.

- Erken T hücre öncüsü lenfoblastik lösemi: 2016 WHO sınıflandırmasında her zaman CD7 pozitif olan ve genellikle CD2 ve sitoplazmik CD3 için pozitif olan geçici bir teşhis varlığı; CD4 ve CD5 için değişken pozitif; CD1a ve CD8 negatif; ve aşağıdakilerden en az biri için pozitif: CD34, CD117 (KIT), HLA-DR, CD13, CD33, CD11b veya CD65.

2.1.8. Tedavi ilkeleri

ALL tedavisi yoğun, karmaşık ve uzun sürelidir. Optimal sonuçlar, modern bir araştırma protokolüne sıkı sıkıya bağlı kalmakla ilişkilidir.

Genel olarak tedavi şu şekilde gruplandırılabilir:

- ALL'li tüm çocukların MSS'nin nüksetme riskini azaltmak için tedaviye ihtiyacı vardır. MSS yönetimi, tedavinin tüm aşamalarına dahil edilir ve ilk lomber ponksiyondan (LP) elde edilen bulgular ile klinik ve patolojik özellikler tarafından yönlendirilir.
- Remisyon indüksiyonu, hastalık yükünü azaltmayı, tam bir remisyon (CR) elde etmeyi ve normal hematopoezi geri kazanmayı amaçlar. Remisyon indüksiyon tedavisi, tanı sırasındaki klinik ve patolojik özelliklere göre sınıflandırılır.
- Konsolidasyon/geç yoğunlaştırma, CR'yi pekiştirmek veya sağlamak için uygulanır ve patolojik özelliklere ve indüksiyon tedavisine verilen cevaba göre sınıflandırılır.
- İdame tedavisi, iki ile üç yıl süren düşük yoğunluklu kemoterapidir.

Pediyatrik ALL tedavisi, lösemik immünofenotipe (B yada T hücre), lösemik blastların sitogenetik/moleküler özelliklerine ve erken hastalık yanıtına (ölçülebilir kalıntı hastalık [MRD]) göre değerlendirilir.

Daha da önemlisi, risk sınıflandırması ve tedavi protokollerinin ayrıntıları (örneğin, ilaç seçimleri, dozlar, program ve tedavi süresi) klinik araştırma grupları arasında değişiklik gösterir. Tedavide seçilen protokol ve ilgili grup şemasına bağlı

kalınmalıdır; farklı tedavi protokollerinin "karıştırılması ve eşleştirilmesi" tavsiye edilmez. Tedavi, deneyimli bir pediatrik hematolog/onkolog tarafından uygulanmalı veya denetlenmelidir.

Belirli ALL kategorileri ve çocuk popülasyonları, farklı yönetim gerektirir:

- T hücreli ALL, Philadelphia kromozomu pozitif (Ph+) ALL ve Ph benzeri ALL özel tedaviler gerektirir.
- ALL geliştiren trizomi 21/Down sendromlu hastalar, tedaviye bağlı toksisitelere ve artan mortaliteye özellikle duyarlı olduklarından özel tedavi hususları gerektirir.
- Bebeklerde ALL agresif ve olumsuz bir prognoza sahip olduğu için farklı tedavi gerektirir.
- ALL'li ergen/genç yetişkin hastalarının hastalık biyolojisi, kemoterapi toksisitesine duyarlılık ve tedaviye yanıt açısından kendine özgü yönleri vardır. Genellikle standart protokollerin yüksek riskli kollarında tedavi edilirler.

2.1.9. Risk sınıflaması

Pediatrik ALL tedavisi, nüks riskine göre sınıflandırılır. Olumlu prognozu olan çocuklar için risk sınıflaması, mükemmel sonuçları korurken daha düşük tedavi yoğunluğu ve daha az tedaviyle ilişkili yan etki sağlar. Daha yüksek risk özelliklerine sahip hastalar için ise tedavi yoğunlaştırılır.

Daha da önemlisi, farklı pediatrik çalışma grupları ve konsorsiyumlar, tedavi protokollerine dayalı olarak risk sınıflandırması için farklı kriterler geliştirmiştir. Bir hasta için risk sınıflandırmasına yönelik yaklaşım, seçilen çalışma grubu tedavi protokolünde uygulananla aynı olmalıdır.

Pediatrik ALL'de risk sınıflandırması için yaygın olarak kullanılan özellikler şunlardır:

- Standart risk: Klinik özellikler: Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı <50.000/microL, yaş ≥ 1 ila <10 yıl (Brown et al., 2020).

- Genetik özellikler: Hiperdiploid karyotip (>50 kromozom [bazı gruplara göre özellikle kromozom 4 ve 10'un trizomisi ile]), ETV6::RUNX1-füzyonu.
- Yüksek riskli: Klinik özellikler: WBC $\geq 50.000/\text{microL}$, yaş <1 ila ≥ 10 yıl.
Genetik özellikler: Hipodiploid karyotip (<44 kromozom), Philadelphia kromozomu pozitifliği (Ph⁺), Ph benzeri fenotip veya KMT2A yeniden düzenlemesi.

Risk sınıflaması, tedavinin tüm aşamalarını etkiler.

- İndüksiyon tedavisi, klinik özelliklere (ör. yaş, WBC sayısı), lösemik immünofenotipe (B yada T hücre) ve sitogenetik/moleküler özelliklere göre sınıflandırılır.
- Sonraki tedavi, tam remisyona ulaşılması ve indüksiyonun sonunda ve/veya konsolidasyonun sonunda ölçülebilir rezidüel hastalık düzeyine (MRD) göre yönlendirilir.

2.1.10. Akut lenfoblastik lösemi komplikasyonları

ALL ve tedavisi, yaşamı tehdit eden komplikasyonlarla ilişkilendirilebilir:

Tümör lizis sendromu (TLS), fazla sayıda tümör hücresi lizisi sonucu potasyum, fosfat, ürik asit ve nükleik asitlerin kana salınmasının neden olduğu onkolojik bir acil durumdur. Laboratuvar bulguları arasında hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiperürisemi, artmış laktat dehidrojenaz (LDH) ve akut böbrek yetmezliği yer alabilir. ALL, TLS için orta-yüksek risk ile ilişkilidir (Cairo et al., 2010).

TLS insidansı araştırmalar arasında değişiklik gösterir ve tanı kriterlerine bağlıdır. Bir çalışmada, ALL tedavisi sırasında çocukların yaklaşık dörtte birinde TLS bildirilmiştir (Truong et al., 2007). TLS, >10 yaş, splenomegali, mediastinal kitle ve beyaz küre (WBC) sayısının $\geq 20.000/\text{microL}$ olması ile ilişkilendirilmiştir; dört risk faktörünün yokluğu, yüzde 98'lik bir negatif öngörü değeri ve yüzde 96'lık bir duyarlılıkla, TLS gelişimi için düşük bir riske işaret etmiştir.

Enfeksiyonlar, pediatrik ALL'de tedaviye bağılı ölümlerin en yaygın nedenidir. Hastalar tanı anında fonksiyonel nötropeni, lenfopeni, yoğun ve uzun süreli kemoterapiden kaynaklanan miyelosupresyon nedeniyle sistemik bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlara duyarlıdır. Kemoterapi alan ve ateşi veya diğer enfeksiyon belirtileri olan çocuklar acil değerlendirilmeli ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin erken başlanmasıyla tedavi edilmelidir.

Pneumocystis jirovecii için profilaksi (örn., sülfametoksazol-trimetoprim, pentamidin, dapson veya atovakuon kullanılarak) rutin olarak verilirken, antifungal ve antiviral ajanların uygulanması kurumlar arasında değişiklik gösterir. UKALL 2003 prospektif çalışmasında 3126 çocuğun yüzde 2,4'ünde septik ölümler bildirilmiştir; bu ölümler tedaviye bağılı ölümlerin üçte ikisini oluşturmaktadır (O'Connor et al., 2014). Enfeksiyona bağılı ölümlerin yaklaşık yarısı indüksiyon tedavisi sırasında (% 48), ancak konsolidasyon (% 9), gecikmiş yoğunlaştırma (% 23) ve idame tedavisi (% 20) sırasında da meydana geldiği bildirilmiştir. Ölümlerin çoğu nötropenik hastalarda ve sepsis ile başvurudan sonraki 48 saat içinde meydana gelmiştir. Tanımlanan patojenler arasında bakteriler (% 68; ör., Pseudomonas türleri, Eschericia coli, Enterococcus türleri), mantarlar (% 20; ör., Aspergillus spp, Candida türleri) ve virüsler (% 12) bulunmaktadır.

Kanamaya genellikle trombositopeni neden olmakla birlikte trombosit sayısı <10.000/microL olan hastalar en fazla risk altındadır. Deri veya mukoz membranlardan kanama en sık görülürken, belirgin visseral ve intrakraniyal kanama nadirdir, ancak yaşamı tehdit edici olabilir. Hastalar, uzun süreli antibiyotik tedavisi ile bağlantılı olarak K vitaminine bağımlı bir koagülopati geliştirebilir. Artmış protrombin zamanı (PT) olan çocuklar, oral veya intravenöz K vitamini (oral 2,5 ila 5,0 mg/gün; veya kanama varsa, tek doz olarak intravenöz 1 ila 2 mg) ile tedavi edilir.

İndüksiyon tedavisi sırasında günlük glukokortikoid uygulaması çoğu hastada hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aksı baskılar (Gordijn et al., 2015). İndüksiyon tedavisi sırasında veya hemen sonrasında enfeksiyon, travma veya ameliyat geçiren çocuklara glukokortikoid replasman tedavisi uygulanmalıdır. 64 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, çocukların %80'inden fazlasının adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyonu ile kortizol salınımını önemli ölçüde baskılandığı, ancak tüm

hastaların indüksiyon tedavisinden sonraki 10 hafta içinde normal adrenal fonksiyonlarını geri kazandığı bildirilmiştir (Einaudi et al., 2008). Bununla birlikte, başka bir çalışma, HPA eksenini baskılanmasının 34 haftaya kadar sürebileceğini bildirmiştir (Gordijn et al., 2012). Bir hastanın indüksiyon veya konsolidasyon sırasında ciddi bir hastalığı varsa, stres dozunda steroidler uygulanmalıdır.

2.1.11. Tedavi

Hastanemiz çocuk hematoloji bölümünde, 2016 yılından beri ALL IC BFM 2009 protokolü kullanılmaktadır (Campbell et al., 2009).

Etkili tedavi uygulanmadığı takdirde bu hastalık ölümcüldür. 1970'li yıllardan bu yana çok yönlü kemoterapötik rejimlerin kullanılması, tedavinin yoğunlaştırılması ve nüks riskine göre tedavi seçimi ile ALL hastalarında genel olarak hayatta kalma konusunda kayda değer ilerleme sağlanmıştır (Kliegman et al., 2020).

Tüm risk gruplarında tedavi süresi genel olarak 104 hafta (24 ay) dır. Çoğu hastada indüksiyon fazının sonunda remisyon sağlanır. MRD kemik iliğinde bulunan lösemik hücrelerin yükü hakkında fikir verebilir. İndüksiyon sonunda daha yüksek MRD seviyeleri daha kötü prognoz ve nüks riski taşımaktadır.

Daha yüksek risk altındaki hastalarda, daha fazla toksisitesine rağmen daha yoğun tedavi uygulanmasıyla sonuçlar iyileştirilebilir.

ALL'li bebeklerin yanı sıra, t(4; 11) gibi spesifik kromozomal anormallikleri olan hastaların yoğun tedaviye rağmen nüks riski daha yüksektir. Bununla birlikte, philadelphia kromozomu pozitif ALL'de elde edilen kötü sonuçlar, yoğun kemoterapi protokolüne imatinib eklenmesiyle büyük ölçüde değişmiştir (olaysız sağkalım %30'dan %70'e yükselmiştir).

2.1.11.1. İndüksiyon tedavisi (Protokol 1A)

Remisyon indüksiyon, lösemi hücrelerini kemik iliğinden ortadan kaldırmak için tasarlanmıştır. Bu aşamada, tedavi 4 hafta boyunca verilir ve haftalık olarak vinkristin, deksametazon veya prednizon gibi bir kortikosteroid ve genellikle tek bir doz uzun etkili pegile asparaginaz preparatından oluşur. Daha yüksek riskli hastalar da haftalık

daunomisin alır. 4-5 haftalık tedaviden sonra hastaların % 98'inde kemik iliğinde <%5'lik blast ve nötrofil, trombosit sayımlarının normale yakın seviyelere döndüğü saptanmıştır. İntratekal kemoterapi her zaman tedavinin başlangıcında ve indüksiyon sırasında en az bir kez daha verilir (Kliegman et al., 2020).

2.1.11.2. Konsolidasyon tedavisi

Tedavinin ikinci aşamasıdır. Daha sonraki MSS relapslarını önlemek için yoğun sistemik ve intratekal MSS tedavisine odaklanır. MSS relaps riskinin yüksek olduğu öngörülen hastaların küçük bir yüzdesi (tanı sırasında BOS'ta lenfoblastlar ve artmış BOS lökosit sayısı veya kraniyal sinir felci gibi), tedavinin sonraki aşamalarında kraniyal radyoterapi alabilir (Kliegman et al., 2020).

2.1.11.3. Reindüksiyon tedavisi (Protokol 2)

SR/IR/HR hastalarının hepsinin reindüksiyon tedavisini kapsar. Protokol mM/M'den 2 hafta başlar ve indüksiyon tedavisine hem süre hem de içerdiği kemoterapötikler olarak oldukça benzerlik gösterir

2.1.11.4. İdame tedavisi

Protokol 2 'nin tamamlanmasından iki hafta sonra, günlük 6-MP ve haftalık MTX ile oral idame tedavisi başlanır. 6-MP (6-Merkaptopurin) 50 mg/m²/gün, PO, aç karnına, akşam 1 kez; MTX 20 mg/m², PO, haftada 1 gün (haftanın aynı gününde), akşamları aç karnına alınır.

İdamede IT tedavi; konsolidasyonda sistemik MTX'in düşük doz seviyesini dengelemek için idamenin 4. haftasından başlayarak 4 haftada bir (4, 8, 12, 16, 20, 24. haftalarda toplam 6 doz) IT MTX verilir. MSS relaps riskinin artmaması içindir. MTX dozu tablodaki gibidir.

Pnömosistis carini profilaksisi tüm hastalarda zorunludur. Bunun için ko-trimoksazol 25/5 mg/kg/gün, PO, 2 bölünmüş dozda, haftada 3 gün (tercihen MTX almadığı gün) verilir.

2.1.11.5. Radyoterapi

ALL'li bazı hastalarda hastalıklarının önlemek veya tedavi etmek için radyasyon tedavisi uygulanır. Profilaktik Kraniyal RT (pKRT) : MSS statüsü 1/2 olan hastalara verilir. T-ALL + BK>100 x10⁹/L olanlar veya transplante edilmemiş HR grubundakilere (HR grubu B-ALL ve prednizona zayıf yanıt verenler hariç) verilir. Yaş≥1, 12 Gy dozunda, reindüksiyon tedavisi tamamlandıktan sonraki 1,5 hafta boyunca verilir. Terapötik Kraniyal RT (tKRT) : Tüm MSS statüsü 3 olan hastalara verilir. Yaş ≥ 1 <2 y, 12 Gy; yaş ≥ 2, 18 Gy dozunda, reindüksiyon tedavisi tamamlandıktan sonraki 2,5 hafta boyunca verilir. Ayrıca konsolidasyon kemoterapisinin sonrasında hala devam eden biyopsi ile kanıtlanmış tek taraflı yada bilateral testiküler lösemi durumunda, lokal radyoterapi toplam 18 Gy doza kadar fraksiyone etmek gerekir.

2.1.11.6. Kök hücre transplantasyonu (KİT)

Kemik iliği, periferik kan veya umbilikal kordon kanından elde edilen kök hücreler kullanılarak yapılabilmektedir. Morbidite ve mortalitesi yüksek bir tedavi yöntemi olduğundan her hastaya KİT yapılmaz. ALL'li ergenler ve genç yetişkinler, 15 yaşın altındaki çocuklara göre daha kötü bir prognoza sahiptir ve daha yoğun tedavi gerektirir. Allojenik KİT için endikasyonlar tabloda verilmiştir (Balduzzi et al., 2005).

Tablo 1. Allojenik KİT için endikasyonlar

Endikasyonlar	Uygun aile donörü ile KİT	
33. gün tedaviye yanıtız	+	
Hipodiploidi(<44 kromozom)	+	
Steroide zayıf yanıt (PPR)	T-ALL	+
	pro B-ALL	+
	BK>100 x10 ⁹ /L	+
	t(9;22) veya BCR/ABL	+
	t(4;11) veya MLL/AF4*	+
Steroide iyi yanıt (PGR)	t(9;22) veya BCR/ABL	+
HR	15. gün Kİ: M3 **	+

* Sadece infantlarda (<1 yaş)

** Sadece kemikiliğinin 15. günde M3 olmasıyla HR grubuna giren hastalarda KİT endike değildir.

2.2. Akut Myeloid Lösemi

2.2.1. Tanım ve epidemiyoloji

Akut myeloid lösemi (AML), kemik iliğindeki myeloid öncül hücrelerin kontrolsüz çoğalması ve farklılaşması sonucu oluşan heterojen bir hastalıktır (*LANZKOWSKY'S MANUAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY SEVENTH EDITION*, 2021). Çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %35'ini teşkil eden akut lösemilerin %80'ini ALL oluştururken, %15-20'sini AML oluşturur (de Rooij et al., 2015).

Akut myeloid lösemiler ilk 2 yaşta ve adolesan çağda sık görülür, yaşla ilişkisi bimodal dağılım gösterir. Kız ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir (Gutierrez & Silverman, 2015b). Yaşamın ilk 1 yılında AML sıklığı yılda 1,5/100.000 iken bu oran 1-4 yaş arası çocuklarda 0,9/100.000'e, 4-9 yaş arası çocuklarda 0,4/100.000'e düşer. 9 yaştan erişkinliğe doğru giderek artan bu oran, 65 yaş üstü bireylerde 16,2/100.000 civarına ulaşır (de Rooij et al., 2015; Howlader et al., 2014).

2.2.2. Patogenezi

Akut myeloid lösemi, hematopoetik öncül hücrelerde çoklu gen mutasyonları ve kromozomal yeniden düzenlemeler sonucunda klonal transformasyon, hematopoetik farklılaşmanın bozulması, kontrolsüz çoğalma ve hücrelerin hayatta kalma yeteneği kazanması ile meydana gelir (Lagunas-Rangel et al., 2017).

Akut myeloid lösemi gelişimi için tek genetik değişiklik çoğunlukla yeterli olmamakla birlikte “Çift vuruş modeli” olarak adlandırılan modelde birbirini tamamlayarak lösemik transformasyona neden olan en az iki genetik değişiklik oluşmalıdır (Gilliland et al., n.d.; Gutierrez & Silverman, 2015b).

Sınıf 1 mutasyonlar, transformasyonu etkilememekle birlikte genellikle tirozin kinaz reseptörü üzerinden etki ederek hücre çoğalmasını ve/veya sağ kalımını artırır. Bunlar arasında TP53, c-Kit, K-ras , FLT3, JAK2, PTPN11, N-ras mutasyonları bulunur (Lagunas-Rangel et al., 2017).

Sınıf 2 mutasyonlar, bir onkogen aktivasyonuna yol açarak transformasyonu ve apoptozu bozmakla birlikte bunlar da tek başına proliferasyon için yetersizdir.

Bunlar arasında , monozomi 7, monozomi 5, HOX , CEBPA, NPM1 mutasyonları, RUNX1-RUNX1T1, PML/RARA, CBFB-MYH11 gen füzyonları, MLL gen rearanjmanları, 5q-, 7q, 20q- delesyonları bulunur (Gutierrez & Silverman, 2015b).

Ayrıca iki sınıfa da dahil olmayan, hem çoğalma hem transformasyonda etkili olabilen epigenetik düzenleyici mutasyonlar tanımlanmıştır. Bunlar arasında WT1, IDH1, IDH2 mutasyonları bulunur (Lagunas-Rangel et al., 2017).

Myelodisplazi zemininde ya da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında tanımlanan myeloproliferatif neoplazilerin (polistemia vera, esansiyel trombositoz, primer myelofibroz) blastik transformasyonu sonucu AML gelişebilmektedir (Gutierrez & Silverman, 2015b).

2.2.3. Etiyoloji ve risk faktörleri

Çocukluk çağı akut myeloid lösemileri en sık de novo ortaya çıkmakla birlikte birçok risk faktörü bu durumla ilişkilendirilmiştir (Rubnitz et al., 2008). İyonize radyasyon, herbisid ve pestisidler (organofosfatlar), petrol ürünleri, benzen gibi çevresel etkenler kazanılmış risk faktörleri arasında olup AML gelişiminde rol oynamaktadır (McBride, 1998; Puumala et al., 2013; Rubnitz et al., 2008). Alkilleyici ajanlar (ifosfamid, siklofosfamid, klorambusil, nitrojen mustard, melfalan), topoizomeraz 2 inhibitörleri (epirubisin, doksorubisin, etoposid) içeren kemoterapiler veya radyoterapiye bağlı AML gelişimi genellikle MLL gen yeniden düzenlemesi (11q23), 5 ve 7. kromozomlarda yapısal değişiklikler ile birliktelik gösterir (de Rooij et al., 2015; Pedersen-Bjergaard, 1992).

Miyelodisplastik sendrom, juvenil myelomonositik lösemi (JMML), paroksizmal nokturnal hemoglobinüri gibi edinsel hastalıklar da AML etiyojisinde yer alır (McBride, 1998; Puumala et al., 2013; Rubnitz et al., 2008). MDS hasta grubunun yaklaşık %25-30 kadarı AML'ye ilerlemekte ve lösemi ile kaybedilmektedir (Chan et al., 2002).

Genetik hastalıklar içinde AML ile en fazla ilişkilendirilen Down sendromudur (47,XX +21). Bu gruptaki hastaların yaklaşık %10'unda GATA1 gen mutasyonuna bağlı geçici myeloproliferatif bozukluk saptanır. Akut megakaryositik lösemi

(AMKL) 4 yaşından küçük Down sendromlu hastalarda 1/500 sıklıkla en sık görülen malignite olup kemoterapiye oldukça duyarlıdır (B. Lange, 2000; Zipursky, 2003).

Kalıtsal kemik iliği yetersizliği sendromları (Shwachman-Diamond sendromu, Diamond-Blackfan anemisi, diskeratozis konjenita, Kostmann sendromu, konjenital amegakaryositik trombositopeni gibi) ve DNA onarım mekanizması bozuklukları (ataksi telenjiyektazi, Bloom sendromu, Fanconi anemisi gibi) AML gelişimine yatkınlık yaratan kalıtsal hastalıklardır (Gutierrez & Silverman, 2015b).

Noonan sendromunda PTPN11 gen mutasyonu ve Nörofibromatozis tip 1'de 17. kromozomdaki nörofibrin tümör supresör geninde mutasyon juvenil myelomonositik lösemi (JMML) ile ilişkilendirilmiş olup, bu grup AML açısından ilerde yüksek risk taşır (Gutierrez & Silverman, 2015b; Matsubara et al., 2005; Shannon et al., 1994).

Klinefelter sendromu (47,XXY) AML dahil birçok hematolojik maligniteler ile ilişkilendirilmiştir (Hasle et al., 1995).

Etiyolojide genetik yatkınlıkla ilgili az sayıda veri olmakla birlikte ailesel vakalar da tanımlanmıştır. GATA2, TP53, CEBPA, RUNX1 gibi genetik mutasyonlar MDS'ye ve MDS zemininde de AML için predispozan olabilir. Sporadiklerin aksine ailesel MDS/AML vakaları daha genç yaşta görülür ve aile öyküsü vardır (Owen et al., 2008).

2.2.4. Tanı ve sınıflandırma

AML tanısı için kemik iliği aspirasyonu ve periferik kan yayması yapılır. Kan ve kemik iliği yaymaları May-Grünwald-Giemsa veya Wright-Giemsa boyaları ile boyanarak morfolojik olarak incelenir. Kemik iliği yaymasında 500 çekirdekli hücre, periferik kan yaymasında ise en az 200 lökosit sayılması önerilir. AML tanısı için periferik kan veya kemik iliğinde blast oranı %20 ve üzerinde olmalıdır (t(15;17), t(8;21), inv(16), t(16;16), myeloid sarkomlar ile olan AML'ler hariç) (Döhner et al., 2010; Vardiman et al., 2002).

2.2.4.1. Morfoloji

Lösemik hücrelerin köken aldığı öncül hücre grubunu (farklılaşmamış, myeloblastik, monoblastik, eritroblastik, megakaryoblastik) belirlemek amacıyla morfolojik değerlendirme yapılır. SB (Sudan Black) ve myeloperoksidaz (MPO) ile boyanma myeloblastik, PAS (Periyodik asit-Schiff) ile boyanma eritroblastik, NSE (nonspesifik esteraz) ile boyanma ise monoblastik öncül hücre grubuna işaret eder (Creutzig, Van Den Heuvel-Eibrink, et al., 2012).

Auer çubukları MPO ve SB ile pozitif boyanan iğne şeklinde, azurofilik, sitoplazmik inklüzyon cisimleridir. Akut miyelomonositik lösemi, akut promyelositik lösemi (APL) ve t(8; 21) ile birlikte olan AML vakalarında sıklıkla görülür. Çoğunlukla iyi prognoz göstergesidir (Gutierrez & Silverman, 2015b; Vardiman et al., 2009).

2.2.4.2. İmmunfenotiplendirme

Akut myeloid lösemilerde en sık saptanan yüzey antijenleri, CD13, CD14, CD15, CD33, CD34, CD41, CD61, CD117'dir (Vardiman et al., 2002). Myeloid hücrelerden köken alan blastlar genelde CD33, CD34, HLA-DR eksprese eder ve myeloid farklılaşma arttıkça CD15 ekspresyonu artarken CD34 azalır. Monositik hücreler, matürasyonun her seviyesinde HLA-DR taşımakla birlikte CD14 ekspresyonu çoğunlukla görülür. CD13 ve CD33 nötrofil ve monosit prekürsörlerine özgü yüzey antijenleridir. Megakaryositik hücreler ve trombositler ise CD41, CD42 ve CD61 yüzey antijenlerini taşır (Gutierrez & Silverman, 2015b).

İmmunfenotiplendirme özellikle minimal differansiye lösemi (FAB M0) ile akut megakaryositik lösemi (AMKL, FAB M7) ile MLL gen rearanjmanı pozitif ALL ve AML ayırımında gereklidir. Minimal differansiye lösemi MPO ile boyanma göstermeyebilir; ancak immunfenotiplendirmedeki miyeloid belirteçler (MPO proenzim, CD13, CD33, CD117) daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Akut megakaryoblastik lösemide megakaryoblastlar CD41, CD42 ve CD61 eksprese eder. Tekrarlayan sitogenetik değişikliklerle birlikte olan AML'lerde (örneğin t(8;21) CD19 çoğunlukla pozitifdir) karakteristik immunfenotipik bulgular gösterebilir (Creutzig,

Van Den Heuvel-Eibrink, et al., 2012; Döhner et al., 2010; Gutierrez & Silverman, 2015b).

2.2.4.3. Sitogenetik

Sitogenetik çalışma en önemli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Akut myeloid lösemi hastalarında başlangıç cevabı, sağ kalım, remisyon süreci hakkında bilgi verir (Mrózek et al., 2001; Vardiman et al., 2002).

Çocukluk çağı AML'lerin %70-80'inde yapısal ve sayısal sitogenetik anomaliler bulunur. FISH (floresan in situ hibridizasyon) yöntemi kromozom parça kayıpları ve translokasyonlar sonucu oluşan füzyon genlerinin analizde kullanılır. Tanı anında FISH ile bakılması önerilen kromozomal değişiklikler t(8;21), inv (16), t(15;17) ve MLL rearanjmanıdır (Creutzig, Van Den Heuvel-Eibrink, et al., 2012). Yetişkin ve çocuklarda yaşa bağlı sitogenetik değişikliklerin sıklığı değişmekle birlikte inceleme basamakları çoğunlukla aynıdır. CBF (core binding factor) mutasyonları (t(8;21), inv (16)), t(15;17), 11q23/MLL rearanjmanı erişkinlerin aksine çocukluk çağı AML'lerinin yaklaşık %50'sinde en sık saptanan genetik anomalilerdir (Von Neuhoff et al., 2010). Benzer bir durum t(1;22) ve t(7;12)'de de vardır ve çocuk yaş grubunda daha sık görülür. MLL rearanjmanı 1 yaş altı çocukların yaklaşık %50'sinde saptanırken, t(8;21) ve inv (16) daha çok büyük çocuklarda görülür (Creutzig et al., 2008).

Çocukluk çağı AML'lerinde 5q delesyonu, 12p değişiklikleri, Monozomi 5, monozomi 7 %3-5 sıklıkta daha nadir görülmekle birlikte tüm alt tiplerle birlikte olabilir. Monozomal karyotip erişkin hasta grubunda kötü prognozla ilişkilendirilmiştir, ancak çocukluk döneminde çok daha nadir görülür (Breems et al., 2008). Trizomi 8 ve trizomi 21'e çoğunlukla başka genetik değişiklikler eşlik eder (Creutzig, Van Den Heuvel-Eibrink, et al., 2012).

FISH ile saptanamayan nokta mutasyonları için moleküler genetik incelemeler gereklidir. Normal karyotipli AML'lerde NPM1, WT1 ve biallelik CEPBA mutasyonu; CBF-AML'lerde c-KİT mutasyonu önerilen moleküler genetik incelemelerdir (Creutzig, Van Den Heuvel-Eibrink, et al., 2012).

Çocukluk çağı AML'lerinde FLT3 mutasyonunun sıklığı %2-8'dir ve kötü prognoz göstergesidir. Rutin incelenmesi önerilir. Çoğunlukla t(5;11) ve t(15;17) ile birlikte saptansa da normal karyotipte de görülebilir (Meshinchi et al., 2006).

Tablo 2. AML'de tanımlanmış sitogenetik ve moleküler genetik değişiklikler ve prognostik özellikleri (Creutzig, Van Den Heuvel-Eibrink, et al., 2012; Hasle et al., 2008)

İyi prognoz	t(8;21), t(15;17), t(1;11), inv(16) CEBPA çift mutasyonu, NPM1 mutasyonu GATA1 mutasyonu
Orta risk	Normal karyotip, Olumlu ve olumsuz prognoz ile kesin ilişkisi kurulmamış tüm genetik değişiklikler
Kötü prognoz	Mozozomi 5, del(5q) Monozomi 7, del (7q) İnv(3), t(6;9), t(7;12), t(9;22) t(4;11), t(5;11), t(6;11), t(10;11) FLT3-ITD mutasyonu WT1 mutasyonu (FLT3-ITD ile birlikte) Kompleks karyotip (>3 kromozomal anomali) 17p değişiklikleri, 12p değişiklikleri

2.1.5. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2002 yılında morfolojinin yanı sıra sitogenetik ve displazi bulgularının dahil edildiği yeni bir sınıflama sistemi oluşturmuştur. FAB sınıflamasından iki ana farkı vardır:

1. Tanıda gerekli kemik iliği blast yüzdesi %30'dan %20'ye çekilmiştir. Tekrarlayıcı sitogenetik anomalilerin saptanması durumunda blast yüzdesinden bağımsız tanı konulabilmesi sağlanmıştır.
2. Özel ve biyolojik alt gruplara göre AML'ler kategorize edilmiştir (Vardiman et al., 2002, 2009).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması AML'yi 6 ana kategoriye ayırır:

1. Tekrarlayan genetik bozukluklarla birlikte olan AML
2. Myelodisplazi ile ilişkili değişikliklerle birlikte olan AML
3. Tedavi ile ilişkili myeloid neoplazmlar
4. Başka şekilde sınıflandırılmayan AML

5. Myeloid sarkom
6. Down sendromu ile ilişkili olan myeloid proliferasyonlar

2.1.6. Klinik bulgular

Klinik lösemik hücrelerin infiltre ettiği organ ve dokuya bağlı olarak değişkenlik gösterir. Kemik iliğinin tutulumu sonucu anemi, nötropeni, trombositopeni ortaya çıkabilir. Bunun kliniğe yansması ateş, enfeksiyon, kanama, halsizlik, solukluk gibi nonspesifik septomlar şeklindedir. Çoğu vakada hemoglobin 9 gr/dL'nin altındayken, 3 g/dL'ye kadar düşmüş hemoglobin de hastalarda saptanabilir. Vakaların yaklaşık %50'sinde trombosit $50.000/\text{mm}^3$ 'den az olarak saptanmıştır ki bu tablo kliniğe burun ve dişeti kanamaları, peteşi, morluk hatta kimi zaman ise hayatı tehdit eden pulmoner, gastrointestinal, santral sinir sistemi kanaması şeklinde yansır. Granülositlerin sayıca azalmış ve fonksiyonun bozulmuş olması nedenli yeni AML hastalarında çoğunlukla bakteriyal enfeksiyonlar ağır şekilde seyreder (Gutierrez & Silverman, 2015b). Vakaların yaklaşık %20'sinde kemik iliği tutulumuna bağlı kemik ağrıları ortaya çıkmaktadır (Cooper et al., 2011).

Tanı anında vakaların yaklaşık %20'sinde hiperlökositoz ($\text{BK} > 100.000/\text{mm}^3$) saptanmış olup inv(16), AML M1/M4/M5 ve FLT3-ITD ile birlikteliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Hiperlökositoz klinikte pulmoner (hipoksi) ve nörolojik (iskemi) bulgularla sıklıkla karşımıza çıkar (Sung et al., 2012).

Ekstramedüller lösemik infiltrasyon hepatosplenomegali, lenfadenopati, orbita, merkezi sinir sistemi (MSS), gingiva, testis, deri tutulumlarını içerir. Tanı anında hastaların yaklaşık %50'sinde hepatosplenomegali, %10-20'sinde lenfadenopati saptanmaktadır (Cooper et al., 2011).

AML hastalarının tanı anında %15 kadarında beyin omurilik sıvısında (BOS) myeloblast ($>5 \text{ blast}/\text{mm}^3$) saptanır. ALL ile kıyaslandığında AML'de MSS tutulumu daha fazla görülür. Tanı anında 2 yaşından küçük olmak, yüksek lökosit sayısı, inv(16), (9;11), t(8;21) MSS tutulumu ile ilişkilendirilmiştir (Gutierrez & Silverman, 2015b; C. H. Pui & Howard, 2008).

Leukemia cutis ya da mor görünümünden dolayı blueberry muffin lezyonları AML'nin cilt tutulumunun özel adıdır. FAB M5 (monositik lösemi) tanılı infantlarda çoğunlukla saptanır. Diş eti hipertrofisi FAB M4 (myelomonositik lösemi), M5 (monositik lösemi)'de diğer alt tiplere göre daha sık saptanır. AML'de testis tutulum sıklığı ALL'ye göre daha azdır (Gutierrez & Silverman, 2015b). Myeloid sarkomlar (ekstramedüller miyeloid tümör, granulositik sarkom, kloroma) ekstramedüller yerleşmiş olan myeloblast veya erken evre myeloid hücrelerden köken almakla birlikte en sık ciltte daha sonra orbitada yerleşim gösterir. Genellikle t(8;21) saptanır (Gutierrez & Silverman, 2015b; Samborska et al., 2016).

Tümör lizis sendromu artmış lökosit metabolizmasına bağlı ortaya çıkarken; hipokalsemi, hipokalemi, hipoalbuminemi, hipofosfatemi renal tübüler fonksiyonların hasarına bağlı ortaya çıkabilir (Cooper et al., 2011).

Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), FAB M3 (promyleositik lösemi)'de diğer alt tiplere göre daha sık görülür. All-trans retinoik asitin (ATRA) rutin kullanıma girmesiyle erken ölüm vakalarında önemli derecede azalma bildirilmiştir (Gutierrez & Silverman, 2015b).

2.1.7. Prognostik faktörler

AML'de prognozu etkileyen faktörler arasında tedaviye yanıt, sitogenetik ve moleküler özellikler, hastanın özellikleri yer alır. Hastaya ait özellikler içinde ırk, cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, eşlik eden hastalıklar, ilaç metabolizmasında etkili gen polimorfizmleri bulunur (Radhi et al., 2010). Beyazlarda, Afrikalı Amerikalılar ve Hispanikler'e göre sağkalımın belirgin ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır (Aplenc et al., 2006; Hossain et al., 2015; Howlader et al., 2014). Tüm yaş grupları içinde cinsiyet mortalite için fark oluşturmazken, adolesan ve genç erişkin yaş grubunda erkeklerde mortalite daha yüksek bulunmuştur (Creutzig et al., 2018; Hossain et al., 2015; Howlader et al., 2014). Yaş, AML prognozunda bağımsız risk faktörü olarak kabul edilir (Creutzig et al., 2008). Yapılan birçok araştırmada 10 yaş ve altı AML hastalarında tedavi yanıtının daha iyi, relaps oranının ve mortalitenin ise daha az görüldüğü gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak son 30 yılda revize edilip yoğunlaştırılan tedavi protokollerini 10 yaş altındaki çocukların daha iyi tolere etmesi

ve AML'nin 10 yaş altı ve üstünde farklı biyolojik özellikler barındırması gösterilmiştir (Creutzig et al., 2018; Hossain et al., 2015; Razzouk et al., 2006; Rubnitz et al., 2004). Beden kitle indeksi (BKİ) çok düşük ya da çok yüksek olan AML hastalarında sağkalım daha düşük, mortalite daha yüksek saptanmıştır (B. J. Lange et al., 2005).

Down sendromlu AML hastalarında %90'ın üzerinde remisyon (sitarabine duyarlılığın yüksek olması) sağlanırken eşlik eden Kostman sendromu, Fanconi aplastik anemisi gibi hastalıklarda prognoz kötüdür (artmış tedavi toksisitesi) (Cooper et al., 2011; Klusmann et al., 2008).

Tanı anında yüksek blast varlığı, tedaviye cevapsızlık, erken ölüm ile ilişkili olmakla birlikte olaysız sağkalımla ilişkisizdir (Creutzig et al., 1999; Creutzig, Zimmermann, et al., 2012).

Yine tanı anında beyaz küre sayısının $100.000/\text{mm}^3$ 'den fazla olması (hiperlökositoz) erken ölüm ile ilişkili olup kötü prognoz göstergesidir (Sung et al., 2012).

Tedavi ilişkili AML'ler yetişkinlere benzer şekilde pediatri yaş grubunda da kötü prognozlu seyredip ilk remisyonundan sonra kemik iliği transplantasyonu (KİT) önerilir (Creutzig, Van Den Heuvel-Eibrink, et al., 2012).

Morfolojik olarak sınıflandırıldığında kötü prognozla ilişkilendirilen alt gruplar AML M0, M6, M7 (Down sendromu ile birlikte olmayan) iken; M3 iyi prognozludur (Gutierrez & Silverman, 2015b).

Myeloid sarkom (MS) varlığının prognoz üzerindeki etkisi net olmamakla birlikte leukemia cutiste (cilt yerleşim) agresif hastalık seyrine bağlı kötü prognoz saptanmıştır. Orbita ve MSS yerleşimli vakalarda sağkalımın ekstramedüller yayılımı olmayan AML'lere göre daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Samborska et al., 2016). Tanıda MSS tutulumunun olması sağkalım üzerine etkisi bulunmasa da hastalığın üks olasılığını artırmaktadır (Johnston et al., 2010, 2017).

Sağkalım açısından en önemli iki prognostik faktör, indüksiyon tedavisine yanıt ve sitogenetik ve moleküler özelliklerdir. Bu iki ana parametre AML'nin risk

grubunun belirlenmesinde kullanılır (Creutzig et al., 1999; Creutzig, Van Den Heuvel-Eibrink, et al., 2012).

Uygulanan protokole bağılı olarak ilk değerlendirme zamanı 15. veya 28. gün olarak değişebilmektedir. İlk değerlendirmede kemik iliğinde blast saptanmaması, birinci ve ikinci ind ksi on k r  sonrası kemik iliği değerlendirmesindeki tedaviye yanıt, sağkalım ve prognozun önemli bir belirleyicisidir (Abrahamsson et al., 2011; Creutzig, Van Den Heuvel-Eibrink, et al., 2012; Wheatley et al., 1999).

Relaps ve hastalığa bağlı ölüm oranı, minimal rezidüel hastalık saptanan hastalarda artmış olarak gösterilmiştir (Sievers et al., 2003; Steinbach et al., 2015).

Down sendromu karyotipinde GATA1 gen mutasyonu, t(1;11), t(8;21), t(15;17), t(9;11), inv(16), normal karyotipte NEPM1 ve CEBPA  ift mutasyonu olması iyi prognoz göstergesi iken kompleks karyotip, t(4;11), t(6;9), t(5;11), t(6;11), t(9;22), t(7;12), t(10;11), inv (3), monozomi 5 ve 7, FLT3-ITD mutasyonu, del5q kötü prognoz göstergesidir (Creutzig, Van Den Heuvel-Eibrink, et al., 2012).

2.1.8. Tedavi

Risk gruplarına göre farklı tedavilerin düzenlenmesi, daha yoğun kemoterapi rejimlerinin uygulanması, destek tedavilerindeki ilerlemeler AML’de 1960’lardaki 5 yıllık sağkalımı %10’lardan %65’e çıkarmıştır. Tüm bu gelişmelere rağmen k r ALL’ye göre AML’de daha düşüktür (Yöntem & Bayram, n.d.).

Tedavide amaç tam remisyon ve remisyon devamlılığını hastayı en az yan etkiye maruz bırakarak sağlamaktır. Sitarabin ve antrasiklinler tedavinin temelini oluşturur. AML tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar arasında amsacrine, 6-thioguanine, dexamethasone, etoposide, mitoxantrone, siklofosfamid bulunur. Farklı merkezler kendi tedavi protokollerini oluşturmuş olsada AML’de en sık tercih edilen ilaçlar 6-thioguanin, antrasiklin, etoposid, sitarabindir (Anak & Uysalol, 2012).

Tedavi evrelerini remisyon ind ksi on, MSS profilaksisi ve postind ksi on oluşturur. Ind ksi on tedavisinin amacı kemik iliğinde blast oranını %5’in altına indirmek olup bunun için hastaya çoğunlukla sitarabin ve antrasiklinden oluşan bir

veya iki blok tedavi uygulanır. Farklı merkezlerde 6-thioguanin yada etoposid eklenmiş tedavi protokolleri de uygulanmaktadır (Yöntem & Bayram, n.d.).

Remisyonndan sonra postindüksiyon tedavisi verilmediğinde hastaların büyük çoğunluğunda relaps gerçekleştiği gözlemlenmiştir. İdame tedavisi bazı yeni protokollerde önerilmemektedir. Bunun nedeni olarak idame tedavisi ALL'deki gibi AML'de sağkalım üzerinde anlamlı etkisi olmadığı içindir (Perel et al., 2005).

Kemik iliği transplantasyonu (KİT) üzerinde net bir uzlaşısı yoktur ama uygun verici sağlandığında risk grubuna göre yapılabilir. Allojenik KİT'te relaps oranının az, ancak tedavi ilişkili mortalite nedeniyle sağkalımda etkisi olmadığı gösterilmiştir (Hasle, 2014). Otolog KİT yüksek riskli hastalarda uygun donör bulunamadığı takdirde alternatif olarak önerilmektedir (Anak et al., 2005; Ünüvar, n.d.).

Nörokognitif etkileri ve uzun dönem sekeller bırakması nedeniyle MSS profilaksisinde kranial radyoterapi üzerinde net uzlaşısı yoktur. Bunun yerine intratekal sitarabin birçok protokolda kullanılmakla birlikte tedavi süresi BOS lösemik hücrelerden temizlenene kadar haftada iki gündür (Creutzig, Zimmermann, Dworzak, et al., 2013; Yöntem & Bayram, n.d.).

Tüm bunlara ek olarak all trans retinoik asit (ATRA) AML M3'de sağkalım oranını %85'lere çıkarmıştır (Adès et al., 2010).

2.1.9. Komplikasyonlar ve destek tedavisi

AML tedavisi, yoğun ve myeloablatif olduğundan yoğun destek tedavileri gerekmektedir. Kanama ve tromboz AML tedavisinin özellikle ilk birkaç haftasında ortaya çıkıp ciddi mortalite ve morbiditeye neden olabilir. Yüksek serum LDH'ı, masif organomegali, hiperlökositoz tümör lizis sendromu görülme riskini artırır. Hiperlökositoz ve lökostazda lökoferez, parsiyal kan değişimi yapılır, hatta yoğun bakım izlemi gerekebilir. İndüksiyon döneminde allopürinol hiperürisemi normale dönene kadar verilir, hiperlökositozda ise rasburikaz kullanılabilir (Creutzig, Van Den Heuvel-Eibrink, et al., 2012).

Pansitopenide eritrosit ve trombosit replasmanı yapılmalı, ağır infeksiyonlarda ise hastaya granülosit desteği sağlanmalıdır. Dissemine intravasküler koagülasyonda

ise taze donmuş plazma verilir, gerekirse plazmaferez uygulanır. Hastaya verilmeden önce tüm kan ürünlerine filtreleme ve ışınlama (graft versus host hastalığı riski) prosedürleri uygulanmalıdır (Anak & Uysalol, 2012).

Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES), nöbet, serebellit yüksek doz sitarabin sonrası görülebilen yan etkilerdendir (Creutzig, Zimmermann, Bourquin, et al., 2013).

AML hastaları %70 bakteriyel sepsis, %20 fungal enfeksiyon riski taşıdığı için febril nötropenide vakit kaybetmeden intravenöz geniş spektrumlu antibiyotik gerekirse antifungal tedavi başlanmalıdır. Trimetoprim-sülfometoksazol profilaksisi (pneumocytis carinii enfeksiyonu) ve antifungal tedavi tanı anından itibaren tüm hastalara başlanmalıdır. Eğer yüksek riskli hastalarda uzun süreli nötropeni beklentisi varsa florokinolon grubu proflekside tercih edilir (Creutzig, Van Den Heuvel-Eibrink, et al., 2012). El hijyeni enfeksiyondan korunmada en etkili yöntemken nötropenik dönemde sosyal temasın azaltılmasının, ev hayvanları ile temasın kesilmesinin yada hastane yatışının enfeksiyon sıklığını azaltmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Sung et al., 2013; Tramsen et al., 2016).

Granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) nötropeni dönemini kısaltsa da profilaktik olarak önerilmez. G-CSF enfeksiyon sayısını, enfeksiyon ilişkili ölüm sıklığını, nötropenik atak sayısını azaltmamakla birlikte sağkalımı etkilememektedir. Lösemik blastlarda G-CSF reseptörünün özel bir izoformu saptan bir grup hastada G-CSF'in relaps ihtimalini arttırdığı gösterilmiştir (Creutzig, Van Den Heuvel-Eibrink, et al., 2012; Ehlers et al., 2010; Lehnbecher & Sung, 2014).

Geç dönem komplikasyonlar arasında obezite, osteopeni, büyüme geriliği, immün yetmezlik, primer hipotiroidizm, sekonder maligniteler olup uzun dönemde takip edilmelidir (Gutierrez & Silverman, 2015b).

Kardiyotoksisite antrasiklinlerde doza bağımlı akut yada kronik dönemde ortaya çıkabilir. Lipozomal daunorubisinin, idarubisine göre daha güvenlidir. Akut ve subakut dönemde atriyo-ventriküler bloklar, taşikardi görülebilirken, kronik dönemde kasılma kusurları, kardiyomiyopati ortaya çıkabilir (Creutzig, Zimmermann, Bourquin, et al., 2013).

2.3. İskelet Sistemi

2.3.1. Kemiğin yapısı

Yapısal olarak kortikal ve trabeküler olmak üzere iki çeşit kemik bulunur. İskelet sisteminin %80'i kortikal kemiklerden, %20'si trabeküler kemiklerden oluşur. Kortikal kemikler mekanik ve koruyucu, trabeküler kemikler ise metabolik işlevler üstlenmiştir (Buckwalter et al., 1996).

Kemiğin yapısal bölümü organik ve inorganik matriks olmak üzere iki bileşenden oluşur. Kemik çatıyı oluşturan organik matriks daha çok tip 1 kollajenden, daha az olarak da hücrelerden meydana gelmiş olup fibröz bir yapıdadır. Osteokalsin organik matriksteki kollajen dışı proteinlerin en önemlisidir. Kemiğe dayanıklılık veren inorganik matriks ise daha çok kalsiyum ve fosfor içeren hidroksiapatit kristallerinden, daha az da çeşitli inorganik minerallerden meydana gelmiştir (Buckwalter et al., 1996).

Kemikte 3 tip hücre bulunur: osteositler, osteoblastlar ve osteoklastlar. Kemik matriksin dış yüzeyinde bulunup matriksi çevreleyen osteoblastlar kalsiyumun ekstrasellüler sıvı ve kemik arasındaki hareketini düzenler. Kemik matriksin mineralizasyonunu sağlarlar. Osteoblastların gelişiminde etkili moleküller: fibroblast büyüme faktörü (FGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF- β), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1 ve 2), kemik morfojenik proteini (BMP), trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF)dür (Buckwalter et al., 1996; Mackiewicz et al., 2011). Osteoblastların üzerinde yer alan osteoklastlar mononükleer fagositik hücrelerden köken almıştır. Salgıladıkları proteazlar ile kemik resorpsiyonunu sağlarlar. Osteoklastların düzenlenmesi parathormon (PTH), kalsitonin, 1-25 OH D vitamini, RANKL/OPG (Reseptör aktivatör nükleer kappa β 'nin soluble ligandı/osteoprotegerin) oranı, IL-1 ve 6 ile gerçekleştirilir (Mackiewicz et al., 2011). Osteoblastların sentezledikleri matriksle lakünların içinde hapsolmasıyla osteositler oluşur. Kemikte en fazla bulunan ve en uzun yaşayan hücre grubudur (Buckwalter et al., 1996).

Kemiğin mineral yapısı: Kalsiyum (Ca): Kalsiyumun %99'u kemikte hidroksiapatit kristalleri şeklinde kalanı ise hücre dışı sıvıda bulunur. Hücre dışı sıvıda

kalsiyum %45 iyonize, %40 albümine bağlı, %15'i sitrat, fosfat, laktat gibi organik anyonlarla kompleks halde bulunur (Darcan, 2008; Holm, 2005; Pescovitz, 2004). İyonize kalsiyum serumdaki miktarının sabit tutulması kalsiyum metabolizmasında esastır ve bunun için PTH, D vitamini ve kalsitonin görev alır. Böbrekler kalsiyum ekskresyonunu düzenleyerek, duodenum ise kalsiyum emiliminde rol alır. D vitamini bağımlı kalsiyum bağlayıcı protein (CaBP) barsaklardan kalsiyum emilimini arttırırken, PTH böbrekten 1,25 (OH)₂ D₃ üretimini sağlar (Kruse, 1989).

Fosfor (P): Fosforun %85'i kemikte kalanı ise DNA, RNA, ATP, hücre yüzey lipidlerinde bulunur. Serumdaki fosforun %70'i fosfoprotein ve fosfolipitlere bağlı iken %30'u inorganik fosfat şeklinde bulunur. Klinikte rutin olarak inorganik fosfat ölçülür. Fosfor metabolizmasında 1,25(OH)₂ D₃ (bağırsaktan emilim) ve PTH (böbrekten emilim) görev alır (Darcan, 2008; Holm, 2005; Pescovitz, 2004).

Magnezyum (Mg): Magnezyumun %66'sı kemikte kalanı ise hücre içinde bulunur. Magnezyum metabolizmasında 1,25(OH)₂ D₃ (bağırsaktan emilim) görev alır (Darcan, 2008; Holm, 2005; Pescovitz, 2004).

2.3.2. Kemik formasyon ve resorbsiyonu

Kemik oluşumu iki fazdan oluşur: modelling ve remodelling. Epifiz plağının kapanmasından önce kemiğin enine ve boyuna büyümesi modelling, oluşmuş kemiğin sürekli formasyon ve rezorbsiyon ile yenilenmesi remodellingdir.

Kemik formasyonunda osteoblastların etkisi görülür. Önce primitif mezenkim hücre göçü olur, sonra osteoblastlara farklılaşma, maturasyon, matriks ve mineralizasyon gerçekleşir. 1,25 (OH)₂ D vitamini, IGF-1 ve 2, TGF- B, FGF, GH, androjen, östrojen, insülin osteoblastlar üzerinde tüm bu işlemler sırasında etkili olur. Steroid, kalsitonin ve PTH resorbsiyonu baskılayarak formasyona dolaylı katkı sağlar.

Kemik resorbsiyonunda ise osteoklastların etkisi görülür. PTH osteoblastları uyarak sitokin salınımı gerçekleşir. Salınan TNF- α , IL1, IL6 osteoklastları uyarır ve kollejenaz ve proteazlar ortaya çıkar (Darcan, 2008; Holm, 2005; Kruse, 1989; Pescovitz, 2004).

Parathormon (PTH): Hem osteoblastlar hem de osteoklastlar üzerinde etkili olup kemik yıkımını artırır ve kemikten Ca ve P salınımını sağlar. Plazma kalsiyumu PTH'nın ana düzenleyicisi olup, uzun süreli hipomagnezemi veya hipermagnezemi PTH salınımını durdurabilir. Salınımını etkileyen diğer faktörler arasında GH, progesteron, östrojen, prostoglandinler, IL-1, kortizol, katekolaminler, kalsitonin yer alır (Goltzman, 2008; Holm, 2005; Pescovitz, 2004). PTH böbrek üzerinde de etkilidir. Proksimal tübülde 1.25 OH D vitamini yapımını uyararak, distal tübülde ise kalsiyum ve magnezyum geri emilimini artırarak etki gösterir (Auerbach et al., 2011; Kruse, 1989).

D vitamini: Hem osteoblastlar hem de osteoklastlar üzerinde etkili olup kemik formasyonunda ana düzenleyici olarak rol oynar. Ergokalsiferol (D2) ve kolekalsiferol (D3) olmak üzere iki çeşittir. İki formu da inaktif olup aktivasyon için 1 ve 25'inci karbonlarından hidroksilasyonları gerekir. Böbreklerde 1 α hidroksilasyon, karaciğerde 25 hidroksilasyon gerçekleşir. 25 OH D vitamin kanda en fazla bulunan formdur. Aktif form 1,25 (OH)₂ D₃ olup bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini sağlar (Goltzman, 2008; Holm, 2005; Pescovitz, 2004).

Kalsitonin: Tiroid bezinin parafoliküler hücrelerinden salınır. Osteoklastların hem aktivitesini baskılayıp hem de matür osteoklastlara dönüşmesini engelleyerek kemik resorpsiyonunu baskılar. Fosforun böbrekten geri emilimini baskılar, 1,25 OH D vitamini yapımını uyararak barsaktan kalsiyum emilimini sağlar. Kemikte kalsiyum ve fosfor depolanmasını sağlarken serum kalsiyum ve fosforunu azaltarak etki gösterir (Auerbach et al., 2011; Holm, 2005; Kruse, 1989; Pescovitz, 2004).

2.3.3. Kemik yapım ve yıkım belirteçleri

Kemik metabolizma belirteçleri plazma, serum ve idrarda ölçülebilir. Kemik yapım belirteçleri arasında kemiğe spesifik olan osteokalsin, kemiğe spesifik olmayan alkalen fosfataz ve tip 1 kollajenin amino terminal propeptidi (PINP) bulunur. Kemik yıkım belirteçleri arasında tartarat dirençli asit fosfataz (TRAP), Tip1 kollajenin karboksi terminal telopeptidi (CTX), tip1 kollajenin amino terminal telopeptidi (NTX), deoksihidroksilidin bulunur (Eastell et al., 2018).

2.3.4. Çocuklarda osteoporoz

Osteoporoz genellikle ileri yaşta görülmesine rağmen kronik hastalıkları olan çocukların yaşam sürelerinin uzaması ve kemiğe toksik ilaçlara maruz kalmaları nedeniyle daha erken yaşlarda giderek artan sıklıkta görülmeye başlanmıştır (Bianchi, 2007). Dünya Sağlık Örgütü osteoporozu kemik dokusunun mikro-mimari yapısında bozulma ve düşük kemik yoğunluğu ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığı olarak tanımlanmıştır (*Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Report of a WHO Study Group*, n.d.). Osteopeni kemik mineral yoğunluğu veya kemik dokusunda azalma olarak tanımlanır. Erişkinlerde tanı kriterleri olmakla birlikte çocuklarda net bir uzlaşma yoktur. Erişkinlerde ölçülen kemik mineral yoğunluğu t skoru, çocuklarda ölçülen değer yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollerle karşılaştırılarak z skoru şeklinde hesaplanır. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı sınıflamada z skorunun -1 ve -2 arasında olması osteopeni, -2'den düşük olması ise osteoporoz olarak tanımlanmaktadır. Osteoporoz tanısında z skoru tek başına yeterli değildir, bazen kırık riskini belirlemede yetersiz kalmaktadır. Spontan kırık gelişmesi veya zayıf darbe alma sonucu kırık olması gibi durumlarda önemlidir (*Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Report of a WHO Study Group*, n.d.; Rauch et al., 2008). Erişkin kemik kitlesinin büyük bir çoğunluğu adölesan dönemde oluşur ve buna "zirve kemik kitlesi" denir. Kızlar için bu dönem ortalama 12,5 yaş, erkekler için ise 14 yaştır. Osteoporozu olan çocuklar, sadece çocukluk çağında değil erişkin dönemde de iskelet morbiditesi açısından risk altındadırlar (Ma & Gordon, 2012).

Primer Osteoporoz: Primer osteoporozun en sık sebebi osteogenezis imperfectadır. Tip 1 kollajenin yapımındaki genetik bozukluk sonucu ortaya çıkar ve çeşitli kemik kırıkları, mavi sklera, eklem laksitesi, işitme azlığı gibi durumlara neden olur. Ehlers-Danlos, Marfan gibi bağ dokusu hastalıkları da düşük kemik yoğunluğu açısından risk taşımaktadır (Ma & Gordon, 2012). Yürüme güçlüğü, kemik ağrıları ve kırıkları ile ortaya çıkan idiopatik juvenil osteoporoz primer osteoporozun bir başka formudur ve genellikle puberteden önce ortaya çıkar (Ma & Gordon, 2012; Shaw, 2007). LRP5 molekülünde homozigot mutasyon sonucu otozomal resesif geçişli

“osteoporoz-psödoglioma” sendromunda ise juvenil osteoporoz ve körlük ortaya çıkar (Ma & Gordon, 2012).

Sekonder Osteoporoz: Sekonder osteoporozun birçok sebebi vardır. Yetersiz Ca ve D vitamini alımı, kronik malnutrisyon, hemato-onkolojik hastalıklar, endokrinolojik problemler, proinflatuar sitokinler bu sebepler arasında sayılabilir.

Kemik yoğunluğunu belirleyen faktörler arasında kas kitlesi de yer almakla birlikte kas kitlesinin kaybı kemik yoğunluğunda azalmaya neden olur. Nöromuskuler hastalıklarda hastalığın kendisine bağlı, kronik hastalıklarda ise yetersiz beslenme, iştahsızlık ve fiziksel aktivite imkânlarının kısıtlı olmasına bağlı kas kitlesinde kayıp oluşur. Kronik hastalıklar içinde kistik fibroz ve pediatrik kanser hastaları osteoporoz açısından en riskli gruplardır. . Kronik inflamasyonda salınan TNF- α , IL-1, IL-6 gibi sitokinler de kemik yıkımına neden olmaktadır. D vitamini yetmezliğine neden olabilecekleri için güneş ışığına maruziyetin azalması ve yetersiz beslenme de osteoporoz açısından risk oluşturur. Hemato-onkolojik hastalıklar primer olarak kemikten kaynaklanması, kemiğe metastaz, kemiğin inflamasyonu gibi nedenlere yol açarak kemik yıkımına neden olabilir (Ma & Gordon, 2012). Glukokortikoidler hem kemik yapımını bozmakta, hem de kas kitlesinde azalmaya yol açmaktadır. Sekonder osteoporozun erişkinlerde en sık nedenidir. Kemoterapi ve radyoterapi hem osteotoksiktirler hem de endokrinopati açısından yüksek risk taşır (Ma & Gordon, 2012).

2.3.5. Çocuklarda osteonekroz (avasküler/aseptik nekroz)

Aseptik osteonekroz olarak da bilinen osteonekroz, eklem yüzeyinin altındaki kemiği, özellikle alt ekstremitelerin ağırlık taşıyan eklemlerini tahrip edebilen ciddi bir kemoterapi komplikasyonudur. Osteonekroz genellikle yüksek doz glukokortikoid tedavisi ve kemik iliği nakli ile ilişkili olmakla birlikte diğer kemoterapi türleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [13-16] (Bar et al., 2020; Fan et al., 2011; Lackner et al., 2005; Salem et al., 2013). Adelosan dönemde daha sık ortaya çıkar (Bar et al., 2020; Lackner et al., 2005; Salem et al., 2013). Osteonekroz genellikle ağırlık taşıma sonucu ağrı ile kendini gösterir ancak asemptomatik de olabilir. Çoğu semptomatik osteonekroz vakası ağırlık taşıyan eklemleri (örneğin, femur başı ve femur ve tibial

kondiller) içerir, ancak aynı hastada sıklıkla birden fazla eklem etkilenir (Lackner et al., 2005).

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisi alan çocukların yüzde 2 ila 10'u semptomatik AVN geliştirir (Chen et al., 2015; Kawedia et al., 2011; Padhye et al., 2016). Bir çalışmada semptomatik osteonekroz oranı yüzde 17 (10 yaşından küçük çocuklarda yüzde 10 ve 10 yaşından büyük çocuklarda yüzde 45) ve genel asemptomatik hastalık oranı yüzde 72 idi (Kawedia et al., 2011). Bu oranların önceki raporlardan daha yüksek olma nedeni çalışmada indüksiyon tedavisi sırasında manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile rutin tarama kullanılmış ve minimal disfonksiyon mevcutken semptomatik hastalık tanımlanmıştır. Çoğu osteonekroz vakası kemoterapi sırasında veya kısa bir süre sonra ortaya çıkar; osteonekrozun başlangıcı, kemoterapinin başlamasından 6 ila 53 ay sonra değişir (Lackner et al., 2005). 30 yaşından küçük ALL hastalarında beş yıllık kümülatif osteonekroz insidansı yüzde 21 idi [20] (Valtis, Stevenson, et al., 2022). Uzun süreli bir çalışma, AVN'nin tedaviden yıllar sonra gelişebileceğini düşündürmektedir (Kadan-Lottick et al., 2008).

Osteonekroz, ALL tedavisinin özellikle yaygın bir komplikasyonu olmakla birlikte aynı zamanda primer tedavi olarak veya graft-versus-host hastalığı için glukokortikoid alan hematopoietik hücre nakli (HCT) yapılan hastaların önemli bir bölümünü etkiler [16] (Bar et al., 2020). Osteonekroz ayrıca non-Hodgkin lenfoma, Hodgkin hastalığı ve diğer lösemiler dahil olmak üzere glukokortikoidlerle tedavi edilen diğer malignitelerde de görülür (Fan et al., 2011; Lackner et al., 2005; Salem et al., 2013).

Hastanın yaşı ve glukokortikoid tedavisinin dozu ve süresi önemli risk faktörleridir (Kadan-Lottick et al., 2008; Latoch et al., 2022; Mattano et al., 2012; Rao et al., 2019). Kemoterapi ile ilişkili osteonekroz vakalarının çoğu, 10 yaşın üzerindeki çocuklarda ve ergenlerde görülür (Bar et al., 2020; Kawedia et al., 2011; Lackner et al., 2005; Salem et al., 2013). Bunun nedeni muhtemelen bu yaş grubundaki hızlı kemik büyümesi ve kemik döngüsünün glukokortikoidlerin patolojik etkilerini hızlandırmasıdır. Ergenlerle aynı rejimlerle tedavi edilen erişkinlerde AVN riski daha düşüktür (Valtis, Place, et al., 2022; Valtis, Stevenson, et al., 2022). Birçok çalışma, prednizon yerine deksametazon kullanımının ve radyasyon tedavisine (özellikle

gonadal radyasyon) maruz kalmanın riske katkıda bulunduğunu ileri sürmüştür (Kadan-Lottick et al., 2008). Beyaz ırk ve kadın cinsiyetin ek risk sağlayıp sağlamadığı konusunda çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur (Armstrong et al., 2007; Kadan-Lottick et al., 2008; Kawedia et al., 2011). Genetik polimorfizmler, yüksek lipid seviyeleri ve obezite de riske katkıda bulunabilir (Karol et al., 2015, 2016; Kawedia et al., 2011; R. A. Niinimäki et al., 2007).

Maligniteli çocuklarda osteonekrozun başlıca nedeni glukokortikoidlerdir (Lackner et al., 2005; Rao et al., 2019). L-asparaginaz içeren rejimler de osteonekroz riskini artırabilir (Valtis, Stevenson, et al., 2022). Bu ilişkilerin nedenleri ve katkıda bulunan diğer faktörler açık olmamakla birlikte genetik, epigenetik ve inflamatuvar yollar rol oynar (C. Chang et al., 2020; Erdem et al., 2019; Gagné et al., 2019; Plesa et al., 2019). Osteonekroz muhtemelen yağ embolileri nedeniyle kemiğe giden kanın kesilmesiyle başlar. Daha sonra komşu alan hiperemik hale gelir, bu da demineralizasyon ve trabeküler incelmeye ile sonuçlanır. Fiziksel strese (ağırlık taşıma gibi) maruz kaldığında, kemik çöker. Kemoterapinin diğer bileşenlerinin (özellikle metotreksat ve merkaptopurin gibi antimetabolitler) potansiyel katkısı belirlenmemiştir.

Eklem genellikle kırık veya kemik metastazı gibi diğer potansiyel ağrı kaynaklarını belirlemek için başlangıçta düz radyografi ile değerlendirilir. Bununla birlikte, normal bir düz radyografi osteonekrozu dışlamaz ve açıklanamayan eklem ağrısı olan osteonekroz riski taşıyan herhangi bir hasta, düz radyografilerden çok daha duyarlı ve spesifik olan MRG ile ayrıca değerlendirilmelidir (Jones et al., 2020; Rao et al., 2019). Radyonükleotit kemik taramalarının duyarlılığı ve özgüllüğü orta düzeydedir (Kaste, 2008).

Osteonekroz tedavisi genellikle lezyonun ciddiyetine bağlıdır, çocuklarda ciddiyeti belirlemek için ortak bir kriter yoktur (Kaste, 2008). Vakaların çoğu konservatif tedavinin ilk denemesi ile tedavi edilir ve gerektiğinde cerrahi müdahaleye geçilir (Rao et al., 2019). Konservatif tedavi, ağırlık taşımanın kısıtlanmasını içerir; sarkaç egzersizleri yardımcı olabilir. Mümkünse, glukokortikoid dozunun azaltılması veya değiştirilmesi durumu iyileştirebilir. Kalça veya dizde kemoterapi ile ilişkili osteonekroz olan birçok hasta için konservatif tedavi etkisizdir. Kemoterapiye bağlı

osteonekroz gelişen hastaların yüzde 30 ila 60'ında cerrahi müdahale gerekmiştir (Lackner et al., 2005).

Bisfosfonatlar, bu hasta popülasyonunda ağrıyı azaltmada ve hareketliliği iyileştirmede faydalıdır, ancak eklem yıkımını önlemez (Daneshdoost et al., 2021).

Diğer tedavi yaklaşımları arasında bir prostasiklin analogu (iloprost), elektrik stimülasyonu ve hiperbarik oksijen yer alır, ancak bunların faydası hakkında yeterince çalışılma yoktur (Defeo et al., 2020; Lackner et al., 2005; T. Niinimäki et al., 2015; Rao et al., 2019).

2.3.6. Kemik yoğunluğu ölçümü

Çocukların kemikleri boy, şekil ve mineral içeriği açısından farklılıklar gösterirken erişkinlerin kemik yapıları değişken değildir. Bu yüzden çocuklarda kemik yoğunluğu ölçümü erişkinlere kıyasla daha karmaşıktır (Kalkwarf et al., 2007). Kemik yoğunluğu ve mineralizasyonu farklı yöntemler ile değerlendirilebilir.

Direkt Radyografi: Kemik kaybı %25-30 civarına ulaştığında radyolojik olarak bulgu verir. Bu nedenle erken dönemde bulgu saptanamayabilir. Grafide bulgu olarak dansitede azalma ve morfolojik bazı değişiklikler görülebilir (Bogunovic et al., 2009; Kocaoğlu et al., 2003).

Radyografik absorbsiyometri: Standart el grafilerinin, özgün olarak kalibre edilmiş alüminyum kama ile karşılaştırılarak kemik dansitesinin belirlenmesini sağlayan bir yöntemdir. Aksiyel iskelet hakkında bilgi vermez (Bogunovic et al., 2009; Kocaoğlu et al., 2003).

Tek foton absorbsiyometri: İyot 125 kullanılarak ışınların kemikten geçerken zayıflaması ölçülür. Sadece periferden ölçüm yapılabilir, femur ve vertebrada ölçüm yapılamaz. Trabeküler veya kortikal kemik ayrımı yapamaz (Bogunovic et al., 2009; Kocaoğlu et al., 2003).

Çift foton absorbsiyometri: Gadalinium 153 kullanılarak ölçüm yapılır. Tüm vücutta ölçüm imkânı sağlamaktadır. Trabeküler veya kortikal kemik ayrımı yapamaz (Bogunovic et al., 2009; Kocaoğlu et al., 2003).

Tek enerji X-ışını absorbsiyometri: Düşük dozda X ışınları kullanılır. Yumuşak doku ayrımı net yapılamaz. Bu nedenle femur ve vertebra ölçümleri için uygun değildir (Bogunovic et al., 2009; Kocaoğlu et al., 2003).

Dual enerji X-ışını absorbsiyometri (DEXA): Yüksek ve düşük foton enerjisi olan iki tabakadan yayılan X ışınlarının incelenen bölgeden geçmesi ve geçerken olan emilim oranı ölçülür, kemiğin mineral yoğunluğu belirlenir (Kocaoğlu et al., 2003; Leonard et al., 2004). Çocuklarda en sık kullanılan yöntemdir. Doğruluk oranı yüksek olup akciğer grafisi ile verilen dozun %5-10'u kadar bir radyasyon uygulanarak çekilir. Kısa sürer ve kemiğin iki yönlü ölçümü yapılabilir.

DEXA ile ölçülen kemik yoğunluğu iki şekilde raporlanabilir: gram cinsinden hesaplanana kemik mineral içeriği (Bone mineral content) (BMC), g/cm^2 cinsinden hesaplanana kemik mineral yoğunluğu (Bone mineral density) (BMD) denir. BMC ile elde edilen değerin, ölçüm yapılan alana bölünmesi ile BMD elde edilir. 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 kullanılmaz (Bachrach & Sills, 2011).

Kemik mineral yoğunluğu ölçümlerini yorumlamak çocuklarda karmaşık olup sadece z skorunu hesaplamak bazen yeterli olmayabilir. Çocuk ve adölesanlarda kemiğin boyutları, 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 (Bachrach, 2005).

Kemik mineral yoğunluğu (BMD) değeri kemik mineral içeriğinin yüzey alanına oranla hesaplanır. Kemiğin yükseklik ve genişliği kullanılırken kalınlığı ışın 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 bulunacaktır. Çocuklarda da boy kısalığı olanlarda yanlış düşük BMD değerleri olabileceken, yaşına göre uzun olan hastalarda da yanlış yüksek BMD değerleri ölçülebilir (Bachrach, 2005; Bachrach & Sills, 2011).

Pediatric position development conference (PDC) kitapçığında bu durumu düzeltmek için 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 deviasyonun altında olması ve klinik olarak anlamlı kemik kırığı hikâyesinin bulunması (Bachrach, 2005; Bachrach & Sills, 2011).

Kantitatif ultrasonografi: Taşınabilir, ucuz ve iyonize radyasyon içermez, ancak DEXA'ya göre sensitivitesi daha düşüktür. Sadece periferik kemiklerde kullanılabilir. Bu yöntemle yapılmış çalışma sayısı az olduğu için normal değerler üretici firmalar arasında değişmektedir (Njeh et al., 1997).

Kantitatif bilgisayarlı tomografi (QTC): Hem periferik hem de merkezi kemik dokusunda ölçüm yapılabilir. Trabeküler ve kortikal kemik ayrımı yapılabilir. Ancak DEXA'ya oranla 10 kat daha fazla radyasyon riski taşıması ve pahalı olmasından dolayı kullanımı sınırlıdır (Bachrach, 2005).

Manyetik rezonans görüntüleme: Radyasyon içermez ve non invazivdir. Özellikle kemiğin mikro mimarisi hakkında bilgi verir. Ancak çekimin uzun sürmesi, pahalı olması ve kolay ulaşılabilir olmamasından dolayı kullanımı sınırlıdır (Bogunovic et al., 2009; Kocaoğlu et al., 2003).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda Haziran 2022-Mayıs 2023 yılları arasında yürütülmüştür.

3.1. Olgu Seçimi

Çalışmaya Ocak 2015-2023 yılları arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji polikliniğinde Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), Bifenotipik Akut Lösemi (BAL) ve Akut Myeloid Lösemi (AML) tanısı ve tedavisi almış, 199 hasta dâhil edilmiştir. Dışlama kriteri olarak, Juvenil Miyelomonositik Lösemi (JMML) veya Kronik Myeloid Lösemi (KML) tanısı alma, 18 yaşından büyük olma belirlenmiş olup bu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Çalışmada Kullanılan Yöntemler

Hastaların lösemi tipi, risk grupları, translokasyon varlığı, immüfenotip, uygulanan tedavi protokolü, kemik iliği transpalntasyonu (KİT) yapılması, nüks varlığı, radyoterapi (RT) öyküsü, santral sinir sistemi tutulumu, antropometrik ve demografik parametreleri, biyokimyasal ve hormonal değerleri geriye dönük dosyaları ve hastane kayıt sistemi araştırılarak not edildi. Bacak ağrısı, eklem ağrısı, sırt ağrısı, yürümede zorluk, kırık öyküsü bilgilerine hasta dosyalarından ulaşıldı. Kemik Yoğunluğu Ölçümü (DEXA) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda lomber bölgeden yapıldı ve mevcut yazılım sistemi ile z skorları hesaplandı. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı.

Olgular lösemi tiplerine göre Grup 1 (ALL ve BAL) ve Grup 2 (AML) olarak gruplandı. Bifenotipik Akut Lösemi (BAL) hastalarına ALL hastalarıyla aynı tedavi protokolü verildiği için aynı gruba dahil edildi. ALL ve AML hastaları risk gruplarına göre Grup 1 (standart ve orta risk) ve Grup 2 (yüksek risk) olarak gruplandı. Hastalar kemik etkilenme durumuna göre Grup 1 (kemik etkilenmesi yok), Grup 2 (osteopeni

ve osteoporoz) ve Grup 3 (osteonekroz) olarak gruplandı. Osteopeni ve osteoporoz hastalarından bazıları osteonekroz olduğu için ‘osteopeni ve osteoporoz’ ve ‘osteonekroz’ hastaları ayrı ayrı kemik etkilenmesi olmayan hastalarla karşılaştırıldı.

3.3. Etik Kurul Onayı ve Proje Desteği

Çalışmamız Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 09.2022.1535 protokol kodu ile 04/ 11/ 2022 tarihindeki toplantıda görüşülerek etik yönden uygun bulunmuştur (Ekler: Etik Kurul Kararı).

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ($\text{ort} \pm \text{ss}$), medyan, 25 ve 75. persentil [$\text{med}(1\text{qr})$], en küçük ve en büyük değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare, Fisher Ki kare, Fisher Freeman Halton Exact anlamlılık testleri kullanılmış, post hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Parametrik test varsayımlarını sağlayan iki grup ortalama karşılaştırmalarında independent samples t testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında Oneway ANOVA testi; parametrik test varsayımlarını sağlamayan iki grup ortalama karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis testi ve post hoc Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. One way ANOVA testinde anlamlı çıkan gruplar arasındaki farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı post hoc LSD testi ile analiz edilmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 165 ALL, 34 AML toplam 199 hastanın 116'sı (%58,6) erkek, 83'ü (%41,7) kadındır. Hastaların ortalama yaşları $7,27 \pm 4,77$ yıl, ağırlıkları $29,96 \pm 16,75$ kg, kilo persentilleri $50,08 \pm 31,15$, kilo SDS değerleri $0,03 \pm 1,29$ boy uzunlukları $126,15 \pm 21,07$ cm, boy persentilleri $37,38 \pm 28,85$, boy SDS değerleri $-0,47 \pm 1,11$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Tüm hastalarda demografik özellikler ve antropometrik ölçümler

Değişkenler	N	Sayı (n)	Yüzde(%)
Cinsiyet	199		
Erkek		116	58,6
Kadın		83	41,7
		Ort $\pm$ SS	Med(IQR)
Yaş (yıl)	199	$7,27 \pm 4,77$	6(3,26-10,84)
Kilo (kg)	199	$29,96 \pm 16,75$	25(16-40)
Kilo persentil	199	$50,08 \pm 31,15$	51(22-78)
Kilo SDS	199	$0,03 \pm 1,29$	0,02(-0,76-0,79)
Boy (cm)	67	$126,15 \pm 21,07$	127(112-139)
Boy persentil	67	$37,38 \pm 28,85$	34(13-58)
Boy SDS	67	$-0,47 \pm 1,11$	-0,41(-1,13-0,2)

ALL hastalarının %40,6'sı standart, %37'si orta, %22,4'ü yüksek risk grubunda iken AML hastalarının %55,9'u standart, %14,7'si orta, %29,4'ü yüksek risk grubundadır (Tablo 4).

Tablo 4. Lösemi tiplerine göre risk grupları

Değişkenler	Lösemi Tipleri, n(%)	
	ALL (n=165)	AML (n=34)
Risk grupları		
Standart	67(40,6)	19(55,9)
Orta	61(37)	5(14,7)
Yüksek	37(22,4)	10(29,4)

Nüks oranı ALL hastalarında %10,3, AML hastalarında %2,9 ($p=0,321$), ölüm oranı ALL hastalarında %11,5, AML hastalarında %20,6 ($p=0,166$) olarak hesaplanmıştır ancak bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Lösemi tiplerine göre nüks ve sağkalım

Değişkenler	Lösemi Tipleri, n(%)		p*
	ALL (n=165)	AML (n=34)	
Nüks			0,321
Yok	148(89,7)	33(97,1)	
Var	17(10,3)	1(2,9)	
Ex			0,166
Yok	146(88,5)	27(79,4)	
Var	19(11,5)	7(20,6)	

*Pearson ki-kare testi, Fisher exact test.

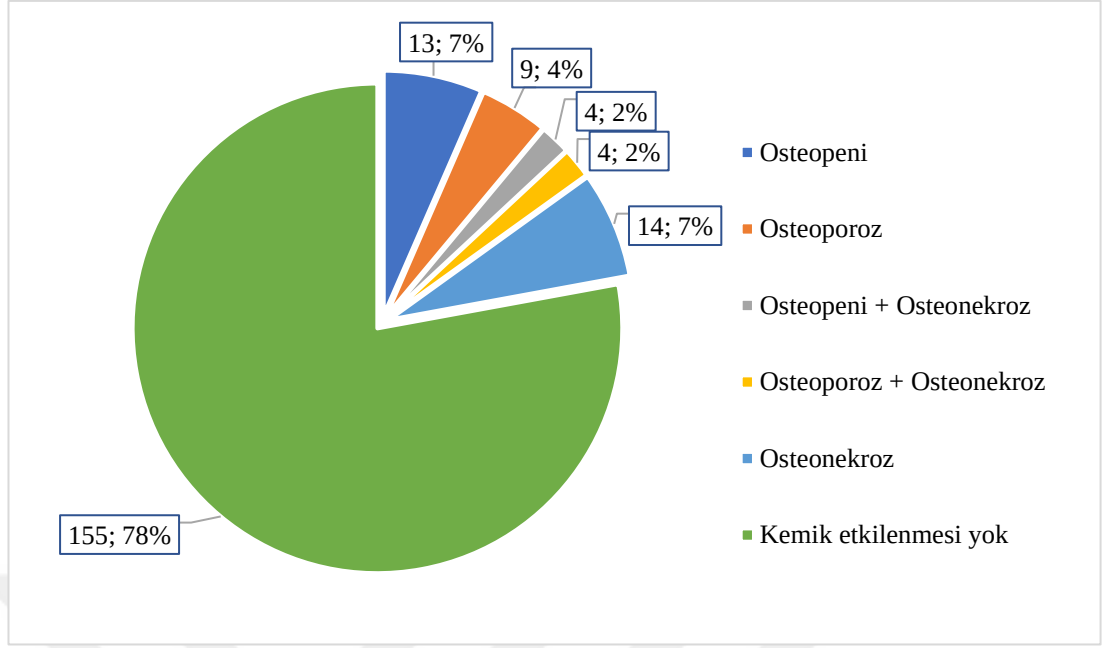
Nüks oranı ALL risk grubu standart+orta olanlarda %4,7 iken yüksek olanlarda %29,7'dir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Exitus oranı ise ALL risk grubu standart+orta olanlarda %7,8 iken yüksek olanlarda %24,3'tür ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,015$) (Tablo 6).

Tablo 6. ALL hastalarında risk gruplarına göre nüks ve sağkalım

Değişkenler	ALL Risk grupları, n(%)		p*
	Standart + Orta (n=128)	Yüksek (n=37)	
Nüks			<0,001
Yok	122(95,3)	26(70,3)	
Var	6(4,7)	11(29,7)	
Ex			0,015
Yok	118(92,2)	28(75,7)	
Var	10(7,8)	9(24,3)	

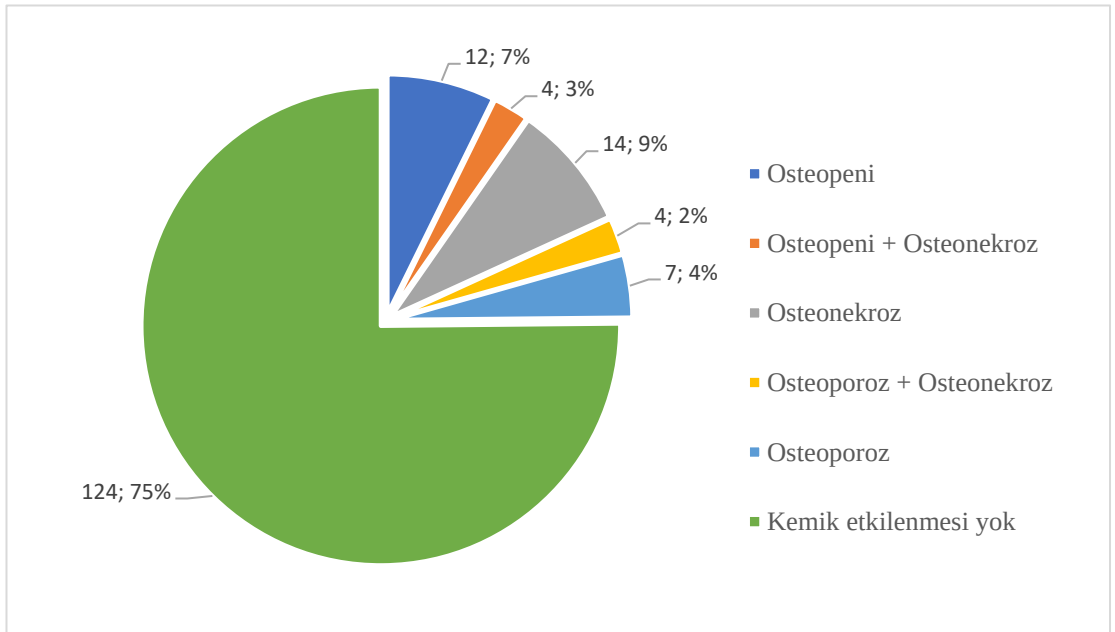
*Pearson ki-kare testi, Fisher exact test.

Lösemi hastalarında kemik etkilenme durumuna göre sıklık grafik 1'de sunulmuştur. 199 lösemi hastasının 155'inde (%78) kemik etkilenmesi olmamış, 17'sinde osteopeni (%9), 13'ünde osteoporoz (%6), 14'ünde osteonekroz (%7) saptanmıştır. Osteopeni saptanan 4 (%2), osteoporoz saptanan 4 (%2) ALL hastasında aynı zamanda osteonekroz da saptanmıştır. AML hastalarının hiçbirinde osteonekroz saptanmamıştır.



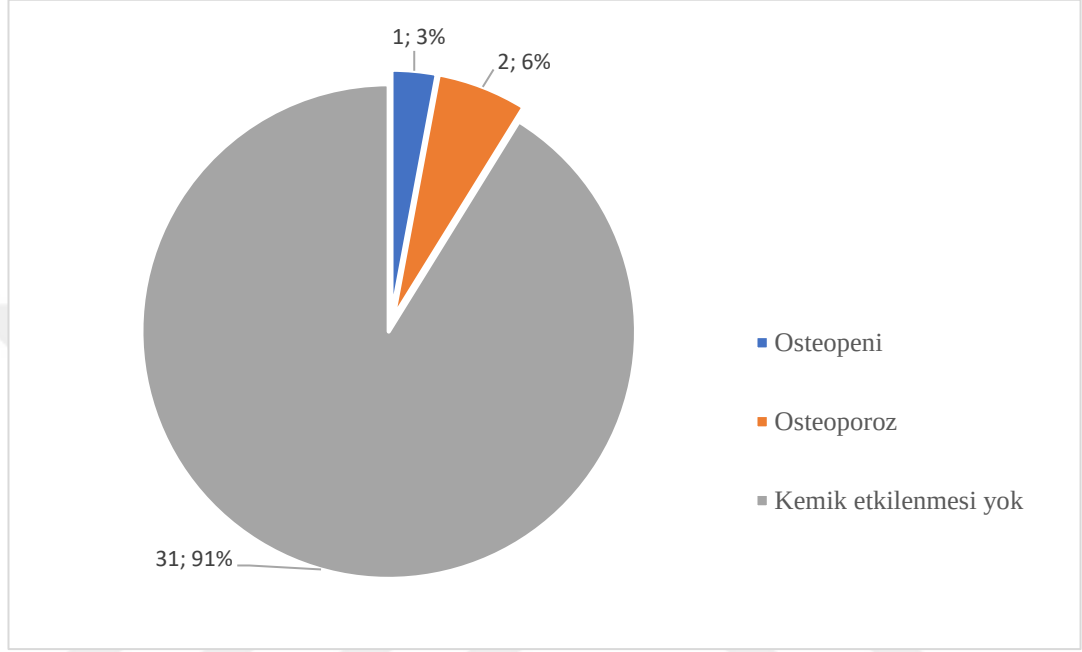
Şekil 1. Lösemi hastalarında kemik etkilenmesi

ALL hastalarında kemik etkilenme durumuna göre sıklık grafik 2’de sunulmuştur. 165 ALL hastasının 124’ünde (%75) kemik etkilenmesi olmamış, 16’sında osteopeni (%10), 11’inde osteoporoz (%6), 22’sinde osteonekroz (%14) saptanmıştır. Osteopeni saptanan 4 (%3), osteoporoz saptanan 4 (%2) ALL hastasında aynı zamanda osteonekroz da saptanmıştır.



Şekil 2. ALL’de kemik etkilenmesi

AML hastalarında kemik etkilenme durumuna göre sıklık grafik 3’de sunulmuştur. 34 AML hastasının 31’inde (%91) kemik etkilenmesi olmamış, 1’inde osteopeni (%3), 2’sinde osteoporoz (%6) saptanmıştır. AML hastalarının hiçbirinde osteonekroz saptanmamıştır.



Şekil 3. AML’de kemik etkilenmesi

ALL hastalarında kemik etkilenme durumuna göre demografik özellikler ve antropometrik ölçümler ise tablo 7 ile gösterilmiştir.

Kemik etkilenmesi olmayan hastalarda yaş [8,33(5,6-12,29) ve 4,5(2,99-7,3); $p<0,001$], ağırlık [33(26-48) ve 19,5(15-30,5); $p<0,001$], boy uzunluğu [134,77±18,71 ve 119,11±19,87; $p=0,005$], boy persentil [51(20-77) ve 23(12-45); $p=0,030$] ve boy SDS [-0,03±1,09 ve -0,66±1,08; $p=0,037$] değerleri kemik etkilenmesi olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Osteopeni+osteoporoz olan hastaların %81,5’i erkek iken bu oran osteopeni+osteoporoz olmayan hastalarda %56,5’tir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,027$). Ayrıca osteopeni+osteoporoz olan hastalarda olmayan hastalara göre yaş [4,84(3,17-7,87) ve 8,79(5,17-14,24); $p=0,001$] ve ağırlık [21,5(16-33) ve 33(25-50); $p=0,001$] değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Osteonekroz olan hastalarda da olmayan hastalara göre yaşı [4,85(3,17-7,87) ve 9,91(6,67-12,78); $p=0,001$] ve ağırlık [22(16-33) ve 35,5(28-55); $p<0,001$] değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.



Tablo 7. ALL hastalarında kemik etkilenme durumuna göre demografik özellikler ve antropometrik ölçümler

Değişkenler	Kemik etkilenmesi								
	Kemik Etkilenmesi			Osteopeni+Osteoporoz			Osteonekroz		
	Var (n=44)	Yok (n=124)	p	Yok (n=138)	Var (n=27)	p	Yok (n=143)	Var (n=22)	p
Cinsiyet			0,086*			0,027*			0,585*
Erkek	30(73,2)	70(56,5)		78(56,5)	22(81,5)		85(59,4)	15(68,2)	
Kadın	11(26,8)	54(43,5)		60(43,5)	5(18,5)		58(40,6)	7(31,8)	
Yaş (yıl)	8,33(5,6-12,29)	4,5(2,99-7,3)	<0,001 ^u	4,84(3,17-7,87)	8,79(5,17-14,24)	0,001 ^u	4,85(3,17-7,87)	9,91(6,67-12,78)	0,001 ^u
Kilo (kg)	33(26-48)	19,5(15-30,5)	<0,001 ^u	21,5(16-33)	33(25-50)	0,001 ^u	22(16-33)	35,5(28-55)	<0,001 ^u
Kilo persentil	53(25-76)	51,5(25,5-78)	0,919 ^u	55,5(26-78)	36(13-75)	0,221 ^u	51(24-78)	59(29-84)	0,412 ^u
Kilo SDS	0,13±1,15	0,15±1,25	0,932 [†]	0,18±1,22	-0,05±1,26	0,381 [†]	0,12±1,26	0,27±0,94	0,606 [†]
Boy (cm)	134,77±18,71	119,11±19,87	0,005 [†]	123,19±20,99	131,21±19,42	0,499 ^u	122,44±19,04	135,33±24,42	0,050 ^u
Boy persentil	51(20-77)	23(12-45)	0,030 ^u	30(13-60)	41,5(15-75)	0,211 [†]	25(13-50)	57,5(39,5-76)	0,055 [†]
Boy SDS	-0,03±1,09	-0,66±1,08	0,037 [†]	-0,49±1,07	-0,19±1,28	0,390 [†]	-0,53±1,16	0,03±0,89	0,128 [†]

*Pearson Ki-kare testi, Yates düzeltmesi, *n*(%)^uMann Whitney U test, *med(IQR)*[†]Independent Samples T test, *ort±SS*.

Kemik etkilenmesi olmayan 155 hastanın %19,4'ünde bacak ağrısı var iken, kemik etkilenmesi olan 44 hastanın %47,7'sinde bacak ağrısı görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Benzer şekilde eklem ağrısı (%43,2 ve %21,3; $p=0,006$) ve yürümede zorluk (%38,6 ve %10,3; $p<0,001$) bulguları da kemik etkilenmesi olan grupta anlamlı olarak daha fazla görülmüştür.

Osteopeni+osteoporoz olan hastalarda olmayan hastalara göre bacak ağrısı (%20,1 ve %56,7; $p<0,001$) ve yürümede zorluk (%11,8 ve %43,3; $p<0,001$) bulguları anlamlı olarak daha fazla görülmüştür.

Osteonekroz olan hastalarda ise olmayan hastalara göre bacak ağrısı (%20,9 ve %68,2; $p<0,001$) ve yürümede zorluk (%13 ve %45,5; $p=0,001$) bulguları anlamlı olarak daha fazla görülmüştür (Tablo 8).

ALL ve AML hastalarında risk gruplarına göre bulgular istatistiksel açıdan farklılık göstermemektedir.

Tablo 8. Kemik etkilenme durumuna göre bulguların dağılımı

Değişkenler	Kemik etkilenmesi, n(%)								
	Kemik Etkilenmesi			Osteopeni+Osteoporoz			Osteonekroz		
	Var (n=44)	Yok (n=155)	p*	Yok (n=169)	Var (n=30)	p*	Yok (n=177)	Var (n=22)	p*
Bacak ağrısı			<0,001			<0,001			0,655
Yok	23(52,3)	125(80,6)		135(79,9)	13(43,3)		133(75,1)	15(68,2)	
Var	21(47,7)	30(19,4)		34(20,1)	17(56,7)		44(24,9)	7(31,8)	
Eklem ağrısı			0,006			0,766			<0,001
Yok	25(56,8)	122(78,7)		126(74,6)	21(70)		140(79,1)	7(31,8)	
Var	19(43,2)	33(21,3)		43(25,4)	9(30)		37(20,9)	15(68,2)	
Sırt ağrısı			0,688			>0,999			0,602
Yok	43(97,7)	148(95,5)		162(95,9)	29(96,7)		169(95,5)	22(100)	
Var	1(2,3)	7(4,5)		7(4,1)	1(3,3)		8(4,5)	0(0)	
Yürümede zorluk			<0,001			<0,001			0,001
Yok	27(61,4)	139(89,7)		149(88,2)	17(56,7)		154(87)	12(54,5)	
Var	17(38,6)	16(10,3)		20(11,8)	13(43,3)		23(13)	10(45,5)	
Kırık öyküsü			0,530			0,389			0,298
Yok	43(97,7)	153(98,7)		167(98,8)	29(96,7)		175(98,9)	21(95,5)	
Var	1(2,3)	2(1,3)		2(1,2)	1(3,3)		2(1,1)	1(4,5)	

*Pearson ki-kare testi, Fisher exact test, Yates düzeltmesi, n(%)

Kemik etkilenme durumuna göre laboratuvar parametrelerinin ortalanca değerleri ve frekansları tablo 9 ile gösterilmiştir.

St4 ortalanca değeri kemik etkilenmesi olan hastalarda 1,02(0,85-1,25) ng/dL, kemik etkilenmesi olmayan hastalarda 1,16(0,97-1,41) ng/dL ($p=0,035$); kalsiyum ortalanca değeri kemik etkilenmesi olan hastalarda 9,1(8,5-9,45) mg/dL, kemik etkilenmesi olmayan hastalarda 9,3(8,9-9,7) mg/dL ($p=0,007$) olarak hesaplanmıştır ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Osteonekroz olan hastalarda osteonekroz olmayan hastalara göre parathormon [21,15(12,16-40) ve 35,91(20,97-66,45); $p=0,029$] değeri anlamlı olarak daha yüksek iken sT4 [1,15(0,98-1,4) ve 1(0,82-1,14); $p=0,020$], kalsiyum [9,3(8,9-9,6) ve 8,8(8,1-9,4); $p=0,016$], fosfor [5(4-5) ve 4(4-5); $p=0,019$] ve magnezyum [2,1(1,9-2,2) ve 2(1,7-2,19); $p=0,027$] değerleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

ALL ve AML hastalarında risk gruplarına göre laboratuvar parametreleri istatistiksel açıdan farklılık göstermemektedir.

Tablo 9. Kemik etkilenme durumuna göre laboratuvar parametrelerinin ortanca değerleri ve frekansları

Değişkenler	Kemik etkilenmesi								
	Kemik Etkilenmesi			Osteopeni+Osteoporoz			Osteonekroz		
	Var	Yok	p	Yok	Var	p	Yok	Var	p
25-OH Vitamin D (ng/mL)	16,04(10,8-23,3)	16(8,62-24,98)	0,834 ^u	15,9(8,88-24,8)	17,49(11,7-23,35)	0,422 ^u	16,21(9,16-24,8)	13,4(10-21,4)	0,466 ^u
25-OH Vitamin D aralığı			0,465*			0,539*			0,415*
Vitamin D <10 (yetmezlik)	8(19)	40(28)		43(27,4)	5(17,9)		43(26,4)	5(22,7)	
10<= Vitamin D <20 (eksiklik)	18(42,9)	51(35,7)		57(36,3)	12(42,9)		58(35,6)	11(50)	
Vitamin D >=20 (normal)	16(38,1)	52(36,4)		57(36,3)	11(39,3)		62(38)	6(27,3)	
Parathormon (ng/L)	25,5(16,1-50,1)	21,15(12,16-41,7)	0,091 ^u	22,1(12,5-43,66)	24,7(13,1-40,35)	0,690 ^u	21,15(12,16-40)	35,91(20,97-66,45)	0,029^u
Osteokalsin (ng/mL)	26(12-52)	31(17-52)	0,858 ^u	27(15-74)	26(9-32)	0,260 ^u	32(25-52)	21(9-51)	0,155 ^u
sT4 (ng/dL)	1,02(0,85-1,25)	1,16(0,97-1,41)	0,035^u	1(1-1)	1(1-1)	0,371 ^u	1,15(0,98-1,4)	1(0,82-1,14)	0,020^u
TSH (μIU/mL)	3(1-3)	2(2-4)	0,711 ^u	2(2-4)	3(1-3)	0,959 ^u	2(2-4)	3(2-3)	0,771 ^u
Kalsiyum (mg/dL)	9(9-9)	9(9-10)	0,007^u	9(9-10)	9(9-10)	0,060 ^u	9,3(8,9-9,6)	8,8(8,1-9,4)	0,016^u
Fosfor (mg/dL)	4(4-5)	5(4-5)	0,066 ^u	5(4-5)	4(4-5)	0,304 ^u	5(4-5)	4(4-5)	0,019^u
Potasyum (mEq/L)	4(4-4)	4(4-5)	0,097 ^u	4(4-5)	4(4-4)	0,141 ^u	4(4-5)	4(4-4)	0,373 ^u
ALP (U/L)	135(105-204)	136(107-165)	0,827 ^u	134(105-163)	150,5(107-210)	0,152 ^u	137(107-174)	114,5(105-151)	0,206 ^u
Magnezyum (mg/dL)	2(2-2)	2(2-2)	0,184 ^u	2(2-2)	2(2-2)	0,906 ^u	2,1(1,9-2,2)	2(1,7-2,1)	0,027^u
Albümin (g/L)	41(36-45)	41(37-43)	0,670 ^u	41(37-43)	41(36-45)	0,960 ^u	41(37-43)	41,5(36-45)	0,813 ^u
Hiperkalsüri			0,992*			0,964*			>0,999*
Yok	16(64)	21(67,7)		27(67,5)	10(62,5)		27(65,9)	10(66,7)	
Var	9(36)	10(32,3)		13(32,5)	6(37,5)		14(34,1)	5(33,3)	

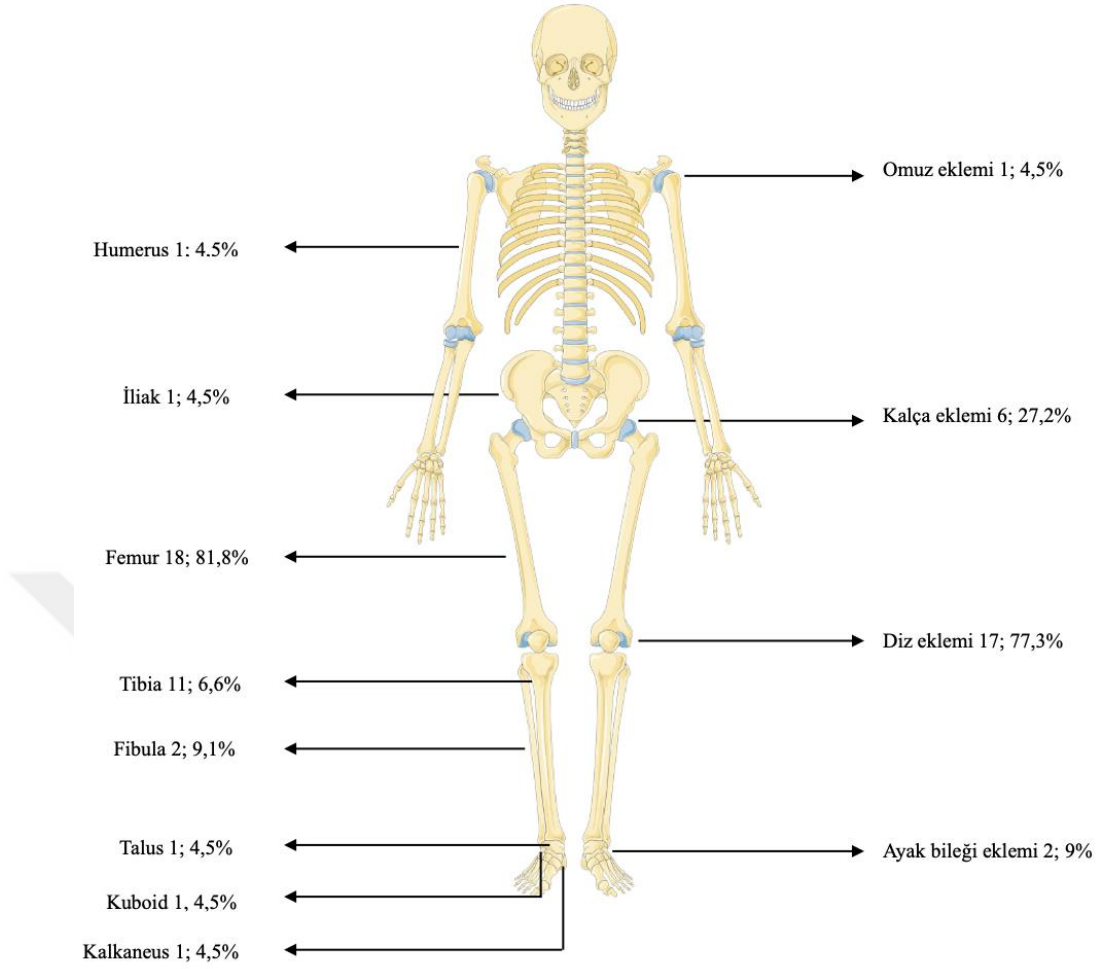
^uMann Whitney U test, *med(IQR)**Pearson Ki-kare testi, Yates düzeltmesi, *n(%)*

ALL tanısı ile izlenen hastalarının şikayetleri olması üzerine çekilen MR'larında bulguları şu şekildedir: %51,6 özellik yok, %14,1 kemik tutulumu, %6,2 1 kemikte osteonekroz, %15,6 2 kemikte osteonekroz, %12,5 3 veya daha fazla kemikte osteonekroz. Görüntüleme zamanı ise en çok (%40,6) indüksiyon, en az (%2,1) konsolidasyon döneminde olmuştur (Tablo 10).

Tablo 10. ALL hastalarında görüntüleme bulguları

Değişkenler	n	ALL, n(%)
MR Bulguları	64	
Özellik yok		33(51,6)
Kemik tutulumu		9(14,1)
Osteonekroz, 1 kemikte		4(6,2)
Osteonekroz, 2 kemikte		10(15,6)
Osteonekroz, ≥ 3 kemikte		8(12,5)
Görüntüleme zamanı	96	
İndüksiyon		39(40,6)
Konsolidasyon		2(2,1)
Reindüksiyon		6(6,2)
İdame		32(33,3)
Kür		14(14,6)
Nüks		3(3,1)

ALL hastalarının 18'inde (%81,8) femurda, 11'inde (%6,6) tibiada, 2'sinde (%9,1) fibulada, 1'inde (%4,5) kalkaneusda, 1'inde (%4,5) talusda, 1'inde (%4,5) küboidde, 1'inde (%4,5) iliakta, 1'inde (%4,5) humerusta; 6'sında (%27,2) kalça, 17'sinde (%77,3) diz, 2'sinde (%9) ayak bileği, 1'inde (%4,5) omuz ekleminde osteonekroz görülmüştür.



Şekil 4. ALL hastalarında osteonekroz kemik (solda) ve eklem (sağda) tutulum sıklığı

ALL hastalarında üç risk grubuna göre görüntüleme bulguları incelendiğinde görüntüleme zamanı ile risk grupları arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($p=0,002$). İndüksiyon zamanında görüntüleme oranı orta risk grubunda standart risk grubuna göre daha yüksektir. İdame zamanında görüntüleme oranı ise standart risk grubunda orta risk grubuna göre daha yüksektir. Diğer analiz sonuçları istatistiksel açıdan farklı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. ALL hastalarında üç risk grubuna göre görüntüleme bulguları

Değişkenler	n1/n2/n3	ALL Risk grupları, n(%)			p*
		Standart	Orta	Yüksek	
MR Bulguları	27/19/18				0,459
Özellik yok		12(44,4)	12(63,2)	9(50)	
Kemik tutulumu		2(7,4)	4(21,1)	3(16,7)	
Osteonekroz, 1 kemikte		3(11,1)	0(0)	1(5,6)	
Osteonekroz, 2 kemikte		5(18,5)	1(5,3)	4(22,2)	
Osteonekroz, ≥ 3 kemikte		5(18,5)	2(10,5)	1(5,6)	
ON'da femur etkilenmesi	13/3/6				0,923
Yok		2(15,4)	1(33,3)	1(16,7)	
Sol		2(15,4)	0(0)	0(0)	
Bilateral		9(69,2)	2(66,7)	5(83,3)	
ON'da tibia etkilenmesi	67/61/37				0,260
Yok		59(88,1)	60(98,4)	35(94,6)	
Sağ		2(3)	0(0)	0(0)	
Sol		1(1,5)	0(0)	1(2,7)	
Bilateral		5(7,5)	1(1,6)	1(2,7)	
ON'da fibula etkilenmesi	13/3/6				0,999
Yok		11(84,6)	3(100)	6(100)	
Bilateral		2(15,4)	0(0)	0(0)	
ON'da kalkaneus etkilenmesi	13/3/6				0,136
Yok		13(100)	2(66,7)	6(100)	
Sol		0(0)	1(33,3)	0(0)	
ON'da talus etkilenmesi	13/3/6				0,136
Yok		13(100)	2(66,7)	6(100)	
Sol		0(0)	1(33,3)	0(0)	
ON'da küboid etkilenmesi	13/3/6				0,136
Yok		13(100)	2(66,7)	6(100)	
Sol		0(0)	1(33,3)	0(0)	
ON'da iliak etkilenmesi	13/3/6				0,999
Yok		12(92,3)	3(100)	6(100)	
Sağ		1(7,7)	0(0)	0(0)	
ON'da humerus etkilenmesi	13/3/6				0,999
Yok		12(92,3)	3(100)	6(100)	
Sağ		1(7,7)	0(0)	0(0)	
ON'da kalça eklemi etkilenmesi	13/3/6				0,789
Yok		10(76,9)	2(66,7)	4(66,7)	
Sol		1(7,7)	0(0)	0(0)	
Bilateral		2(15,4)	1(33,3)	2(33,3)	
ON'da diz eklemi etkilenmesi	13/3/6				0,330
Yok		1(7,7)	2(66,7)	2(33,3)	
Sağ		2(15,4)	0(0)	0(0)	
Sol		1(7,7)	0(0)	1(16,7)	
Bilateral		9(69,2)	1(33,3)	3(50)	
ON'da ayak bileği eklemi etkilenmesi	13/3/6				0,325
Yok		12(92,3)	2(66,7)	6(100)	
Sol		0(0)	1(33,3)	0(0)	
Bilateral		1(7,7)	0(0)	0(0)	
ON'da omuz etkilenmesi	13/3/6				0,999
Yok		12(92,3)	3(100)	6(100)	
Sağ		1(7,7)	0(0)	0(0)	
Görüntüleme zamanı	36/36/24				0,002
İndüksiyon		8(22,2) ^a	22(61,1) ^b	9(37,5) ^{a,b}	
Konsolidasyon		0(0) ^a	1(2,8) ^a	1(4,2) ^a	
Reindüksiyon		2(5,6) ^a	2(5,6) ^a	2(8,3) ^a	
İdame		20(55,6) ^a	6(16,7) ^b	6(25) ^{a,b}	
Kür		6(16,7) ^a	5(13,9) ^a	3(12,5) ^a	
Nüks		0(0) ^a	0(0) ^a	3(12,5) ^a	

*Pearson ki-kare testi, Fisher exact test, Post-hoc Bonferroni düzeltmesi.

Lösemi tiplerine göre DEXA skorları analiz edildiğinde DEXA ortalama değerinin ALL tipte $0,68 \pm 0,26$ g/cm², AML tipte ise $0,90 \pm 0,20$ g/cm² olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p=0,002).

DEXA-Z-Skor değerleri ve skor aralıkları ise lösemi tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>,05) (Tablo 12).

Tablo 12. Lösemi tiplerine göre DEXA skorları

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Lösemi Tipleri		p
		ALL	AML	
DEXA-Z-Skor	68/11	-0,6(-1,65-0,2)	-0,6(-1,6-0,6)	0,519 ^a
DEXA-Z-Skor aralığı				0,645*
-1<Z (normal)		41(60,3)	8(72,7)	
-2<=Z<=-1(osteopeni)		16(23,5)	1(9,1)	
Z<-2 (osteoporoz)		11(16,2)	2(18,2)	
DEXA BMD (g/cm ²)	68/11	0,68±0,26	0,90±0,20	0,002^a

^aMann Whitney U test, med(IQR)

ALL hastalarında osteopeni sıklığı düşük, orta, yüksek risk gruplarında sırasıyla %18,2, %23,1, %30 iken osteoporoz sıklığı sırasıyla %13,6, %15,4, %20 hesaplanmıştır. ALL hastalarında risk arttıkça osteopeni ve osteoporoz sıklığının arttığı görülmüştür (Tablo 13).

Tablo 13. ALL hastalarında üç risk grubuna göre DEXA skorları

Değişkenler	n1/n2/n3	ALL Risk grupları			p	p1-2	p1-3	p2-3
		Standart	Orta	Yüksek				
DEXA-Z-Skor	22/26/20	-0,6(-1,3-0,3)	-0,54(-1,7-0)	-0,9(-1,7-0,35)	0,655 ^k	-	-	-
DEXA-Z-Skor aralığı	22/26/20				0,835*			
-1<Z (normal)		15(68,2)	16(61,5)	10(50)				
-2<=Z<=-1(osteopeni)		4(18,2)	6(23,1)	6(30)				
Z<-2 (osteoporoz)		3(13,6)	4(15,4)	4(20)				
DEXA BMD (g/cm ²)	22/26/20	1(1-1)	1(0-1)	1(1-1)	0,676 ^k	-	-	-

*Pearson ki-kare testi, *n*(%)

^kKruskal Wallis H test, Post Hoc Bonferroni düzeltmesi, *med(IQR)*

Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1: ALL Risk grubu standart olanlar

2: ALL Risk grubu orta olanlar

3: ALL Risk grubu yüksek olanlar

Lösemi tiplerine göre tedavi özellikleri incelendiğinde ALL hastalarının yarısına ON'da Zolendronik asit tedavisi verilmiştir. Kemik transplantasyon oranı ALL hastalarında %9,7, AML hastalarında %11,8'dir. ALL hastalarının %8,5'ine kranial ve kraniospinal RT, %7,9'una TBI RT uygulanır iken bu tedaviler AML hastalarına uygulanmamıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Lösemi tiplerine göre tedavi özellikleri

Değişkenler	n ₁ /n ₂	Lösemi Tipleri, n(%)	
		ALL	AML
ON'da Zolendronik asit tedavisi	22/0		
Yok		11(50)	0(0)
Var		11(50)	0(0)
Kemik transplantasyonu	165/34		
Yok		149(90,3)	30(88,2)
Var		16(9,7)	4(11,8)
Kranial ve Kraniospinal RT	164/34		
Yok		150(91,5)	34(100)
Var		14(8,5)	0(0)
TBI RT	164/34		
Yok		151(92,1)	34(100)
Var		13(7,9)	0(0)

Kemik etkilenmesi olan hastaların %15,9'una olmayan hastaların %4,5'ine kranial RT yapılmıştır ve bu fark anlamlı bulunmuştur (p=0,017).

Kemik etkilenmesi olan hastaların %18,2'sinde nüks gelişirken kemik etkilenmesi olmayan hastalarda bu oran %6,5'tir ve bu fark da istatistiksel açıdan anlamlıdır (p=0,032).

Osteopeni+osteoporoz olan hastalarda kranial RT yapılma oranı %16,7 ile osteopeni+osteoporoz olmayan hastalara (%5,4) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,042). Benzer şekilde osteonekroz olan hastalarda da kranial RT yapılma oranı osteonekroz olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%5,1 ve %22,7; p=0,011) (Tablo 15).

Tablo 15. Kemik etkilenme durumuna göre tedavi özellikleri

Değişkenler	Kemik etkilenmesi, n(%)								
	Kemik Etkilenmesi			Osteopeni+Osteoporoz			Osteonekroz		
	Var	Yok	p*	Yok	Var	p*	Yok	Var	p*
TBI RT			0,491			0,422			0,163
Yok	40(90,9)	145(94,2)		158(94)	27(90)		166(94,3)	19(86,4)	
Var	4(9,1)	9(5,8)		10(6)	3(10)		10(5,7)	3(13,6)	
Kranial RT			0,017			0,042			0,011
Yok	37(84,1)	147(95,5)		159(94,6)	25(83,3)		167(94,9)	17(77,3)	
Var	7(15,9)	7(4,5)		9(5,4)	5(16,7)		9(5,1)	5(22,7)	
KİT			0,397			0,194			0,469
Yok	38(86,4)	141(91)		154(91,1)	25(83,3)		160(90,4)	19(86,4)	
Var	6(13,6)	14(9)		15(8,9)	5(16,7)		17(9,6)	3(13,6)	
Nüks			0,032			0,158			0,120
Yok	36(81,8)	145(93,5)		156(92,3)	25(83,3)		163(92,1)	18(81,8)	
Var	8(18,2)	10(6,5)		13(7,7)	5(16,7)		14(7,9)	4(18,2)	

*Pearson ki-kare testi, Fisher exact test, n(%)

5. TARTIŞMA

Çocuklar ve ergenler, lösemi tedavisi sırasında ve sonrasında kemik problemleri ve endokrin problemler yaşayabilir. Çocukluk çağı kanseri, çeşitli mekanizmalar yoluyla kemik metabolizmasını ve büyümesini etkileyebilir (Fiscaletti et al., 2021). Kanser doğrudan kemik metabolizmasını etkileyerek büyüme, kemik birikimi dönemlerinde beslenme, fiziksel aktivite ve ergenlik ilerlemesine müdahale edebilir. Kanser hücreleri kemik patolojisine doğrudan katkıda bulunabilir; örneğin lösemik hücreler, osteoklast farklılaşmasının düzenleyicisi olan RANK ligandını (RANKL) aşırı derecede üretebilir. Rajakumar ve ark. (Rajakumar et al., 2020) tarafından yapılan çalışmada B-ALL tedavisinin uzun vadeli etkilerini incelemek için fare modelleri kullanılmışlardır. Fare modellerinde, lösemik hücrelerin kemik patolojisi ve kemik yıkımına neden olduğu tespit edilmiştir. Fare modellerinde, lösemik hücrelerin, osteoklast farklılaşmasını ve kemik kaybını düzenleyen RANKL'yi aşırı düzeyde ürettikleri de görülmüştür. İnsan B-ALL örnekleri ile yaptıkları çalışmalarda da kemik patolojisi ve yıkımı olduğu görülerek RANKL hedefli tedaviler için prelinik destek sağlamışlardır.

Kanser tedavisi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla kemik metabolizmasını değiştirebilir. Latoch ve ark. (Latoch et al., 2022), Hain ve Waning (Hain & Waning, 2022) yaptıkları çalışmalarda bu mekanizmaları şöyle açıklamışlardır: Methotrexate, glukokortikoidler ve/veya bölgesel radyasyon gibi antimetabolitlerin kemik üzerindeki yerel etkileri, kemoterapi ve/veya kraniyal radyasyondan kaynaklanan merkezi sinir sistemi etkileri sonucu hipofiz hormonu işlev bozukluğu oluşması (örneğin, büyüme hormonu eksikliği [GHD] veya hipogonadotropik hipogonadizm), yine kemoterapi veya radyasyonun kemik metabolizmasıyla ilişkili endokrin organlar (gonadlar, tiroid veya böbrekler) üzerindeki periferik etkileri olması, tedavi sırasında ve sonrasında yapılan diyet değişiklikleri. Çalışmalar, kanser tedavi gören insanların D vitamini eksikliği riskinin yüksek olduğunu göstermiştir (Choudhary et al., 2013; Myers et al., 2016), ancak bu durum genel nüfusla benzerdir.

Lösemide kemik hastalığı oluşmasında genetiğin katkısı genellikle belirsizdir. den Hoed ve ark. (den Hoed et al., 2016) tarafından yapılan çalışmada, çocukluk çağı

kanserinde kür sağlanmış 334 erişkinde genetik varyasyonlar ile bozulmuş kemik mineral yoğunluğu (BMD) arasındaki ilişki araştırılmış. Analiz için 11 gende toplam 12 aday tek nükleotid polimorfizmi seçilmiş. Çalışma, rs2504063 (ESR1: östrojen reseptörü tip 1) homozigot minör alel genotipine sahip hayatta kalanların ve rs599083'ün (LRP5: düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü) iki küçük alelinin taşıyıcılarının daha düşük tüm vücut BMD ve lomber BMD değerleri sergilediği bulunmuş. Çalışma, hasta ve tedaviyle ilgili faktörlere ek olarak, genetik varyasyon bilgisinin, bozulmuş BMD riski taşıyan çocukluk çağı kanserinden kurtulan erişkinleri belirlemede yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

Osteonekroz, eklem yüzeyinin altındaki kemik dokusunu ve özellikle de alt ekstremitelerin ağırlık taşıyan eklemlerini tahrip edebilen ciddi bir kemoterapi komplikasyonudur. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) için tedavi edilen çocukların yüzde 2 ila 10'u semptomatik osteonekroz geliştirir. Chen ve ark. (Chen et al., 2015) yaptığı çalışmada Chang Gung Memorial Hastanesi'nde 2002-2011 yılları arasında tedavi gören 245 ALL'li çocuğun hastane kayıtları retrospektif olarak taranmış ve 17 bölgede semptomatik ON tespit edilmiştir. Çalışmada, yeni tanı konan ALL hastalarında semptomatik ON'un tahmini kümülatif insidansı 8 yılda %3.4 olarak bulunmuştur. Padhye ve ark. (Padhye et al., 2016) yaptığı çalışmada Westmead'deki Çocuk Hastanesinde Avustralya ve Yeni Zelanda Çocuk Hematoloji/Onkoloji Grubu (ANZCHOG) 8 çalışmasına göre 2002–2011 yılları arasında tedavi edilen 251 hastada ON insidansını ve sonuçlarını retrospektif değerlendirilmiş. Genel olarak, ALL hastalarının %7,2'sinde ON gelişmiştir. Medyan tanı yaşı 13.05'ti (4.3-16.7). Tanı anında 10 yaşından büyük hastalarda ON insidansı %29 saptanmış. Kawedia ve ark. (Kawedia et al., 2011) yaptığı çalışmada ise semptomatik AVN oranı yüzde 17 (10 yaşından küçük çocuklarda yüzde 10 ve 10 yaşından büyük çocuklarda yüzde 45) ve genel asemptomatik hastalık oranı yüzde 72 idi. Bu oranlar önceki raporlardan daha yüksektir, çünkü muhtemelen bu çalışmada yeniden indüksiyon tedavisi sırasında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile rutin tarama kullanılmış ve minimal disfonksiyon mevcutken semptomatik hastalık tanımlanmıştır.

Bizim çalışmamızda Ocak 2015-2023 yılları arasında hastanemiz çocuk hematoloji ve onkoloji polikliniğinde Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) ve Akut Myeloid Lösemi (AML) tanısı ve tedavisi almış 199 hasta dâhil edilmiş olup

takiplerinde semptomatik olup MRG ile görüntüleme alınan hastaların 22'sinde (%11) osteonekroz tanısı koyulmuştur. AML hastalarının hiçbirinde osteonekroz saptanmamıştır. Kemoterapötik ajanlardan steroidin yanı sıra asparaginaz ve methotreksat da osteonekroz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu kemoterapötikler rutinde ALL tedavisinde yoğun şekilde kullanılmaktayken AML tedavisinde yer almazlar. AML hastalarında osteonekroz görülme nedeni buna bağlı olabilir. ALL hastalarımızda osteonekroz görülme sıklığı literatürle benzerdir. Çoğu osteonekroz vakası kemoterapi sırasında veya kısa bir süre sonra ortaya çıkar; osteonekroz başlangıcı, kemoterapinin başlamasından 6 ila 53 ay sonra değişir. Eklem genellikle kırık veya kemik metastazı gibi diğer potansiyel ağrı kaynaklarını belirlemek için başlangıçta düz radyografi ile değerlendirilir. Bununla birlikte, normal bir düz radyografi osteonekrozu dışlamaz ve açıklanamayan eklem ağrısı olan osteonekroz riski taşıyan herhangi bir hasta için düz radyografilerden çok daha duyarlı ve spesifik olan MRG ile ayrıca değerlendirilmelidir (Jones et al., 2020; Rao et al., 2019). Lackner ve ark. (Lackner et al., 2005) yaptığı çalışmada 1990 ve 2003 yılları arasında Avusturya'nın Graz kentindeki Çocuk Hastanesinde tedavi edilen çeşitli maligniteleri olan 630 çocuk hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiş. İskelet semptomları ile başvuran bu hastaların dokuzunda MRG osteonekroz gösterilmiş. Dokuzunun hepsinde hematolojik maligniteler saptanmış. Malignite tanısı ile osteonekrozla ilişkili semptomların başlangıcı arasındaki ortalama süre 16 ay (6-53 ay) bulunmuş. Bizim çalışmamızda ALL tanısı ile izlenen hastalarının şikayetleri olması üzerine çekilen MR'larında ON'un saptandığı kemik sayısına göre sıklıklar; 1 kemikte (n=4) %6,2, 2 kemikte (n=10) %15,6, 3 veya daha fazla kemikte (n=8) %12,5 olarak görüldü. ALL risk gruplarına göre osteonekroz saptanan kemik sayısında korelasyon görülmemiştir.

Görüntüleme zamanı tüm ALL hastalarında en çok indüksiyon (%40,6), en az konsolidasyon (%2,1) döneminde olmuştur. ALL risk grubuna göre indüksiyon zamanında görüntüleme oranı orta risk grubunda standart risk grubuna göre daha yüksekken; idame zamanında görüntüleme oranı ise standart risk grubunda orta risk grubuna göre daha yüksek saptanmıştır.

Osteonekroz, ALL tedavisinin özellikle yaygın bir komplikasyonudur, ancak aynı zamanda primer tedavi olarak veya graft-versus-host hastalığı için glukokortikoid

alan kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılan hastaların önemli bir bölümünü etkiler. Schulte ve Beelen (Schulte & Beelen, 2004)'in yaptığı çalışmada, uzun vadeli bir takip yapılarak, allojeneik kemik iliği transplantasyonu yapılan 280 yetişkin hastanın kemik sağlığı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmada, kemik mineral yoğunluğu (BMD) transplantasyondan önce ve minimum 4 yıl boyunca yılda bir ölçülmüştür. Çalışmaya alınan hastalar steroid tedavisi kesilene kadar D vitamini ve kalsiyum takviyesi almışlardır. Başlangıçtaki ortalama BMD normal seviyedeyken, 6. ayda omurga için, 24. ayda ise tüm vücut ve femur boynu için önemli oranda kemik kaybı gözlemlenmiştir. Risk faktörü analizi sonucunda, kemik kaybı ile steroid ve siklosporin A kullanımı, başlangıç BMD seviyeleri ve kas kütlesi kaybı arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda kemik etkilenmesi olan hastaların %18,2'sinde (n=8) nüks gelişirken kemik etkilenmesi olmayan hastalarda bu oran %6,5'tir (n=10) ve bu fark da istatistiksel açıdan anlamlıdır (p=0,032). Kemoterapi ile ilişkili AVN vakalarının çoğu, 10 yaşın üzerindeki çocuklarda ve ergenlerde görülür. Bunun nedeni muhtemelen bu yaş grubundaki hızlı kemik büyümesi ve kemik döngüsünün glukokortikoidlerin patolojik etkilerini hızlandırmasıdır. Lackner ve ark. (Lackner et al., 2005) 630 malignitesi olan çocukta yaptığı retrospektif çalışmada osteonekroz ortanca yaş 15,8 (13,7-18,6 yıl) bulunmuştur. Salem ve ark. (Salem et al., 2013) yaptığı çalışmada osteonekroz insidansını ve ana risk faktörlerini tanımlamak ve mevcut tedavi seçeneklerini değerlendirmek için tanısı akut lenfoblastik lösemi, akut miyeloid lösemi veya non-Hodgkin lenfoması olan ortalama yaşı 8.25 (1 ila 17.8) olan 105 çocuk incelenmiş. Genel olarak yaş ortalaması 14.4 (9.8 ila 16.8) olan dört erkek ve dört kız hastada osteonekroz sıklığı %7,6 saptanmış. Cinsiyetler arasında fark bulunmamış. Ergenlerle aynı rejimlerle tedavi edilen erişkinlerde osteonekroz riski daha düşüktür (Valtis, Place, et al., 2022; Valtis, Stevenson, et al., 2022).

Bizim çalışmamızda ALL hastalarının ortalama yaş 5,8 iken, osteonekroz görülen hastaların ortalama yaşı daha yüksek 9,91 (6,67-12,78) yıldır. Birçok çalışma, prednizon yerine deksametazon kullanımının ve radyasyon tedavisine (özellikle gonadal radyasyon) maruz kalmanın osteonekroz oluşma riskine katkıda bulunduğunu ileri sürmüştür. Salem ve ark. (Salem et al., 2013) yaptığı çalışmada inceledikleri 105 çocuğun 8'inde osteonekroz saptanmış. Osteonekroz olmayan hastalar için ortalama

3943 mg (0 ila 18 585) prednizon ile karşılaştırıldığında, osteonekroz hastalarının 5967 mg (4425 ila 9599) ortalama kümülatif prednizon ($p = 0,005$) aldığı görülmüş.

Bizim çalışmamızda kemik etkilenmesi olan hastaların %15,9'una ($n=7$), olmayan hastaların %4,5'ine ($n=7$) kranial RT yapılmıştır ve bu fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,017$). Osteonekroz olan hastalarda kranial RT yapılma oranı osteonekroz olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%5,1 ve %22,7; $p=0,011$). TBI RT, kranial RT, KİT, nüks kemik etkilenmesi olan hastalarda osteonekroz görülme sıklığının daha yüksek oranda olmasına rağmen istatistiksel açıdan sadece kranial RT ve nüksün anlamlı çıkması, daha geniş serilerde bu faktörlerin de osteonekroz için risk faktörü olarak belirlenebileceğini düşündürmüştür.

Beyaz ırk ve kadın cinsiyetin ek risk sağlayıp sağlamadığı konusunda çelişkili sonuçlara sahiptir. Yüksek lipid seviyeleri ve obezite de riske katkıda bulunabilir. Kawedia ve ark. (Kawedia et al., 2011) yaptığı çalışmada genel olarak, ileri yaş, düşük albümin, yüksek lipid seviyeleri ve deksametazon maruziyeti osteonekroz ile ilişkilendirilmiştir, kadın cinsiyet ile ilişkilendirilmemiştir. Chen ve ark. (Chen et al., 2015) yaptığı çalışmada kız çocuklarında, 10 yaşından büyük hastalarda ve daha yoğun kemoterapi rejimi almış hastalarda ON görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Parasole ve ark. (Parasole et al., 2018) yaptığı kohort çalışmasında 99 ON vakası (%2,7) saptanmıştır. Osteonekrozun cinsiyete göre dağılımı; 47/1631 kız (% 2,9) ve 52/2060 erkek (%2,5) oranında görülmüştür.

Niinimäki ve ark. (R. A. Niinimäki et al., 2007) yaptığı çalışmada Nordic ALL protokolü kullanılarak akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisi gören 97 çocukta tedavinin sonunda alt ekstremitelerin manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) ile prospektif olarak incelemiştir. 97 hastanın 23'ünde (%24) ON saptanmış. Yüksek vücut kitle indeksi (VKİ; $P = .04$), ON için yeni bir önemli risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda osteonekroz hastalarından yedisi (%31,8) kız, on beşi (%68,2) erkekti. Cinsiyet açısından erkeklerde daha sık (%68,2) olduğu görüldü. Osteonekroz olan hastalarda da olmayan hastalara göre kilo [22(16-33) ve 35,5(28-55); $p<0,001$] değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur, ancak kilo SDS [0,12 $\pm$ 1,26 ve 0,27 $\pm$ 0,94; $p = 0,606$] değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. VKİ çalışmamızda bakılmadı. L-asparaginaz içeren rejimler de AVN riskini artırabilir,

ancak net değildir [20] Valtis ve ark. (Valtis, Stevenson, et al., 2022) yaptığı çalışmada Dana-Farber Kanseri Enstitüsü ALL Konsorsiyum protokolleri ile tedavi edilen 15 ila 50 yaş arası 367 hasta değerlendirilmiş. Bu hastaların 60'ına ON tanısı konulmuş. Daha yakın zamanda peg-asparaginaz bazlı protokollerle tedavi edilen hastaların ON tanısı alma olasılığı, doğal Escherichia coli asparaginaz ile daha önceki çalışmalarda tedavi edilenlere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bulunmuş (5 yıllık kümülatif insidans, %24'e karşı %5; $P<.001$). Çalışmada yeni nesil protokollerde artan ortopedik toksisite oranları, peg-asparaginaz ve deksametazon arasındaki farmakokinetik ilaç etkileşimine yol açıp bunun da daha yüksek deksametazon maruziyetine yol açabileceği bildirilmiştir.

Osteonekroz tipik olarak, genellikle hasta yüksek dozda glukokortikoid alırken ortaya çıkan, topallama ve kemik veya eklem ağrısı olarak kendini gösterir. Lackner ve ark. (Lackner et al., 2005) yaptığı çalışmada çoğu semptomatik osteonekroz ağırlık taşıyan eklemlerde (örneğin, femur başı ve femur ve tibial kondiller) görülmüştür, aynı hastada sıklıkla birden fazla eklem etkilenmiştir.

Parasole ve ark. (Parasole et al., 2018) yaptığı kohort çalışmasında Eylül 2000'den Aralık 2011'e kadar tanı konulan 3.691 ALL hastaları incelenmiştir ve 99 ON vakası (%2,7) saptanmıştır. Osteonekrozun en sık görüldüğü bölgeler kalça, diz ve ayak bileği olarak saptanmıştır. ALL tanılı 1-9 yaş arası hastaların sırasıyla bu bölgelerde ON (tek taraflı veya iki taraflı) görülme sıklıkları %57, %57 ve %33'ünde iken 10-17 yaş arası hastaların ise %69, %49 ve %33 olarak teşhis edilmiştir. Çalışmamızda kemik etkilenmesi olan hastalarda bulgular bacak ağrısı, eklem ağrısı, sırt ağrısı, yürümede zorluk olanlar şeklinde 4 gruba ayrıldı. Osteonekroz olan hastalarda ise olmayan hastalara göre eklem ağrısı (%20,9 ve %68,2; $p<0,001$) ve yürümede zorluk (%13 ve %45,5; $p=0,001$) bulguları anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. ALL risk gruplarına göre bulgular istatistiksel açıdan farklılık göstermemiştir.

Bizim çalışmamızda ALL hastalarının 18'inde (%81,8) femurda, 11'inde (%6,6) tibiada, 2'sinde (%9,1) fibulada, 1'inde (%4,5) kalkaneusda, 1'inde (%4,5) talusda, 1'inde (%4,5) küboidde, 1'inde (%4,5) iliakta, 1'inde (%4,5) humerusta;

6'sında (%27,2) kalça, 17'sinde (%77,3) diz, 2'sinde (%9) ayak bileği, 1'inde (%4,5) omuz ekleminde osteonekroz görülmüştür.

ALL risk grubuna göre osteonekrozda tutulan kemik ve eklem sıklığında fark görülmemiştir.

Kemik mineral yoğunluğu (BMD) tanı anında akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarında yaşa göre normal olanla karşılaştırıldığında azalmıştır. Te Winkel (te Winkel et al., 2014) ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada 672 Akut Lenfoblastik Lösemili (ALL) çocuk tanıdan tedavinin kesilmesinden bir yıl sonrasına kadar kemik mineral yoğunluğu ve kırık riskinin insidansını ve risk faktörleri açısından değerlendirilmiş. Lomber omurganın kemik mineral yoğunluğunun (BMD) seri ölçümleri, ikili enerji X-ışını absorpsiyometrisi kullanılarak 399 ALL hastasında yapılmış. 3 yıllık kümülatif kırık insidansı %17.8 saptanmış. Tanı anında, ALL hastalarının ortalama BMD'si sağlıklı akranlarından daha düşük (ortalama BMD = -1.10 SDS, $P < 0.001$) ve tedavi sırasında/sonrasında daha düşük kaldığı görülmüş (8 ay: BMD = -1.10 SDS, $P < 0.001$; 24 ay) : BMD = -1,27 SDS, $P < 0,001$; 36 ay: BMD = -0,95 SDS, $P < 0,001$). Daha genç yaş, daha düşük ağırlık ve B hücreli immünofenotipi, tanı anında daha düşük bir BMD ile ilişkilendirilmiş. ALL risk grupları ve yaş grupları arasında kümülatif kırık insidansı farklı saptanmamış. Tedavi sırasında kırığı olan hastaların BMD'si kırığı olmayanlara göre daha düşük saptanmış. 399 hastanın 20'si (%5) osteoporoz kriterlerini karşıladığı görülmüş. ALL'li çocuklarda kırık riskinin %17.8'lik artışı, BMD'nin tedaviye bağlı düşüşünden ziyade, tanı anında ve tedavi sırasındaki düşük BMDLS değerleri ile ilişkili olduğu görülmüş. Çocuklarda BMD'nin erişkin standartlarıyla karşılaştırılması mevcut kırık riskinin iyi bir göstergesi değildir. Bu nedenle, yaşa ve cinsiyete dayalı standartların (Z skorları) kullanılması önerilir (Kaste, 2008; Kindler et al., 2019). Z-skoru < -2.0 , azalmış BMD'yi tanımlar. Vücut boyutunun düzeltilmesi (boy yaşı için) önemlidir (Wei et al., 2018). Çocuklarda, alt ekstremitelerde uzun kemik kırığı, iki üst ekstremitelerde uzun kemik kırığı veya vertebral kompresyon kırığı gibi klinik olarak anlamlı bir kırık öyküsü olmadıkça "osteoporoz" terimi kullanılmaz. Azalmış BMD genellikle klinik olarak görünmez ve bir kırık meydana gelene kadar tanınmaz. Osteoporoz ile ilişkili kırık semptomları arasında kemik ağrısı, anormal yürüyüş, vertebral çökme, sırt ağrısı veya düşük etkili kırıklar yer alabilir. Çalışmamızda osteopeni+osteoporoz olan hastalarda olmayan hastalara

göre bacak ağrısı (%20,1 ve %56,7; $p<0,001$) ve yürümede zorluk (%11,8 ve %43,3; $p<0,001$) bulguları anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. ALL ve AML hastalarında risk gruplarına göre bulgular istatistiksel açıdan farklılık göstermemektedir.

Epifiz kapatılmadan önce kemoterapi alan hastaların yüzde 14,6 ile 22'sinde ve kranial radyasyonla tedavi edilen hastaların yüzde 54'ünde azalmış BMD (lomber omurgada ölçüldüğü üzere) bildirilmiştir. Tabone ve ark. (Tabone et al., 2021) yaptıkları prospektif çalışmada çocukluk çağı akut lösemi hastalarında kemik mineral yoğunluğu gelişimini etkileyebilecek belirleyicileri analiz etmeyi amaçladı. Dahil edilen hastalar, uzun süreli takip LEA kohortundan seçildi ve 10 ila 18 yaşları arasında ve 18 yaşından sonra ikili enerji radyografi absorpsiyometri taramasına tabi tutuldu. Kemik mineral yoğunluğu lomber omurga, femur boynu, tüm kalça ve tüm vücutta ölçüldü ve z-skoru olarak ifade edildi. 89 hasta (kadın 39, lenfoblastik lösemi 68, nüks 25, hematopoietik kök hücre nakli 44 ve birinci ve ikinci taramalarda sırasıyla ortalama yaş 15,4 ve 20,1) incelendi. Birinci ve ikinci tarama z-skorumları önemli ölçüde ilişkiliydi ($P < 10^{-3}$). Ortalama femur boynu ve toplam kalça z-skorumları, birinci ve ikinci taramalar arasında önemli ölçüde iyileşirken, lomber omurga ve tüm vücut seviyesinde önemli bir gelişme olmadı. İkinci değerlendirmede, hastaların %14,6'sının lomber omurgada z-skoru <-2 ve femur boynu seviyesinde %4,3'ü vardı. Cinsiyet, lösemi tipi, transplantasyon, nüksetme, kümülatif kortikosteroid dozları veya büyüme hormonu eksikliğinin z-skoru değişimi üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır. Tanı anında daha genç yaş ($\leq 8,5$ yıl), lomber omurgada z-skoru gelişimi için olumsuz bir risk faktörü olduğunu kanıtladı ($P = 0.041$).

Alos ve ark. (Alos et al., 2012) ALL'li 155 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, kemoterapinin ilk 12 ayında MRG ile tespit edilen hastaların yüzde 16'sında vertebral kırıklar görülmüştür.

Ancak diğer çalışmalar (Molinari et al., 2017; Seland et al., 2017), belki de bu çalışmaların daha uzun vadeli sonuçları ve/veya daha yeni tedavi protokollerinin sonuçlarını tanımlaması nedeniyle kemik kütlelerinde azalma göstermemiştir.

Seland ve ark. (Seland et al., 2017) tanı anında 18 yaşından büyük olan ve 1987-2008 yılları arasında HDT-ASCT yapılan 228 lenfoma hastasında yaptıkları çalışmada altı farklı iskelet bölgesinde kemik mineral yoğunluğunu (BMD)

değerlendirmeyi ve klinik faktörler ile BMD arasındaki ilişkileri araştırmayı amaçladı. Katılımcılar anketlere cevap verdiler, kan örnekleri alındı ve çift enerjili X-ışını absorpsiyometri (DEXA) yapıldı. BMD'nin yaşa göre değerlendirilmesi için ortalama Z skoru kullanıldı. Normal BMD'nin (Z skoru >-1), osteopeninin (-1 ile $-2,5$ arasında) ve osteoporozun (Z skoru $<-2,5$) yaygınlığını değerlendirmek için T skorları kullanıldı. Ortanca yaş 56 yıl ve HDT-ASCT'den geçen ortanca gözlem süresi sekiz yıldır. Lomber omurga, femur boynu ve kalça kombinasyonunda Z skorlarına dayalı sınıflandırmaya göre, erkeklerin %25'i ve kadınların %16'sının Z skorları <-1 ve >-2 arasındayken, %8'i ve %6'sı Z skorları <-2 idi. T skorlarına göre, erkeklerin %35'i ve kadınların %41'i osteopeni, %8'i ve %13'ü ise osteoporoz tanısı aldı. HDT-ASCT ile tedavi edilen bu uzun süreli lenfoma sağkalım hastalarında BMD, yaşa göre normal değerlere yakındı.

Molinari ve ark. (Molinari et al., 2017) Brezilya Protokolleri'ne göre tedavi edilen 101 akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastasında tedavinin kemik mineral yoğunluğu (BMD) ve vücut kompozisyonu üzerindeki etkisini değerlendirdi. Bu çalışma, Brezilya Çocukluk Lenfoblastik Lösemi Tedavi Ortak Grubu (GBTLI) LLA-93 ve LLA-99 tarafından gerçekleştirildi. Hastaların %2'sinde kırık, %2'sinde osteonekroz ve %2.9'unda düşük BMD saptandı. 20 yaş altı 79 hastanın bulunduğu grupta üç hastada düşük BMD saptandı. Düşük BMD riski taşıyan 16 hasta, lomber vertebralarda L1-L4 ($p=0.01$) ve tüm vücutta ($p=0.005$) daha düşük değerler gösterdi ve daha düşük kas kütlesi değerlerine sahipti ($p=0.03$). 20 yaş üstü 22 hastanın bulunduğu grupta ise 10 hastada osteopeni saptandı. Bu çalışmanın sonuçları, tedavinin BMD üzerindeki düşük etkisini doğrulamaktadır ve kemik kütlesinin yaşla birlikte arttığı ve tedavinin bu süreci etkilemediği fikrini desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda Ocak 2015-2023 yılları arasında hastanemiz çocuk hematoloji ve onkoloji polikliniğinde Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) ve Akut Myeloid Lösemi (AML) tanısı ve tedavisi almış 199 hasta dâhil edilmiş olup takiplerinde 17 hastaya (%9) osteopeni, 13 hastaya osteoporoz (%6) tanısı koyuldu. 4 osteopeni (%2) ve 4 osteoporoz (%2) hastasında aynı zamanda osteonekroz da saptandı.

165 ALL hastasının 124'ünde (%75) kemik etkilenmesi olmamış, 16'sında osteopeni (%10), 11'inde osteoporoz (%6); osteopeni saptanan 4 (%3), osteoporoz

saptanan 4 (%2) ALL hastasında aynı zamanda osteonekroz da saptanmıştır. ALL hastalarında osteopeni sıklığı düşük, orta, yüksek risk gruplarında sırasıyla %18,2, %23,1, %30 iken osteoporoz sıklığı sırasıyla %13,6, %15,4, %20 hesaplanmıştır. ALL hastalarında risk arttıkça osteopeni ve osteoporoz sıklığının arttığı görülmüştür. ALL’de risk grubu arttıkça osteopeni ve osteoporoz görülme sıklığı artmasına rağmen vaka sayısı az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir.

34 AML hastasının 31’inde (%91) kemik etkilenmesi olmamış, 1’inde osteopeni (%3), 2’sinde osteoporoz (%6) saptanmıştır.

Çalışmamızda Osteopeni+osteoporoz olan hastaların %81,5’i erkekti.

Yetişkinlik döneminde kanser tedavisinin BMD’yi düşürme olasılığı daha düşük görünmektedir. Bhatia ve ark. (Bhatia et al., 1998) yaptığı çalışmada myeloid lösemi nedeniyle Minnesota Üniversitesi’nde kemik iliği transplantasyonu (KİT) geçirmiş 23 hastanın kemik mineral yoğunluğu (BMD) ölçüldü. KİT yaş ortalaması 22 yıl (3-53 aralığı) ve BMD değerlendirme yaş ortalaması 27 yıl (4-56 aralığı) idi. Total vücut BMD, KİT sonrası ortalama 2 yıl (1-10 aralığı) sonra Dual Foton X-ışını Absorptiometrisi (DEXA) kullanılarak ölçüldü. BMD g/cm² cinsinden ölçüldü ve sonuçlar normal değerlerin yüzdesi ve Z (standart sapma) skorları olarak ifade edildi. Hastalar, KİT yaşına göre iki gruba (pediatrik ve yetişkin) ayrıldı (<18 yaş ve ≥18 yaş). Pediatrik yaş grubundaki hastaların total vücut BMD’si anlamlı derecede azalmıştı (ortalama Z-skoru -0.5), yetişkin popülasyona kıyasla (ortalama Z-skoru 0.0, p = 0.03). BMD ile KİT’den sonra geçen süre, kondisyonlama rejimi, gonadal fonksiyon, steroid kullanımı veya nakil karşı hastalık arasında ilişki gözlenmedi.

Benzer şekilde Nysom ve ark. (Nysom et al., 2000) ortalama 8 yıl önce (4-13 aralığında) TBI ve allojenik KİT alan 25 lösemi veya lenfoma (21’i ALL olan) hastasının dual enerji X-ışını absorptiyometrisi ile kemik kütlesini ölçtü ve bunları 463 sağlıklı kontrol ve KİT almayan 95 çocukluk çağı ALL hastasıyla karşılaştırdı. Cinsiyet ve yaşa göre düzeltilerek, tüm vücut kemik mineral içeriği ve kemik mineral yoğunluğu sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha az bulundu (tahmin edilenin 0.8 ve 0.5 standart sapması daha az). Azalmış kemik mineral içeriği, yaşa göre anlamlı olarak azalmış bir boy ile ilişkiliydi, ancak kemik alanı boya göre ve kemik mineral içeriğine göre kemik alanı kontrollerle benzerdi. Daha az kemik kütlesi, ek kranial

ışınlama ve takipte 20 yaşın üzerinde olan yaşla ilişkili olma eğilimindeydi. Bu duruma göre kontrol edildiğinde, tüm vücut kemik kütlesi, önceki kemoterapi ve takipte endokrin durumu ile ilişkisiz göründü ve KİT uygulanan hastalarda KİT almayan ALL sağkalım hastalarına göre sadece hafifçe azalmıştı. Sonuç olarak, çocukluk çağı lösemi veya lenfoma için allogeneik KİT'den 8 yıl sonra tüm vücut kemik kütlesi sadece hafifçe azalmıştı ve boyutla ayarlanmış kemik kütlesi normaldi.

Çalışmamızda osteopeni+osteoporoz olan hastalarda olmayan hastalara göre yaş [4,84(3,17-7,87) ve 8,79(5,17-14,24); $p=0,001$] ve ağırlık [21,5(16-33) ve 33(25-50); $p=0,001$] değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Glukokortikoidler, birçok çocukluk çağı kanseri için kemoterapinin önemli bir bileşenidir. Osteoblastlar üzerinde doğrudan inhibitör etkiler ve büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), androjenler ve östrojenlerin üretimini inhibe ederek çeşitli mekanizmalar yoluyla kemik kaybına katkıda bulunurlar.

Deksametazon ile tedavi edilen hastaların, glukokortikoid replasmanı için eşdeğer kabul edilen dozlarda bile, prednizon ile tedavi edilenlere kıyasla BMD'de azalma olasılığı daha yüksektir.

Mandel ve ark. (Mandel et al., 2004) yaptığı çalışmada lomber omurga ve femur boyunun kemik mineral yoğunluğunu 106 ALL hastasında ölçtü ve yaşa uygun normal kontrol grubuyla karşılaştırdı. Veriler cinsiyet ve yaşa göre karşılaştırıldığında, çocukluk çağı ALL hastaları ile kontrol grubu arasında BMD açısından fark görülmedi. Düşük BMD olan hastaların alt grubunda, fark yaş, tanı yaşı veya tanıdan sonra geçen yıllarla ilişkili değildi. Omurga düşük BMD'si radyoterapi (RT), metotreksat (MTX) dozu veya kortikosteroid dozuyla açıklanmıyordu. Femur düşük BMD'si RT tarafından açıklanmıyordu. Ancak, düşük femur BMD'sine sahip olanlar, yüksek doz MTX veya daha yüksek doz kortikosteroid (9.000 mg/m²'den fazla) almış olanlarla karşılaştırıldığında, normalden sapmayan gruptan daha yüksek bir doz kortikosteroid almış olma veya toplamda 40.000 mg/m²'den fazla MTX dozu almış olma eğiliminde olduğu görüldü.

Benmiloud ve ark. (Benmiloud et al., 2010) yaptıkları çalışmada 89 çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi (ALL) veya Hodgkin dışı lenfoma (NHL) hastasında remisyonundan 5 yıl sonra lomber omurga, total kalça ve femur boyununda kemik

mineral yoğunluğu (BMD) değerlendirdi. Hastalar kemoterapi (grup I; n = 41), kemoterapi ve kranial ışınlama (grup II; n = 32) ve total vücut ışınlama ile kemik iliği transplantasyonu (KİT) (grup III; n = 16) uygulanan şeklinde üç gruba ayrıldı. Tüm hastalar metilprednizolon ve 47 ek olarak deksametazon tedavisi almışlardır. 89 hastanın 44'ünde herhangi bir bölgede azalmış BMD gözlemlendi ve bu durum erkeklerde (%66) kadınlardan (%33) daha sık görüldü (p < 0.001). Grup II de grup I'le karşılaştırıldığında, BMD ortalama değeri tüm bölgelerde anlamlı olarak daha düşüktü ve grup III'te total kalça ve femur boyununda anlamlı olarak daha düşüktü. Çocukluk çağı ALL ve NHL sağ kalan yetişkinlerinde düşük kemik kütlesi sık görülürken, erkek cinsiyet lomber omurgada, deksametazon tedavisi, kranial ışınlama ve KİT/TBI ise kalçada düşük BMD ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda lösemi tiplerine göre DEXA skorları analiz edildiğinde DEXA BMD ortanca değerinin her iki lösemi tipinde de 1(1-1) g/cm² olduğu, ortalama değerinin ALL tipte 0,68±0,26 g/cm², AML tipte ise 0,90±0,20 g/cm² olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p=0,002). ALL'de BMD'nin düşük olma nedeni steroid gibi osteoporoz yapan ilaçla tedavisi almalarına bağlandı. Z skoruna yansımaması hasta sayısını düşük olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. DEXA-Z-Skor değerleri ve skor aralıkları ise lösemi tiplerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>,05).

Pediyatrik kanser tedavisinde en yaygın kullanılan antimetabolit olan methotreksat (MTX), kemoterapiye maruz kalan çocuklarda kemik büyüme defektlerine neden olabileceği bilinmektedir. Hayvan çalışmaları, klinik gözlemleri doğrulamakla kalmamış, aynı zamanda kemoterapiye bağlı iskelet hasarının altında yatan mekanizmaları anlamamızı da artırmıştır. Bu modeller, yüksek doz MTX'nin büyüme plağı işlev bozukluğuna, osteoprogenitör hücrelerin hasarına, kemik oluşumunu baskılamaya, kemik rezorpsiyonunu ve kemik iliği adipogenezini artırmaya neden olarak genel olarak kemik kaybına yol açabileceğini ortaya koymuştur (Xian et al., 2011).

Mandel ve ark. (Mandel et al., 2004) yaptığı çalışmada 40.000 mg/m²'yi aşan kümülatif metotreksat dozlarında BMD'de azalma kaydedilmiştir.

İfosfamid gibi alkile edici ajanlar, gonadlara (böylece gonadal steroid üretimini azaltır) veya böbreklere (böbrek fosfat kaybına neden olarak) toksisite yoluyla BMD'yi azaltabilir; bu etkiler akut veya kronik olabilir (Van Leeuwen et al., 2000) .

Le Meignen ve ark. (Le Meignen et al., 2011) yaptıkları çalışmada çocukluk lösemisi sağ kalanlarının Fransız Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent programına kaydedilen 159 yetişkininde femoral ve lomber kemik mineral yoğunluklarını (BMD) ölçtü. Tüm kohortta, ortalama femoral Z puanı -0.19 ± 0.08 idi. İki faktör daha düşük femoral BMD ile ilişkili bulundu: transplantasyon (kemoterapi grubunda -0.04 ± 0.10 'a karşı transplantasyon grubunda -0.49 ± 0.15 ; $P < 0.006$) ve kadın cinsiyet (0.03 ± 0.13 'e karşı kadın cinsiyetinde -0.34 ± 0.10 ; $P < 0.03$). Transplantasyon alan hastalar arasında, tek anlamlı risk faktörü hipogonadizmdi (0.10 ± 0.23 'e karşı hipogonadizmde -0.88 ± 0.16 ; $P < 0.04$). Transplantasyon alan hastalar arasında, daha genç yaşta yapılan transplantasyon düşük lomber BMD ile ilişkiliydi ($P < 0.03$). Sonuç olarak, sadece kemoterapi alan çocukluk lösemisi hastalarında hafif bir lomber BMD azalması ve normal femoral BMD saptandı. Gonadal yetmezlikli transplantasyon alan hastalarda, ileriki yaşlarda kırık riskini artırabilecek düşük bir femoral BMD bulunmaktadır.

Kanser tedavisi, özellikle kraniyal radyasyon, hipotalamus-hipofiz ekseninde büyüme hormonu eksikliğine neden olan kalıcı etkilere sahip olabilir.

Benmiloud ve ark. (Benmiloud et al., 2010) 89 çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi (ALL) veya Hodgkin dışı lenfoma (NHL) hastasında yaptıkları çalışmada kraniyal ışınlama, deksametazon tedavisi ve KİT/TBI ile birlikte kalçada düşük BMD ile ilişkili olduğunu gösterdi.

Büyüme hormonu eksikliği, kraniyal radyasyondan sonra en sık görülen hipofiz hormonu anormallığıdır ve 35 Gy'nin üzerindeki dozlarla tedavi edilen hastalar arasında neredeyse evrenseldir (Van Leeuwen et al., 2000).

Çalışmamızda osteopeni+osteoporoz olan hastalarda kraniyal RT yapılma oranı %16,7 ile osteopeni+osteoporoz olmayan hastalara (%5,4) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,042$). TBI RT, kraniyal RT, KİT, nüks kemik etkilenmesi olan hastalarda daha yüksek oranda olmasına rağmen istatistiksel açıdan sadece kraniyal RT anlamlı çıkması hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır.

Bloomhardt ve ark. (Bloomhardt et al., 2020) yaptıkları çalışmada 1 Ocak 2004- 31Ağustos 2016 arasında tedavi sonrası en az 2 yıl boyunca kemik mineral yoğunluğu izlemi alan 542 (kadın %51.5'i) çocukluk lösemi/lenfoma hastalarının azalmış kemik mineral yoğunluğunun sıklığını, azalmış kemik mineral yoğunluğuyla ilişkili faktörleri ve azalmış kemik mineral yoğunluğunun kırıklarla ilişkisini belirlemeyi amaçladı. Ortalama yaşları 15.5 yıl (4.4-52.2 yıl aralığındadır), tedaviden 6 yıl (2.0-35.1 yıl aralığındadır) sonra izlendi. Tedavi sonrası kırık bildiren 116 hasta saptandı. Düşük ve çok düşük kemik mineral yoğunluğu, sırasıyla normlara göre 1 SD ve 2 SD'den düşük değerlerdir. Lomber omurga düşük kemik mineral yoğunluğu sağ kalanların %17.2'sinde ve çok düşük kemik mineral yoğunluğu %3.5'inde tespit edildi, ancak sıklıklar alt gruplar arasında önemli ölçüde farklılık göstermedi; tanı konduğunda 15-19 yaş arasındaki sağ kalanların %10.8'inde çok düşük kemik mineral yoğunluğu saptandı. Bu çalışma, dual enerji X-ışını absorpsiyometrisi izlemine tabi tutulan çocukluk lösemi/lenfoma sağ kalanlarında, tanı konduğunda daha yaşlı, beyaz ırka mensup ve düşük kilolu olan hastaların lomber omurga düşük kemik mineral yoğunluğu açısından en yüksek risk altında olduğunu göstermektedir

Tiroid bezine yüksek dozda ışınlama genellikle hipotiroidizme neden olur. Hipertiroidizm daha nadirdir, ancak Inskip ve ark. (Inskip et al., 2019) yaptığı çalışmada radyasyon tedavisi alan bireylerin yüzde 2,5'inde tespit edilmiştir. Hipertiroidizm meydana geldiğinde artmış kemik erimesine ve kemik kaybına yol açabilir. Serum osteokalsin ve piridinolin çapraz bağları veya osteoprotegerin gibi kemik oluşumu ve kemik rezorpsiyonunun metabolik belirteçleri (kemik döngüsü belirteçleri) ölçülebilir. Bu belirteçlerin osteoporoz taramasında veya tedavi için adayların seçiminde bir rolü yoktur, ancak tedaviye yanıtı izlemede yararlı olabilir (Shetty et al., 2016). Watsky ve ark. (Watsky et al., 2014) yaptıkları çalışmada ALL hastalarında biyokimyasal belirteçlerin osteopeni ile anlamlı bir ilişkisi olmadığını göstermiştir. Watsky ve ark. (Watsky et al., 2014) 418 çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastasında demografik, yaşam tarzı (sigara içme durumu ve fiziksel aktivite düzeyi), kanserle ilgili tedavi faktörleri (radyasyon ve kemoterapi) ve diyet (kalsiyum ve D vitamini alımı) etkilerinin kemik dönüşüm üzerindeki etkilerini ve kemik dönüşümün belirli kriterlere göre belirlenen lomber omurga kemik mineral yoğunluğu (BMD) Z puanları (LS-BMD Z puanları) ile ilişkisi araştırdı. Kemik

dönüşümü, serum kemik spesifik alkalen fosfataz (BALP), osteokalsin (OC) ve idrar N-tip I kollajenin kreatininden indekslenmiş N-telopeptid (NTX/Cr) gibi biyobelirteçlerle değerlendirildi. Yaş ve Tanner skoru, tüm biyobelirteçlerle (BALP, OC, NTX/Cr) ters ilişkiliydi ($P < 0.001$). Erkekler, dişilere kıyasla daha yüksek BALP ve OC değerlerine sahipti ($P < 0.001$). Vücut kitle indeksi (VKİ), OC ve NTX/Cr ile ters ilişkiliydi ($P < 0.001$). Yaşam tarzıyla ilişkili faktörler, ALL tedavi ile ilişkili faktörler, diyet kalsiyum, D vitamini veya LS-BMD Z skoru ile anlamlı bir ilişki yoktu. ALL sağ kalanlarının uzun süreli takip edilen bu popülasyonunda, kemik dönüşümü yaş, cinsiyet, Tanner aşaması ve VKİ ile anlamlı olarak ilişkiliydi. ALL ile ilişkili tedaviler kemik dönüşümünü etkilememiş ve kemik dönüşümü, BMD Z skorunun öngörücüsü olmamıştır.

Çalışmamızda St4 ortanca değeri kemik etkilenmesi olan hastalarda 1,02(0,85-1,25) ng/dL, kemik etkilenmesi olmayan hastalarda 1,16(0,97-1,41) ng/dL ($p=0,035$); kalsiyum ortanca değeri kemik etkilenmesi olan hastalarda 9,1(8,5-9,45) mg/dL, kemik etkilenmesi olmayan hastalarda 9,3(8,9-9,7) mg/dL ($p=0,007$) olarak hesaplanmıştır ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. sT4 ve kalsiyumun kemik etkilenmesi olan hastalarda daha düşük çıkması istatistiksel açıdan anlamlı olsa bile referans değerlerinin içinde olması nedeniyle klinik bir anlamı olmadığı görülmüştür. ALL ve AML hastalarında risk gruplarına göre laboratuvar parametreleri istatistiksel açıdan farklılık göstermemektedir.

Çocuk Onkoloji Grubu kılavuzları, azalmış BMD'ye yatkınlık yaratan ajanlarla (glukokortikoidler, kraniyal radyasyon, metotreksat veya KİT dahil) tedavi edilen tüm hastaların, uzun süreli takibe giriş sırasında kantitatif bir BMD ölçümüne sahip olmalarını önermektedir. Düşük BMD Tipik olarak kanser kemoterapisinin tamamlanmasından iki yıl sonra ortaya çıkar (Children's Oncology Group, 2018).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

ALL hastalarının nüks oranı standart+orta risk grubunda %4,7, yüksek risk grubunda ise %29,7 olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). ALL hastalarının exitus oranı standart+orta risk grubunda %7,8, yüksek risk grubunda ise %24,3 olarak hesaplanmıştır. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,015$). ALL hastalarında risk gruplarının nüks ve exitus oranları üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Yüksek risk grubunda nüks ve exitus oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur.

1. Kemik etkilenmesi olmayan hastalarda boy percentili 23 (12-45) iken, kemik etkilenmesi olan hastalarda 51 (20-77) olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,030$). Kemik etkilenmesi olan hastalar genellikle daha yüksek boy percentiline sahiptir.
2. Kemik etkilenmesi olmayan hastalarda boy SDS değeri $-0,66\pm 1,08$ iken, kemik etkilenmesi olan hastalarda $-0,03\pm 1,09$ olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,037$). Kemik etkilenmesi olan hastalar genellikle daha yüksek boy SDS değerine sahiptir.
3. Osteopeni+osteoporoz olan hastaların %81,5'i erkek iken, osteopeni+osteoporoz olmayan hastalarda bu oran %56,5'tir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,027$). Çalışmamızda erkek cinsiyet osteopeni ve osteoporoz için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir.
4. Osteopeni+osteoporoz olan hastalarda olmayan hastalara göre yaş ve ağırlık değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$).
5. Osteonekroz olan hastalarda da olmayan hastalara göre yaş ve ağırlık değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).
6. Kemik etkilenmesi olan hastalarda bacak ağrısı (%47,7), kemik etkilenmesi olmayan hastalara (%19,4) göre anlamlı olarak daha fazla görülmektedir ($p<0,001$).
7. Kemik etkilenmesi olan hastalarda eklem ağrısı (%43,2) kemik etkilenmesi olmayan hastalara (%21,3) göre anlamlı olarak daha sık görülmektedir ($p=0,006$).

8. Kemik etkilenmesi olan hastalarda yürümede zorluk (%38,6), kemik etkilenmesi olmayan hastalara (%10,3) göre anlamlı olarak daha fazla bulunmaktadır ($p<0,001$).
9. Osteopeni+osteoporoz olan hastalarda bacak ağrısı (%56,7) ve yürümede zorluk (%43,3) bulgularının olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir ($p<0,001$).
10. Osteonekroz olan hastalarda da bacak ağrısı (%68,2) ve yürümede zorluk (%45,5) bulgularının olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla görüldüğü belirlenmiştir ($p<0,001$ ve $p=0,001$).
11. St4 (serbest tiroksin) değeri kemik etkilenmesi olan hastalarda ortalama olarak 1,02 ng/dL iken, kemik etkilenmesi olmayan hastalarda 1,16 ng/dL olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,035$).
12. Kalsiyum değeri kemik etkilenmesi olan hastalarda ortalama olarak 9,1 mg/dL iken, kemik etkilenmesi olmayan hastalarda 9,3 mg/dL olarak bulunmuştur. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,007$).
13. Osteonekroz olan hastalarda parathormon (PTH) değeri osteonekroz olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,029$). Ancak sT4, kalsiyum, fosfor ve magnezyum değerleri osteonekroz olan hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,020$, $p=0,016$, $p=0,019$, $p=0,027$). Ancak bu değerler normal sınırlarda olduğu için klinik olarak anlamlı kabul edilmedi.
14. ALL tanısı ile izlenen hastaların şikayetleri üzerine çekilen MR görüntülerinin bulgularında %51,6 hastada herhangi bir özellik yokken, %14,1 hastada kemik tutulumu, %6,2 hastada 1 kemikte osteonekroz, %15,6 hastada 2 kemikte osteonekroz, %12,5 hastada ise 3 veya daha fazla kemikte osteonekroz saptanmıştır.
15. ALL hastalarında MR görüntüleme zamanlaması açısından, en fazla (%40,6) indüksiyon döneminde yapılmıştır. En az ise (%2,1) konsolidasyon döneminde gerçekleştirilmiştir.
16. Osteonekroz görülen ALL hastalarının büyük bir kısmında (%81,8) femurda, 11'inde (%6,6) tibia da, 2'sinde (%9,1) fibulada, 1'inde (%4,5) kalkaneusda, 1'inde (%4,5) talusda, 1'inde (%4,5) küboidde, 1'inde (%4,5) iliakta, 1'inde (%4,5)

humerusta; 6'sında (%27,2) kalça, 17'sinde (%77,3) diz, 2'sinde (%9) ayak bileği, 1'inde (%4,5) omuz ekleminde görülmüştür.

17. ALL hastalarında görüntülemeye ihtiyaç duyulacak şikayetler en sık indüksiyon döneminde gerçekleşmiştir.
18. ALL'de DEXA skorunun ortalama değeri $0,68 \pm 0,26$ g/cm², AML'de ise $0,90 \pm 0,20$ g/cm² olarak bulunmuştur. ALL hastalarında DEXA skorunun AML'ye göre daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p=0,002$).
19. ALL hastalarında osteopeni ve osteoporoz sıklığı risk gruplarına göre incelendiğinde düşük riskte osteopeni sıklığı %18,2, osteoporoz sıklığı ise %13,6 olarak hesaplanmıştır. Orta risk grubunda osteopeni sıklığı %23,1, osteoporoz sıklığı ise %15,4 olarak tespit edilmiştir. Yüksek risk grubunda ise osteopeni sıklığı %30, osteoporoz sıklığı ise %20 olarak hesaplanmıştır. Bu verilere göre, ALL hastalarında risk grupları arttıkça osteopeni ve osteoporoz sıklığının arttığı görülmüştür.
20. Kemik etkilenmesi olan hastaların %15,9'una kranial RT yapılmışken, kemik etkilenmesi olmayan hastaların sadece %4,5'ine kranial RT uygulanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,017$).
21. Osteopeni+osteoporoz olan hastalarda kranial RT yapılma oranı %16,7 iken, osteopeni+osteoporoz olmayan hastalarda bu oran %5,4 olarak hesaplanmıştır. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,042$).
22. Osteonekroz olan hastalarda kranial RT yapılma oranı ise osteonekroz olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir (%22,7 ve %5,1; $p=0,011$).
23. Kemik etkilenmesi olan hastalarda nüks gelişme oranı %18,2 olarak bulunurken, kemik etkilenmesi olmayan hastalarda bu oran %6,5'tir. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,032$).
24. Bu verilere göre, kemik etkilenmesi durumu, kranial RT uygulama oranları ve nüks gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunmaktadır. Kemik etkilenmesi olan hastalar ve osteopeni+osteoporoz veya osteonekroz durumu olan hastalar, kranial RT alma olasılığının daha yüksek olduğunu ve nüks gelişim riskinin arttığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Abrahamsson, J., Forestier, E., Heldrup, J., Jahnukainen, K., Jónsson, Ó. G., Lausen, B., Palle, J., Zeller, B., & Hasle, H. (2011). Response-guided induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(3), 310–315. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.6829>
- Adelman, A. S., McLaughlin, C. C., Wu, X. C., Chen, V. W., & Groves, F. D. (2005). Urbanisation and incidence of acute lymphocytic leukaemia among United States children aged 0-4. *British Journal of Cancer*, 92(11), 2084–2088. <https://doi.org/10.1038/SJ.BJC.6602607>
- Adès, L., Guerci, A., Raffoux, E., Sanz, M., Chevallier, P., Lapusan, S., Recher, C., Thomas, X., Rayon, C., Castaigne, S., Tournilhac, O., De Botton, S., Ifrah, N., Cahn, J. Y., Solary, E., Gardin, C., Fegeux, N., Bordessoule, D., Ferrant, A., ... Fenaux, P. (2010). Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood*, 115(9), 1690–1696. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2009-07-233387>
- Alos, N., Grant, R. M., Ramsay, T., Halton, J., Cummings, E. A., Miettunen, P. M., Abish, S., Atkinson, S., Barr, R., Cabral, D. A., Cairney, E., Couch, R., Dix, D. B., Fernandez, C. V., Hay, J., Israels, S., Laverdière, C., Lentle, B., Lewis, V., ... Ward, L. M. (2012). High incidence of vertebral fractures in children with acute lymphoblastic leukemia 12 months after the initiation of therapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(22), 2760–2767. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.4830>
- Anak, S., Saribeyoglu, E. T., Bilgen, H., Unuvar, A., Karakas, Z., Devecioglu, O., Agaoglu, L., & Gedikoglu, G. (2005). Allogeneic versus autologous versus peripheral stem cell transplantation in CR1 pediatric AML patients: a single center experience. *Pediatric Blood & Cancer*, 44(7), 654–659. <https://doi.org/10.1002/PBC.20256>

- Anak, S., & Uysalol, E. (2012). Akut Miyeloid Lösemi (AML). *Çocuk Dergisi*, 12(4), 153–158.
- Aplenc, R., Alonzo, T. A., Gerbing, R. B., Smith, F. O., Meshinchi, S., Ross, J. A., Perentesis, J., Woods, W. G., Lange, B. J., & Davies, S. M. (2006). Ethnicity and survival in childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*, 108(1), 74–80. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2005-10-4004>
- Armstrong, G. T., Sklar, C. A., Hudson, M. M., & Robison, L. L. (2007). Long-term health status among survivors of childhood cancer: does sex matter? *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(28), 4477–4489. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.2003>
- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group.* (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7941614/>
- Auerbach, G., Marx, S., & Spiegel, A. (2011). Parathroid hormone, calcitonin and the calciferols. In S. Melmed, K. S. Polonsky, & H. M. Kronenberg (Eds.), *Williams Textbook of Endocrinology* (12th ed., pp. 1379–1467). Elsevier Saunders.
- Bachrach, L. K. (2005). Osteoporosis and Measurement of Bone Mass in Children and Adolescents. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 34(3), 521–535. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2005.04.001>
- Bachrach, L. K., & Sills, I. N. (2011). Bone Densitometry in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 127(1), 189–194. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2961>
- Balduzzi, A., Valsecchi, M. G., Uderzo, C., De Lorenzo, P., Klingebiel, T., Peters, C., Stary, J., Felice, M. S., Magyarosy, E., Conter, V., Reiter, A., Messina, C., Gadner, H., & Schrappe, M. (2005). 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 (London, England)*, 366(9486), 635–642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66998-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66998-X)

- Bar, M., Ott, S. M., Lewiecki, E. M., Sarafoglou, K., Wu, J. Y., Thompson, M. J., Vaux, J. J., Dean, D. R., Saag, K. G., Hashmi, S. K., Inamoto, Y., Dholaria, B. R., Kharfan-Dabaja, M. A., Nagler, A., Rodriguez, C., Hamilton, B. K., Shah, N., Flowers, M. E. D., Savani, B. N., & Carpenter, P. A. (2020). Bone Health Management After Hematopoietic Cell Transplantation: An Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation : Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 26(10), 1784–1802. <https://doi.org/10.1016/J.BBMT.2020.07.001>
- Benmiloud, S., Steffens, M., Beauloye, V., de Wandeleer, A., Devogelaer, J.-P., Brichard, B., Vermynen, C., & Maiter, D. (2010). Long-term effects on bone mineral density of different therapeutic schemes for acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin lymphoma during childhood. *Hormone Research in Paediatrics*, 74(4), 241–250. <https://doi.org/10.1159/000313397>
- Bhatia, S., Ramsay, N. K. C., Weisdorf, D., Griffiths, H., & Robison, L. L. (1998). Bone mineral density in patients undergoing bone marrow transplantation for myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplantation*, 22(1), 87–90. <https://doi.org/10.1038/SJ.BMT.1701275>
- Bhojwani, D., Yang, J. J., & Pui, C. H. (2015). Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Clinics of North America*, 62(1), 47–60. <https://doi.org/10.1016/J.PCL.2014.09.004>
- Bianchi, M. L. (2007). Osteoporosis in children and adolescents. *Bone*, 41(4), 486–495. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.07.008>
- Biondi, A., Cimino, G., Pieters, R., & Pui, C.-H. (n.d.). *Biological and therapeutic aspects of infant leukemia*.
- Bithell, J. F., Murphy, M. F. G., Stiller, C. A., Toumpakari, E., Vincent, T., & Wakeford, R. (2013). Leukaemia in young children in the vicinity of British nuclear power plants: a case-control study. *British Journal of Cancer*, 109(11), 2880–2885. <https://doi.org/10.1038/BJC.2013.560>

- Bleyer, W. A. (1988). Central nervous system leukemia. *Pediatric Clinics of North America*, 35(4), 789–814. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)36510-5](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)36510-5)
- Bloomhardt, H. M., Sint, K., Ross, W. L., Rotatori, J., Ness, K., Robinson, C., Carpenter, T. O., Chow, E. J., & Kadan-Lottick, N. S. (2020). Severity of reduced bone mineral density and risk of fractures in long-term survivors of childhood leukemia and lymphoma undergoing guideline-recommended surveillance for bone health. *Cancer*, 126(1), 202–210. <https://doi.org/10.1002/CNCR.32512>
- Bogunovic, L., Doyle, S. M., & Vogiatzi, M. G. (2009). Measurement of bone density in the pediatric population. *Current Opinion in Pediatrics*, 21(1), 77–82. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32831ec338>
- Boothe, V. L., Boehmer, T. K., Wendel, A. M., & Yip, F. Y. (2014). Residential traffic exposure and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Preventive Medicine*, 46(4), 413–422. <https://doi.org/10.1016/J.AMEPRE.2013.11.004>
- Breems, D. A., Van Putten, W. L. J., De Greef, G. E., Van Zelderen-Bhola, S. L., Gerssen-Schoorl, K. B. J., Mellink, C. H. M., Nieuwint, A., Jotterand, M., Hagemeijer, A., Beverloo, H. B., & Löwenberg, B. (2008). Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(29), 4791–4797. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.0259>
- Brown, P., Inaba, H., Annesley, C., Beck, J., Colace, S., Dallas, M., DeSantes, K., Kelly, K., Kitko, C., Lacayo, N., Larrier, N., Maese, L., Mahadeo, K., Nanda, R., Nardi, V., Rodriguez, V., Rossoff, J., Schuettpelz, L., Silverman, L., ... Ogba, N. (2020). Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 18(1), 81–112. <https://doi.org/10.6004/JNCCN.2020.0001>
- Buckwalter, J. A., Glimcher, M. J., Cooper, R. R., & Recker, R. (1996). Bone biology. I: Structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. *Instructional Course Lectures*, 45, 371–386.

- Bunch, K. J., Keegan, T. J., Swanson, J., Vincent, T. J., & Murphy, M. F. G. (2014). Residential distance at birth from overhead high-voltage powerlines: childhood cancer risk in Britain 1962-2008. *British Journal of Cancer*, 110(5), 1402–1408. <https://doi.org/10.1038/BJC.2014.15>
- Cairo, M. S., Coiffier, B., Reiter, A., & Younes, A. (2010). Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *British Journal of Haematology*, 149(4), 578–586. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2141.2010.08143.X>
- Campbell, M., Castillo, L., Cecilia Riccheri, D., Janez Jazbec, A., Kaiserova, E., Konja, J., Jerzy Kowalczyk, med, & Yuksel Soycan, L. (2009). *A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia STEERING COMMITTEE*. 15–94.
- Chan, G., DiVenuti, G., & Miller, K. (2002). Danazol for the treatment of thrombocytopenia in patients with myelodysplastic syndrome. *American Journal of Hematology*, 71(3), 166–171. <https://doi.org/10.1002/AJH.10209>
- Chang, C., Greenspan, A., & Gershwin, M. E. (2020). The pathogenesis, diagnosis and clinical manifestations of steroid-induced osteonecrosis. *Journal of Autoimmunity*, 110. <https://doi.org/10.1016/J.JAUT.2020.102460>
- Chang, J. S., Tsai, Y. W., Tsai, C. R., & Wiemels, J. L. (2012). Allergy and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a population-based and record-based study. *American Journal of Epidemiology*, 176(11), 970–978. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWS263>
- Chen, S. H., Chang, T. Y., Jaing, T. H., Lee, M. S., Wang, C. J., Hung, I. J., & Yang, C. P. (2015). Incidence, risk factors, and treatment outcome of symptomatic osteonecrosis in Taiwanese children with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective cohort study of 245 patients in a single institution. *International Journal of Hematology*, 102(1), 41–47. <https://doi.org/10.1007/S12185-015-1790-4>

- Children's Oncology Group. (2018, October). *Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Version 5.0* <http://www.survivorshipguidelines.org>.
- Choudhary, A., Chou, J., Heller, G., & Sklar, C. (2013). Prevalence of vitamin D insufficiency in survivors of childhood cancer. *Pediatric Blood & Cancer*, 60(7), 1237–1239. <https://doi.org/10.1002/PBC.24403>
- Contreras, Z. A., Hansen, J., Ritz, B., Olsen, J., Yu, F., & Heck, J. E. (2017). Parental age and childhood cancer risk: A Danish population-based registry study. *Cancer Epidemiology*, 49, 202–215. <https://doi.org/10.1016/J.CANEP.2017.06.010>
- Cooper, T., Hasle, H., & Smith, F. (2011). *Principles and practice of pediatric oncology: Lippincott Williams & Wilkins* (P. A. Pizzo & D. G. Poplack, Eds.; 6th ed.).
- Creutzig, U., Büchner, T., Sauerland, M. C., Zimmermann, M., Reinhardt, D., Döhner, H., & Schlenk, R. F. (2008). Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years: a common analysis of the pediatric trials AML-BFM 93/98 and the adult trials AMLCG 92/99 and AMLSG HD93/98A. *Cancer*, 112(3), 562–571. <https://doi.org/10.1002/CNCR.23220>
- Creutzig, U., Kutny, M. A., Barr, R., Schlenk, R. F., & Ribeiro, R. C. (2018). Acute myelogenous leukemia in adolescents and young adults. *Pediatric Blood & Cancer*, 65(9). <https://doi.org/10.1002/PBC.27089>
- Creutzig, U., Van Den Heuvel-Eibrink, M. M., Gibson, B., Dworzak, M. N., Adachi, S., De Bont, E., Harbott, J., Hasle, H., Johnston, D., Kinoshita, A., Lehnbecher, T., Leverger, G., Mejstrikova, E., Meshinchi, S., Pession, A., Raimondi, S. C., Sung, L., Stary, J., Zwaan, C. M., ... Reinhardt, D. (2012). Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood*, 120(16), 3167–3205. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2012-03-362608>
- Creutzig, U., Zimmermann, M., Bourquin, J. P., Dworzak, M. N., Fleischhack, G., Graf, N., Klingebiel, T., Kremens, B., Lehnbecher, T., Von Neuhoff, C., Ritter, J., Sander, A., Schrauder, A., Von Stackelberg, A., Stary, J., & Reinhardt, D.

- (2013). Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood*, 122(1), 37–43. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2013-02-484097>
- Creutzig, U., Zimmermann, M., Bourquin, J. P., Dworzak, M. N., Kremens, B., Lehrnbecher, T., Von Neuhoff, C., Sander, A., Von Stackelberg, A., Schmid, I., Starý, J., Steinbach, D., Vormoor, J., & Reinhardt, D. (2012). Favorable outcome in infants with AML after intensive first- and second-line treatment: an AML-BFM study group report. *Leukemia*, 26(4), 654–661. <https://doi.org/10.1038/LEU.2011.267>
- Creutzig, U., Zimmermann, M., Dworzak, M. N., Ritter, J., Schellong, G., & Reinhardt, D. (2013). Development of a curative treatment within the AML-BFM studies. *Klinische Padiatrie*, 225 Suppl 1(SUPPL1). <https://doi.org/10.1055/S-0033-1337968>
- Creutzig, U., Zimmermann, M., Ritter, J., Henze, G., Grap, N., Löffler, H., & Schellong, G. (1999). Definition of a standard-risk group in children with AML. *British Journal of Haematology*, 104(3), 630–639. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2141.1999.01304.X>
- Daneshdoost, S. M., El Abiad, J. M., Ruble, K. J., Jones, L. C., Crane, J. L., Morris, C. D., & Levin, A. S. (2021). Bisphosphonate Therapy for Treating Osteonecrosis in Pediatric Leukemia Patients: A Systematic Review. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 43(3), e365–e370. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001793>
- Darcın, S. (2008). Çocukluk çağında osteoporoz. *Güncel Çocuk Sağlığı*, 1, 179–191.
- de Rooij, J. D. E., Michel Zwaan, C., & van den Heuvel-Eibrink, M. (2015). Pediatric AML: From Biology to Clinical Management. *Journal of Clinical Medicine*, 4(1), 127–149. <https://doi.org/10.3390/JCM4010127>
- Defeo, B. M., Kaste, S. C., Li, Z., Brinkman, T. M., Neel, M. D., Srivastava, D. K., Hudson, M. M., Robison, L. L., Karol, S. E., & Ness, K. K. (2020). Long-Term Functional Outcomes Among Childhood Survivors of Cancer Who Have a

- History of Osteonecrosis. *Physical Therapy*, 100(3), 509–522.
<https://doi.org/10.1093/PTJ/PZZ176>
- den Hoed, M. A. H., Pluijm, S. M. F., Stolk, L., Uitterlinden, A. G., Pieters, R., & van den Heuvel-Eibrink, M. M. (2016). Genetic variation and bone mineral density in long-term adult survivors of childhood cancer. *Pediatric Blood & Cancer*, 63(12), 2212–2220. <https://doi.org/10.1002/PBC.26198>
- Döhner, H., Estey, E. H., Amadori, S., Appelbaum, F. R., Büchner, T., Burnett, A. K., Dombret, H., Fenaux, P., Grimwade, D., Larson, R. A., Lo-Coco, F., Naoe, T., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G. J., Sanz, M. A., Sierra, J., Tallman, M. S., Löwenberg, B., & Bloomfield, C. D. (2010). Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 115(3), 453–474.
<https://doi.org/10.1182/BLOOD-2009-07-235358>
- Dores, G. M., Devesa, S. S., Curtis, R. E., Linet, M. S., & Morton, L. M. (2012). Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*, 119(1), 34–43. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2011-04-347872>
- Eastell, R., Pigott, T., Gossiel, F., Naylor, K. E., Walsh, J. S., & Peel, N. F. A. (2018). DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Bone turnover markers: are they clinically useful? *European Journal of Endocrinology*, 178(1), 19–31.
<https://doi.org/10.1530/EJE-17-0585>
- Ehlers, S., Herbst, C., Zimmermann, M., Scharn, N., Germeshausen, M., Von Neuhoff, N., Zwaan, C. M., Reinhardt, K., Hollink, I. H., Klusmann, J. H., Lehrnbecher, T., Roettgers, S., Stary, J., Dworzak, M., Welte, K., Creutzig, U., & Reinhardt, D. (2010). Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) treatment of childhood acute myeloid leukemias that overexpress the differentiation-defective G-CSF receptor isoform IV is associated with a higher incidence of relapse. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(15), 2591–2597.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9010>

- Einaudi, S., Bertorello, N., Masera, N., Farinasso, L., Barisone, E., Rizzari, C., Corrias, A., Villa, A., Riva, F., Saracco, P., & Pastore, G. (2008). Adrenal axis function after high-dose steroid therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 50(3), 537–541. <https://doi.org/10.1002/PBC.21339>
- Erdem, M., Tüfekçi, Ö., Kızıldağ, S., Yılmaz, Ş., Kızmazoğlu, D., Eroğlu Filibeli, B., & Ören, H. (2019). Investigation of the Relationship Between Fok1 and Col1A1 Gene Polymorphisms and Development of Treatment-Related Bone Complications in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Turkish Journal of Haematology : Official Journal of Turkish Society of Haematology*, 36(1), 12–18. <https://doi.org/10.4274/TJH.GALENOS.2018.2018.0221>
- Fan, C., K. Foster, B., H. Wallace, W., & J. Xian, C. (2011). Pathobiology and prevention of cancer chemotherapy-induced bone growth arrest, bone loss, and osteonecrosis. *Current Molecular Medicine*, 11(2), 140–151. <https://doi.org/10.2174/156652411794859223>
- Feng, Q., De Smith, A. J., Vergara-Lluri, M., Muskens, I. S., McKean-Cowdin, R., Kogan, S., Brynes, R., & Wiemels, J. L. (2021). Trends in Acute Lymphoblastic Leukemia Incidence in the United States by Race/Ethnicity From 2000 to 2016. *American Journal of Epidemiology*, 190(4), 519–527. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWAA215>
- Fiscaletti, M., Alos, N., & Ward, L. M. (2021). Beyond Bone Mineral Density: The Impact of Childhood Cancer and Its Treatment on Bone Structure and Strength. *Frontiers of Hormone Research*, 54, 69–90. <https://doi.org/10.1159/000518501>
- Gagné, V., Aubry-Morin, A., Plesa, M., Abaji, R., Petrykey, K., St-Onge, P., Beaulieu, P., Laverdière, C., Alos, N., Leclerc, J. M., Sallan, S. E., Neuberg, D., Kutok, J. L., Silverman, L. B., Sinnett, D., & Krajinovic, M. (2019). Genes identified through genome-wide association studies of osteonecrosis in childhood acute lymphoblastic leukemia patients. *Pharmacogenomics*, 20(17), 1189–1197. <https://doi.org/10.2217/PGS-2019-0087>
- Gilliland, D. G., Jordan, C. T., & Felix, C. A. (n.d.). *The Molecular Basis of Leukemia I. the leukemia stem cell*. http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2004/1/80/1634542/080_097ash.pdf

- Goltzman, D. (2008). Studies on the mechanisms of the skeletal anabolic action of endogenous and exogenous parathyroid hormone. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 473(2), 218–224. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.03.003>
- Gordijn, M. S., Gemke, R. J., van Dalen, E. C., Rotteveel, J., & Kaspers, G. J. (2012). Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008727.PUB2>
- Gordijn, M. S., Rensen, N., Gemke, R. J. B. J., van Dalen, E. C., Rotteveel, J., & Kaspers, G. J. L. (2015). Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008727.PUB3>
- Greaves, M. (2006). Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nature Reviews. Cancer*, 6(3), 193–203. <https://doi.org/10.1038/NRC1816>
- Greaves, M. (2018). A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nature Reviews. Cancer*, 18(8), 471–484. <https://doi.org/10.1038/S41568-018-0015-6>
- Gutierrez, A., & Silverman, L. (2015a). Acute lymphoblastic leukemia. In S. Orkin, D. Fisher, D. Giruburg, A. Look, S. Lux, & D. Northon (Eds.), *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of infancy and Childhood* (8th ed., pp. 1527–1551). Elsevier Saunders.
- Gutierrez, A., & Silverman, L. (2015b). *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of infancy and Childhood* (8th ed.). Elsevier.
- Hain, B. A., & Waning, D. L. (2022). Bone-Muscle Crosstalk: Musculoskeletal Complications of Chemotherapy. *Current Osteoporosis Reports*, 20(6), 433–441. <https://doi.org/10.1007/S11914-022-00749-4>

- Harrison, C. J. (2001). The detection and significance of chromosomal abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Reviews*, 15(1), 49–59. <https://doi.org/10.1054/BLRE.2001.0150>
- Harrison, C. J., Moorman, A. V., Barber, K. E., Broadfield, Z. J., Cheung, K. L., Harris, R. L., Jalali, G. R., Robinson, H. M., Strefford, J. C., Stewart, A., Wright, S., Griffiths, M., Ross, F. M., Harewood, L., & Martineau, M. (2005). Interphase molecular cytogenetic screening for chromosomal abnormalities of prognostic significance in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a UK Cancer Cytogenetics Group Study. *British Journal of Haematology*, 129(4), 520–530. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2141.2005.05497.X>
- Hasle, H. (2014). A critical review of which children with acute myeloid leukaemia need stem cell procedures. *British Journal of Haematology*, 166(1), 23–33. <https://doi.org/10.1111/BJH.12900>
- Hasle, H., Abrahamsson, J., Arola, M., Karow, A., O'Marcaigh, A., Reinhardt, D., Webb, D. K. H., van Wering, E., Zeller, B., Zwaan, C. M., & Vyas, P. (2008). Myeloid leukemia in children 4 years or older with Down syndrome often lacks GATA1 mutation and cytogenetics and risk of relapse are more akin to sporadic AML. *Leukemia*, 22(7), 1428–1430. <https://doi.org/10.1038/SJ.LEU.2405060>
- Hasle, H., Møller, A., Nielsen, J., & Hansen, J. (1995). Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *British Journal of Cancer*, 71(2), 416–420. <https://doi.org/10.1038/BJC.1995.85>
- Hjalgrim, L. L., Rostgaard, K., Hjalgrim, H., Westergaard, T., Thomassen, H., Forestier, E., Gustafsson, G., Kristinsson, J., Melbye, M., & Schmiegelow, K. (2004). Birth weight and risk for childhood leukemia in Denmark, Sweden, Norway, and Iceland. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(20), 1549–1556. <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJH287>
- Holm, I. (2005). Disorders of bone metabolism. In C. Brook, P. Clayton, & R. Brown (Eds.), *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology* (5th ed., pp. 280–292). Blackwell publishing.

- Hossain, M. J., Xie, L., & Caywood, E. H. (2015). Prognostic factors of childhood and adolescent acute myeloid leukemia (AML) survival: evidence from four decades of US population data. *Cancer Epidemiology*, 39(5), 720–726. <https://doi.org/10.1016/J.CANEP.2015.06.009>
- Howlader, N., Noone, A., Krapcho, M., Garshel, I J., Miller, D., & Altekruse, S. (2014). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. *National Cancer Institute*.
- Inskip, P. D., Veiga, L. H. S., Brenner, A. V., Sigurdson, A. J., Ostroumova, E., Chow, E. J., Stovall, M., Smith, S. A., Leisenring, W., Robison, L. L., Armstrong, G. T., Sklar, C. A., & Lubin, J. H. (2019). Hyperthyroidism After Radiation Therapy for Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 104(2), 415–424. <https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2019.02.009>
- Johnston, D. L., Alonzo, T. A., Gerbing, R. B., Aplenc, R., Woods, W. G., Meshinchi, S., & Gamis, A. S. (2017). Central nervous system disease in pediatric acute myeloid leukemia: A report from the Children’s Oncology Group. *Pediatric Blood & Cancer*, 64(12). <https://doi.org/10.1002/PBC.26612>
- Johnston, D. L., Alonzo, T. A., Gerbing, R. B., Lange, B. J., & Woods, W. G. (2010). The presence of central nervous system disease at diagnosis in pediatric acute myeloid leukemia does not affect survival: a Children’s Oncology Group study. *Pediatric Blood & Cancer*, 55(3), 414–420. <https://doi.org/10.1002/PBC.22511>
- JONATHAN D. FISH, M. (n.d.). *LANZKOWSKY’S MANUAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY SEVENTH EDITION* (Vol. 7).
- Jones, L. C., Kaste, S. C., Karol, S. E., DeFeo, B., Kim, H. K. W., Neel, M. D., & Levin, A. S. (2020). Team approach: Management of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 67(11). <https://doi.org/10.1002/PBC.28509>
- Kadan-Lottick, N. S., Dinu, I., Wasilewski-Masker, K., Kaste, S., Meacham, L. R., Mahajan, A., Stovall, M., Yasui, Y., Robison, L. L., & Sklar, C. A. (2008). Osteonecrosis in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the*

- American Society of Clinical Oncology*, 26(18), 3038–3045.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.9088>
- Kalkwarf, H. J., Zemel, B. S., Gilsanz, V., Lappe, J. M., Horlick, M., Oberfield, S., Mahboubi, S., Fan, B., Frederick, M. M., Winer, K., & Shepherd, J. A. (2007). The Bone Mineral Density in Childhood Study: Bone Mineral Content and Density According to Age, Sex, and Race. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(6), 2087–2099.
<https://doi.org/10.1210/jc.2006-2553>
- Karalexi, M. A., Dessypris, N., Skalkidou, A., Biniaris-Georgallis, S. I., Kalogirou, Thomopoulos, T. P., Herlenius, E., Spector, L. G., Loutradis, D., Chrousos, G. P., & Petridou, E. T. (2017). Maternal fetal loss history and increased acute leukemia subtype risk in subsequent offspring: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes & Control: CCC*, 28(6), 599–624.
<https://doi.org/10.1007/S10552-017-0890-2>
- Karol, S. E., Mattano, L. A., Yang, W., Maloney, K. W., Smith, C., Liu, C. C., Ramsey, L. B., Fernandez, C. A., Chang, T. Y., Neale, G., Cheng, C., Mardis, E., Fulton, R., Scheet, P., Lucas, F. A. S., Larsen, E. C., Loh, M. L., Raetz, E. A., Hunger, S. P., ... Relling, M. V. (2016). Genetic risk factors for the development of osteonecrosis in children under age 10 treated for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 127(5), 558–564. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2015-10-673848>
- Karol, S. E., Yang, W., Van Driest, S. L., Chang, T. Y., Kaste, S., Bowton, E., Basford, M., Bastarache, L., Roden, D. M., Denny, J. C., Larsen, E., Winick, N., Carroll, W. L., Cheng, C., Pei, D., Fernandez, C. A., Liu, C., Smith, C., Loh, M. L., ... Relling, M. V. (2015). Genetics of glucocorticoid-associated osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 126(15), 1770–1776.
<https://doi.org/10.1182/BLOOD-2015-05-643601>
- Kaste, S. C. (2008). Skeletal toxicities of treatment in children with cancer. *Pediatric Blood & Cancer*, 50(2 Suppl), 469–473. <https://doi.org/10.1002/PBC.21408>
- Kawedia, J. D., Kaste, S. C., Pei, D., Panetta, J. C., Cai, X., Cheng, C., Neale, G., Howard, S. C., Evans, W. E., Pui, C. H., & Relling, M. V. (2011). Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic determinants of

- osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 117(8), 2340–2347. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2010-10-311969>
- Kharazmi, E., da Silva Filho, M. I., Pukkala, E., Sundquist, K., Thomsen, H., & Hemminki, K. (2012). Familial risks for childhood acute lymphocytic leukaemia in Sweden and Finland: far exceeding the effects of known germline variants. *British Journal of Haematology*, 159(5), 585–588. <https://doi.org/10.1111/BJH.12069>
- Kheifets, L., Ahlbom, A., Crespi, C. M., Draper, G., Hagihara, J., Lowenthal, R. M., Mezei, G., Oksuzyan, S., Schüz, J., Swanson, J., Tittarelli, A., Vinceti, M., & Wunsch Filho, V. (2010). Pooled analysis of recent studies on magnetic fields and childhood leukaemia. *British Journal of Cancer*, 103(7), 1128–1135. <https://doi.org/10.1038/SJ.BJC.6605838>
- Kindler, J. M., Lappe, J. M., Gilsanz, V., Oberfield, S., Shepherd, J. A., Kelly, A., Winer, K. K., Kalkwarf, H. J., & Zemel, B. S. (2019). Lumbar Spine Bone Mineral Apparent Density in Children: Results From the Bone Mineral Density in Childhood Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104(4), 1283–1292. <https://doi.org/10.1210/JC.2018-01693>
- Kliegman, R. M., St, J. W., Iii, G., Blum, N. J., & Bennett, W. H. (2020). *Nelson Textbook of Pediatrics 21 EDITION*.
- Klusmann, J. H., Creutzig, U., Zimmermann, M., Dworzak, M., Jorch, N., Langebrake, C., Pekrun, A., Macakova-Reinhardt, K., & Reinhardt, D. (2008). Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood*, 111(6), 2991–2998. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2007-10-118810>
- Kocaoğlu, S., Ceceli, E., & Yorgancıoğlu, Z. R. (2003). Osteoporoz tanısında kemik mineral yoğunluğu ölçümü. *Osteoporoz Dünyasından*, 9, 137–140.
- Krestinina, L. Y., Davis, F. G., Schonfeld, S., Preston, D. L., Degteva, M., Epifanova, S., & Akleyev, A. V. (2013). Leukaemia incidence in the Techa River Cohort: 1953-2007. *British Journal of Cancer*, 109(11), 2886–2893. <https://doi.org/10.1038/BJC.2013.614>

- Kroll, M. E., Draper, G. J., Stiller, C. A., & Murphy, M. F. G. (2006). Childhood leukemia incidence in Britain, 1974-2000: time trends and possible relation to influenza epidemics. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(6), 417–420. <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJJ095>
- Kroll, M. E., Stiller, C. A., Murphy, M. F. G., & Carpenter, L. M. (2011). Childhood leukaemia and socioeconomic status in England and Wales 1976-2005: evidence of higher incidence in relatively affluent communities persists over time. *British Journal of Cancer*, 105(11), 1783–1787. <https://doi.org/10.1038/BJC.2011.415>
- Kroll, M. E., Swanson, J., Vincent, T. J., & Draper, G. J. (2010). Childhood cancer and magnetic fields from high-voltage power lines in England and Wales: a case-control study. *British Journal of Cancer*, 103(7), 1122–1127. <https://doi.org/10.1038/SJ.BJC.6605795>
- Kruse, K. (1989). Endocrine control of Ca and bone metabolism. In C. Brook (Ed.), *Clinical Pediatric Endocrinology* (2nd ed., pp. 487–505). Blackwell Scientific Publications.
- L. C. Ingram, D. L. F. W. L. F. J. T. S. L. E. K. G. K. R. and C.-H. P. (1991). *Sci-Hub | Cranial nerve palsy in childhood acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. Cancer, 67(9), 2262–2268 | 10.1002/1097-0142(19910501)67:9<2262::aid-cnrcr2820670909>3.0.co;2-u. https://sci-hub.se/10.1002/1097-0142(19910501)67:9%3C2262::aid-cnrcr2820670909%3E3.0.co;2-u*
- Lackner, H., Benesch, M., Moser, A., Smolle-Jüttner, F., Linhart, W., Raith, J., & Urban, C. (2005). Aseptic osteonecrosis in children and adolescents treated for hemato-oncologic diseases: a 13-year longitudinal observational study. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 27(5), 259–263. <https://doi.org/10.1097/01.MPH.0000163215.37147.13>
- Lagunas-Rangel, F. A., Chávez-Valencia, V., Ángel Gómez-Guijosa, M., & Cortes-Penagos, C. (2017). Acute Myeloid Leukemia-Genetic Alterations and Their Clinical Prognosis. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research Review Article IJHOSCR*, 11(4).

- Lange, B. (2000). The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *British Journal of Haematology*, 110(3), 512–524. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2141.2000.02027.X>
- Lange, B. J., Gerbing, R. B., Feusner, J., Skolnik, J., Sacks, N., Smith, F. O., & Alonzo, T. A. (2005). Mortality in overweight and underweight children with acute myeloid leukemia. *JAMA*, 293(2), 203–211. <https://doi.org/10.1001/JAMA.293.2.203>
- Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology seventh edition.* (2021).
- Latoch, E., Zubowska, M., Młynarski, W., Stachowicz-Stencel, T., Stefanowicz, J., Sławińska, D., Kowalczyk, J., Skalska-Sadowska, J., Wachowiak, J., Badowska, W., Czajńska-Deptuła, A., Dembowska-Bagińska, B., Garus, K., Skoczeń, S., Pobudejska-Pieniążek, A., Szczepański, T., Machnik, K., Panasiuk, A., Sęga-Pondel, D., ... Krawczuk-Rybak, M. (2022). Late effects of childhood cancer treatment in long-term survivors diagnosed before the age of 3 years - A multicenter, nationwide study. *Cancer Epidemiology*, 80. <https://doi.org/10.1016/J.CANEP.2022.102209>
- Le Meignen, M., Auquier, P., Barlogis, V., Sirvent, N., Contet, A., Simeoni, M. C., Galambrun, C., Poirée, M., Chastagner, P., Play, B., Villes, V., Berbis, J., Chambost, H., Bordigoni, P., & Michel, G. (2011). Bone mineral density in adult survivors of childhood acute leukemia: impact of hematopoietic stem cell transplantation and other treatment modalities. *Blood*, 118(6), 1481–1489. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2011-01-332866>
- Lehrnbecher, T., & Sung, L. (2014). Anti-infective prophylaxis in pediatric patients with acute myeloid leukemia. *Expert Review of Hematology*, 7(6), 819–830. <https://doi.org/10.1586/17474086.2014.965140>
- Leonard, M. B., Shults, J., Elliott, D. M., Stallings, V. A., & Zemel, B. S. (2004). Interpretation of whole body dual energy X-ray absorptiometry measures in children: comparison with peripheral quantitative computed tomography. *Bone*, 34(6), 1044–1052. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2003.12.003>

- Liberzon, E., Avigad, S., Stark, B., Zilberstein, J., Freedman, L., Gorfine, M., Gavriel, H., Cohen, I. J., Goshen, Y., Yaniv, I., & Zaizov, R. (2004). Germ-line ATM gene alterations are associated with susceptibility to sporadic T-cell acute lymphoblastic leukemia in children. *Genes, Chromosomes & Cancer*, 39(2), 161–166. <https://doi.org/10.1002/GCC.10306>
- Ma, N. S., & Gordon, C. M. (2012). Pediatric Osteoporosis: Where Are We Now? *The Journal of Pediatrics*, 161(6), 983–990. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.07.057>
- Mackiewicz, Z., Niklińska, W. E., Kowalewska, J., & Chyczewski, L. (2011). Bone as a source of organism vitality and regeneration. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 49(4), 558–569. <https://doi.org/10.5603/FHC.2011.0079>
- Malcolm Taylor, G., Dearden, S., Ravetto, P., Ayres, M., Watson, P., Hussain, A., Greaves, M., Alexander, F., & Eden, O. B. (2002). Genetic susceptibility to childhood common acute lymphoblastic leukaemia is associated with polymorphic peptide-binding pocket profiles in HLA-DPB1*0201. *Human Molecular Genetics*, 11(14), 1585–1597. <https://doi.org/10.1093/HMG/11.14.1585>
- Mandel, K., Atkinson, S., Barr, R. D., & Pencharz, P. (2004). Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(7), 1215–1221. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.199>
- Matsubara, K., Yabe, H., Ogata, T., Yoshida, R., & Fukaya, T. (2005). Acute myeloid leukemia in an adult Noonan syndrome patient with PTPN11 mutation. *American Journal of Hematology*, 79(2), 171–172. <https://doi.org/10.1002/AJH.20326>
- Mattano, L. A., Devidas, M., Nachman, J. B., Sather, H. N., Hunger, S. P., Steinherz, P. G., Gaynon, P. S., & Seibel, N. L. (2012). Effect of alternate-week versus continuous dexamethasone scheduling on the risk of osteonecrosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: results from the CCG-1961 randomised cohort trial. *The Lancet. Oncology*, 13(9), 906–915. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70274-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70274-7)

- McBride, M. L. (1998). Childhood cancer and environmental contaminants. *Canadian Journal of Public Health = Revue Canadienne de Sante Publique*, 89 Suppl 1, S58–S68. <https://doi.org/10.1007/BF03405097>
- Meshinchi, S., Alonzo, T. A., Stirewalt, D. L., Zwaan, M., Zimmerman, M., Reinhardt, D., Kaspers, G. J. L., Heerema, N. A., Gerbing, R., Lange, B. J., & Radich, J. P. (2006). Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood*, 108(12), 3654–3661. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2006-03-009233>
- Molinari, P. C. C., Lederman, H. M., Lee, M. L. de M., & Caran, E. M. M. (2017). Assessment of the late effects on bones and on body composition of children and adolescents treated for acute lymphocytic leukemia according to brazilian protocols. *Revista Paulista de Pediatria*, 35(1), 78–85. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/;2017;35;1;00005>
- Mrózek, K., Heinonen, K., & Bloomfield, C. D. (2001). Clinical importance of cytogenetics in acute myeloid leukaemia. *Best Practice and Research: Clinical Haematology*, 14(1), 19–47. <https://doi.org/10.1053/beha.2000.0114>
- Myers, K. C., Howell, J. C., Wallace, G., Dandoy, C., El-Bietar, J., Lane, A., Davies, S. M., Jodele, S., & Rose, S. R. (2016). Poor growth, thyroid dysfunction and vitamin D deficiency remain prevalent despite reduced intensity chemotherapy for hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults. *Bone Marrow Transplantation*, 51(7), 980–984. <https://doi.org/10.1038/BMT.2016.39>
- Niinimäki, R. A., Harila-Saari, A. H., Jartti, A. E., Seuri, R. M., Riikonen, P. V., Pääkkö, E. L., Möttönen, M. I., & Lanning, M. (2007). High body mass index increases the risk for osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(12), 1498–1504. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.2539>
- Niinimäki, T., Harila-Saari, A., & Niinimäki, R. (2015). The diagnosis and classification of osteonecrosis in patients with childhood leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 62(2), 198–203. <https://doi.org/10.1002/PBC.25295>

- Njeh, C. F., Boivin, C. M., & Langton, C. M. (1997). The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: A review. *Osteoporosis International*, 7(1), 7–22. <https://doi.org/10.1007/BF01623454>
- Nysom, K., Holm, K., Fleischer Michaelsen, K., Hertz, H., Jacobsen, N., Müller, J., & Mølgaard, C. (2000). Bone mass after allogeneic BMT for childhood leukaemia or lymphoma. *Bone Marrow Transplantation*, 25(2), 191–196. <https://doi.org/10.1038/SJ.BMT.1702131>
- O'Connor, D., Bate, J., Wade, R., Clack, R., Dhir, S., Hough, R., Vora, A., Goulden, N., & Samarasinghe, S. (2014). Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood*, 124(7), 1056–1061. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2014-03-560847>
- Owen, C., Barnett, M., & Fitzgibbon, J. (2008). Familial myelodysplasia and acute myeloid leukaemia--a review. *British Journal of Haematology*, 140(2), 123–132. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2141.2007.06909.X>
- Padhye, B., Dalla-Pozza, L., Little, D., & Munns, C. (2016). Incidence and outcome of osteonecrosis in children and adolescents after intensive therapy for acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer Medicine*, 5(5), 960–967. <https://doi.org/10.1002/CAM4.645>
- Parasole, R., Valsecchi, M. G., Silvestri, D., Locatelli, F., Barisone, E., Petruzzello, F., Putti, M. C., Micalizzi, C., Colombini, A., Mura, R., Mina, T., Testi, A. M., Notarangelo, L. D., Santoro, N., Casini, T., Consarino, C., Nigro, L. Lo, Ziino, O., Giagnuolo, G., ... Conter, V. (2018). Correspondence: Osteonecrosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: a retrospective cohort study of the Italian Association of Pediatric Haemato-Oncology (AIEOP). *Blood Cancer Journal*, 8(12). <https://doi.org/10.1038/S41408-018-0150-Z>
- Paryani, S. B., Donaldson, S. S., Amylon, M. D., & Link, M. P. (1983). Cranial nerve involvement in children with leukemia and lymphoma. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 1(9), 542–545. <https://doi.org/10.1200/JCO.1983.1.9.542>

- Pedersen, C., Johansen, C., Schüz, J., Olsen, J. H., & Raaschou-Nielsen, O. (2015). Residential exposure to extremely low-frequency magnetic fields and risk of childhood leukaemia, CNS tumour and lymphoma in Denmark. *British Journal of Cancer*, 113(9), 1370–1374. <https://doi.org/10.1038/BJC.2015.365>
- Pedersen-Bjergaard, J. (1992). Radiotherapy- and chemotherapy-induced myelodysplasia and acute myeloid leukemia. A review. *Leukemia Research*, 16(1), 61–65. [https://doi.org/10.1016/0145-2126\(92\)90102-D](https://doi.org/10.1016/0145-2126(92)90102-D)
- Perel, Y., Auvrignon, A., Leblanc, T., Michel, G., Reguerre, Y., Vannier, J. P., Dalle, J. H., Gandemer, V., Schmitt, C., Méchinaud, F., Lejars, O., Piguet, C., Couillaud, G., Pautard, B., Landman-Parker, J., Thuret, I., Aladjidi, N., Baruchel, A., & Leverger, G. (2005). Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia: dose intensification improves outcome and maintenance therapy is of no benefit-- multicenter studies of the French LAME (Leucémie Aiguë Myéloblastique Enfant) Cooperative Group. *Leukemia*, 19(12), 2082–2089. <https://doi.org/10.1038/SJ.LEU.2403867>
- Pescovitz, O. H. (2004). Bone and mineral metabolism. In O. H. Pescovitz & E. A. Eugster (Eds.), *Pediatric Endocrinology: Mechanisms, manifestations and management* (1st ed., pp. 615–629). Lippincott Williams&Wilkins.
- Petridou, E. Th. (n.d.). *Sci-Hub | Advanced parental age as risk factor for childhood acute lymphoblastic leukemia: results from studies of the Childhood Leukemia International Consortium. European Journal of Epidemiology | 10.1007/s10654-018-0402-z*. Retrieved March 29, 2023, from <https://sci-hub.se/10.1007/s10654-018-0402-z>
- Plesa, M., Gagné, V., Glisovic, S., Younan, M., Sharif-Askari, B., Laverdière, C., Alos, N., Leclerc, J. M., Sallan, S. E., Neuberg, D., Kutok, J. L., Silverman, L. B., Sinnett, D., & Krajinovic, M. (2019). Influence of BCL2L1 polymorphism on osteonecrosis during treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *The Pharmacogenomics Journal*, 19(1), 33–41. <https://doi.org/10.1038/S41397-017-0002-4>

- Pui, C. H., & Howard, S. C. (2008). Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *The Lancet. Oncology*, 9(3), 257–268. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70070-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70070-6)
- Pui, C.-H. (2012). *Childhood Leukemias* (Pui ch, Ed.; 3rd ed., pp. 332–367). [https://books.google.com.tr/books?hl=en&lr=&id=pEogAwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR7&dq=Acute+lymphoblastic+leukemia.+In:+Pui+CH+\(ed\).+Childhood+Leukemias.+Cambridge+Medicine,&ots=SrEMGJc3U2&sig=j57AgSibWSb96-R1gLuuyBt8ek&redir_esc=y#v=onepage&q=Acute%20lymphoblastic%20leukemia.%20In%3A%20Pui%20CH%20\(ed\).%20Childhood%20Leukemias.%20Cambridge%20Medicine%2C&f=false](https://books.google.com.tr/books?hl=en&lr=&id=pEogAwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR7&dq=Acute+lymphoblastic+leukemia.+In:+Pui+CH+(ed).+Childhood+Leukemias.+Cambridge+Medicine,&ots=SrEMGJc3U2&sig=j57AgSibWSb96-R1gLuuyBt8ek&redir_esc=y#v=onepage&q=Acute%20lymphoblastic%20leukemia.%20In%3A%20Pui%20CH%20(ed).%20Childhood%20Leukemias.%20Cambridge%20Medicine%2C&f=false)
- Puumala, S. E., Ross, J. A., Aplenc, R., & Spector, L. G. (2013). Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 60(5), 728–733. <https://doi.org/10.1002/PBC.24464>
- Radhi, M., Meshinchi, S., & Gamis, A. (2010). Prognostic factors in pediatric acute myeloid leukemia. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 5(4), 200–206. <https://doi.org/10.1007/S11899-010-0060-Z>
- Rajakumar, S. A., Papp, E., Lee, K. K., Grandal, I., Merico, D., Liu, C. C., Allo, B., Zhang, L., Grynpas, M. D., Minden, M. D., Hitzler, J. K., Guidos, C. J., & Danska, J. S. (2020). B cell acute lymphoblastic leukemia cells mediate RANK-RANKL-dependent bone destruction. *Science Translational Medicine*, 12(561). <https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.ABA5942>
- Rao, S. S., El Abiad, J. M., Puvanesarajah, V., Levin, A. S., Jones, L. C., & Morris, C. D. (2019). Osteonecrosis in pediatric cancer survivors: Epidemiology, risk factors, and treatment. *Surgical Oncology*, 28, 214–221. <https://doi.org/10.1016/J.SURONC.2019.02.001>
- Rauch, F., Plotkin, H., DiMeglio, L., Engelbert, R. H., Henderson, R. C., Munns, C., Wenkert, D., & Zeitler, P. (2008). Fracture Prediction and the Definition of Osteoporosis in Children and Adolescents: The ISCD 2007 Pediatric Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry*, 11(1), 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2007.12.003>

- Razzouk, B. I., Estey, E., Pounds, S., Lensing, S., Pierce, S., Brandt, M., Rubnitz, J. E., Ribeiro, R. C., Rytting, M., Pui, C. H., Kantarjian, H., & Jeha, S. (2006). Impact of age on outcome of pediatric acute myeloid leukemia: a report from 2 institutions. *Cancer*, 106(11), 2495–2502. <https://doi.org/10.1002/CNCR.21892>
- Reid, A., Glass, D. C., Bailey, H. D., Milne, E., De Klerk, N. H., Downie, P., & Fritschi, L. (2011). Risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia following parental occupational exposure to extremely low frequency electromagnetic fields. *British Journal of Cancer*, 105(9), 1409–1413. <https://doi.org/10.1038/BJC.2011.365>
- Rubnitz, J. E., Gibson, B., & Smith, F. O. (2008). Acute myeloid leukemia. *Pediatric Clinics of North America*, 55(1), 21–51. <https://doi.org/10.1016/J.PCL.2007.11.003>
- Rubnitz, J. E., Lensing, S., Zhou, Y., Sandlund, J. T., Razzouk, B. I., Ribeiro, R. C., & Pui, C. H. (2004). Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood: the St. Jude experience. *Cancer*, 101(7), 1677–1684. <https://doi.org/10.1002/CNCR.20532>
- Salem, K. H., Brockert, A. K., Mertens, R., & Drescher, W. (2013). Avascular necrosis after chemotherapy for haematological malignancy in childhood. *The Bone & Joint Journal*, 95-B(12), 1708–1713. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.95B12.30688>
- Samborska, M., Derwich, K., Skalska-Sadowska, J., Kurzawa, P., & Wachowiak, J. (2016). Myeloid sarcoma in children - diagnostic and therapeutic difficulties. *Contemporary Oncology (Poznan, Poland)*, 20(6), 444–448. <https://doi.org/10.5114/WO.2016.65602>
- Schulte, C. M. S., & Beelen, D. W. (2004). Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation: a long-term follow-up. *Blood*, 103(10), 3635–3643. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2003-09-3081>
- Seland, M., Smeland, K. B., Bjørø, T., Falk, R. S., Fosså, S. D., Gjesdal, C. G., Godang, K., Holte, H., Svartberg, J., Syversen, U., Bollerslev, J., & Kiserud, C. E. (2017). Bone mineral density is close to normal for age in long-term lymphoma

- survivors treated with high-dose therapy with autologous stem cell transplantation. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, 56(4), 590–598. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1267870>
- Shah, A., & Coleman, M. P. (2007). Increasing incidence of childhood leukaemia: a controversy re-examined. *British Journal of Cancer*, 97(7), 1009–1012. <https://doi.org/10.1038/SJ.BJC.6603946>
- Shannon, K. M., O’Connell, P., Martin, G. A., Paderanga, D., Olson, K., Dinndorf, P., & McCormick, F. (1994). Loss of the normal NF1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and malignant myeloid disorders. *The New England Journal of Medicine*, 330(9), 597–601. <https://doi.org/10.1056/NEJM199403033300903>
- Shaw, N. J. (2007). Osteoporosis in paediatrics. *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice*, 92(6), 169–175. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.105791>
- Shetty, S., Kapoor, N., Bondu, J., Thomas, N., & Paul, T. (2016). Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 20(6), 846–852. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.192914>
- Sievers, E. L., Lange, B. J., Alonzo, T. A., Gerbing, R. B., Bernstein, I. D., Smith, F. O., Arceci, R. J., Woods, W. G., & Loken, M. R. (2003). Immunophenotypic evidence of leukemia after induction therapy predicts relapse: results from a prospective Children’s Cancer Group study of 252 patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 101(9), 3398–3406. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2002-10-3064>
- Steinbach, D., Bader, P., Willasch, A., Bartholomae, S., Debatin, K. M., Zimmermann, M., Creutzig, U., Reinhardt, D., & Gruhn, B. (2015). Prospective validation of a new method of monitoring minimal residual disease in childhood acute myelogenous leukemia. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 21(6), 1353–1359. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1999>

- Steliarova-Foucher, E., Colombet, M., Ries, L. A. G., Moreno, F., Dolya, A., Bray, F., Hesselting, P., Shin, H. Y., Stiller, C. A., Bouzbid, S., Hamdi-Cherif, M., Hablas, A., Chirpaz, E., Buziba, N., Chesumbai, G. C., Manraj, S. S., Reynders, D., Wabinga, H. R., Chokunonga, E., ... Masuyer, E. (2017). International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *The Lancet Oncology*, 18(6), 719–731. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30186-9)
- Steliarova-Foucher, E., Stiller, C., Kaatsch, P., Berrino, F., Coebergh, J. W., Lacour, B., & Parkin, M. (2004). Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): An epidemiological study. *Lancet*, 364(9451), 2097–2105. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17550-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17550-8)
- Sung, L., Aplenc, R., Alonzo, T. A., Gerbing, R. B., & Gamis, A. S. (2012). Predictors and short-term outcomes of hyperleukocytosis in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Haematologica*, 97(11), 1770–1773. <https://doi.org/10.3324/HAEMATOL.2012.065490>
- Sung, L., Aplenc, R., Alonzo, T. A., Gerbing, R. B., Lehrnbecher, T., & Gamis, A. S. (2013). Effectiveness of supportive care measures to reduce infections in pediatric AML: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*, 121(18), 3573–3577. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2013-01-476614>
- Svendsen, A. L., Feychting, M., Klaeboe, L., Langmark, F., & Schüz, J. (2007). Time trends in the incidence of acute lymphoblastic leukemia among children 1976-2002: a population-based Nordic study. *The Journal of Pediatrics*, 151(5), 548–550. <https://doi.org/10.1016/J.JPEDS.2007.07.006>
- Tabone, M. D., Kolta, S., Auquier, P., Vercasson, C., Chastagner, P., Kanold, J., Rohrlich, P. S., Bertrand, Y., Baruchel, A., Plantaz, D., Gandemer, V., Ducassou, S., Petit, A., Paillard, C., Leverger, G., Dalle, J. H., Berbis, J., Roux, C., & Michel, G. (2021). Bone Mineral Density Evolution and Its Determinants in Long-term Survivors of Childhood Acute Leukemia: A Leucémies Enfants Adolescents Study. *HemaSphere*, 5(2). <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000518>

- te Winkel, M. L., Pieters, R., Hop, W. C. J., Roos, J. C., Bökkerink, J. P. M., Leeuw, J. A., Bruin, M. C. A., Kollen, W. J. W., Veerman, A. J. P., de Groot-Kruseman, H. A., van der Sluis, I. M., & Van den Heuvel-Eibrink, M. M. (2014). Bone mineral density at diagnosis determines fracture rate in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to the DCOG-ALL9 protocol. *Bone*, 59, 223–228. <https://doi.org/10.1016/J.BONE.2013.11.017>
- Tramsen, L., Salzmänn-Manrique, E., Bochennek, K., Klingebiel, T., Reinhardt, D., Creutzig, U., Sung, L., & Lehrnbecher, T. (2016). Lack of Effectiveness of Neutropenic Diet and Social Restrictions as Anti-Infective Measures in Children With Acute Myeloid Leukemia: An Analysis of the AML-BFM 2004 Trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(23), 2776–2783. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.7881>
- Truong, T. H., Beyene, J., Hitzler, J., Abila, O., Maloney, A. M., Weitzman, S., & Sung, L. (2007). Features at presentation predict children with acute lymphoblastic leukemia at low risk for tumor lysis syndrome. *Cancer*, 110(8), 1832–1839. <https://doi.org/10.1002/CNCR.22990>
- Ünüvar, A. (n.d.). Akut myeloblastik lösemi. *Klinik Gelişim*, 26–32.
- Urayama, K. Y., Ma, X., Selvin, S., Metayer, C., Chokkalingam, A. P., Wiemels, J. L., Does, M., Chang, J., Wong, A., Trachtenberg, E., & Buffler, P. A. (2011). Early life exposure to infections and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Cancer*, 128(7), 1632–1643. <https://doi.org/10.1002/IJC.25752>
- Valtis, Y. K., Place, A. E., Silverman, L. B., Vrooman, L. M., DeAngelo, D. J., & Luskin, M. R. (2022). Orthopaedic adverse events among adolescents and adults treated with asparaginase for acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 198(3), 421–430. <https://doi.org/10.1111/BJH.18093>
- Valtis, Y. K., Stevenson, K. E., Place, A. E., Silverman, L. B., Vrooman, L. M., Gotti, G., Brunner, A. M., Nauffal, M., DeAngelo, D. J., & Luskin, M. R. (2022). Orthopedic toxicities among adolescents and young adults treated in DFCL ALL

- Consortium Trials. *Blood Advances*, 6(1), 72–81.
<https://doi.org/10.1182/BLOODADVANCES.2021005278>
- Van Leeuwen, B. L., Kamps, W. A., Jansen, H. W. B., & Hoekstra, H. J. (2000). The effect of chemotherapy on the growing skeleton. *Cancer Treatment Reviews*, 26(5), 363–376. <https://doi.org/10.1053/CTRV.2000.0180>
- Vardiman, J. W., Harris, N. L., & Brunning, R. D. (2002). The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*, 100(7), 2292–2302. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2002-04-1199>
- Vardiman, J. W., Thiele, J., Arber, D. A., Brunning, R. D., Borowitz, M. J., Porwit, A., Harris, N. L., Le Beau, M. M., Hellström-Lindberg, E., Tefferi, A., & Bloomfield, C. D. (2009). The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 114(5), 937–951. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2009-03-209262>
- Von Neuhoff, C., Reinhardt, D., Sander, A., Zimmermann, M., Bradtke, J., Betts, D. R., Zemanova, Z., Stary, J., Bourquin, J. P., Haas, O. A., Dworzak, M. N., & Creutzig, U. (2010). Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(16), 2682–2689. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.6321>
- Ward, E., DeSantis, C., Robbins, A., Kohler, B., & Jemal, A. (2014). Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 64(2), 83–103. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21219>
- Watsky, M. A., Carbone, L. D., An, Q., Cheng, C., Lovorn, E. A., Hudson, M. M., Pui, C. H., & Kaste, S. C. (2014). Bone turnover in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 61(8), 1451–1456. <https://doi.org/10.1002/PBC.25025>
- Wei, C., Candler, T., Davis, N., Elson, R., Crabtree, N., Stevens, M., & Crowne, E. (2018). Bone Mineral Density Corrected for Size in Childhood Leukaemia

Survivors Treated with Haematopoietic Stem Cell Transplantation and Total Body Irradiation. *Hormone Research in Paediatrics*, 89(4), 246–254. <https://doi.org/10.1159/000487996>

Wheatley, K., Burnett, A. K., Goldstone, A. H., Gray, R. G., Hann, I. M., Harrison, C. J., Rees, J. K. H., Stevens, R. F., & Walker, H. (1999). A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML 10 trial. United Kingdom Medical Research Council's Adult and Childhood Leukaemia Working Parties. *British Journal of Haematology*, 107(1), 69–79. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2141.1999.01684.X>

Xian, C. J., Fan, C., Georgiou, K. R., & King, T. J. (2011). Methotrexate toxicity in growing long bones of young rats: a model for studying cancer chemotherapy-induced bone growth defects in children. *Journal of Biomedicine & Biotechnology*, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/903097>

Yöntem, A., & Bayram, İ. (n.d.). Çocukluk Çağında Akut Myeloid Lösemi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 27(2), 127–135.

Zipursky, A. (2003). Transient leukaemia--a benign form of leukaemia in newborn infants with trisomy 21. *British Journal of Haematology*, 120(6), 930–938. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2141.2003.04229.X>

EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

PROTOKOL KODU	09.2022.1535
PROJE ADI	1 Ocak 2015-30 Haziran 2020 yılları arasında hastanemiz Çocuk Hematoloji bölümünde lösemi tanısı alan çocuklarda iskelet bulgularının değerlendirilmesi
SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Dr. Öğr. Üyesi Ömer DOĞRU

KARAR BİLGİLERİ	Tarih 04.11.2022 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerektirdiği amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.
-----------------	---

ÜYELER	Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliliği	Onaylanan Proje ile İlgili	Toplantıya katılım	İmza
	Prof.Dr. Hacer DİREKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yard.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Prof. Dr. Rezzan GÜLHAN	Farmakoloji	M: Ü. Tıp Fak. Üye	☐ Var ☒ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Prof.Dr. Semra SARDAS	Eczacı	İstinye Üniv. Sağlık Bilimleri Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
	Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Prof. Dr. Esif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Prof.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
	Doç. Dr. Gürkan SERT	Tıp Tarihi ve Etik	M. Ü. Tıp Fak. Üye	☐ Var ☐ Yok	☒ Evet ☐ Hayır	
	Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acibadem Üniv. Tıp Fak.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Doç.Dr. Pazar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Zeynep AKGÜN	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest Meslek	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
	Öncel Onur AKBAŞ	Hukukçu	Üye	☐ Var ☐ Yok	☒ Evet ☐ Hayır	