



T.C

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ ALMIŞ ÇOCUKLARDA
KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. CİHAN ÖNDER
UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR -2022



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ ALMIŞ ÇOCUKLARDA
KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. CİHAN ÖNDER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. ÖĞRT. ÜYESİ V.HÜLYA ÜZEL

DİYARBAKIR- 2022

KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
TEŞEKKÜR.....	vi
Gereç ve yöntem:	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Lösemi Tarihçesi.....	2
2.2. Lösemi Tanımı ve Sınıflandırılması	3
2.3. Akut Lenfoblastik Lösemi	4
2.3.2. ALL Sitogenetiği ve Moleküler Yapısı	9
2.3.3. ALL Epidemiyolojisi	11
2.3.4. ALL Etiyopatogenez	13
2.3.5. ALL Prognoz ve Risk Faktörleri	15
2.3.6. ALL Klinik ve Laboratuvar Bulguları	19
2.3.7. ALL Tedavisi	21
2.3.8. Lösemi Tedavisinin Geç Komplikasyonları	24
2.4. Kemik Metabolizması.....	25
2.4.1. Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçleri.....	26
2.5. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. İstatistiksel Analiz.....	34
3.2. Etik Kurul	34
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	46
6. KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR

ALL :	Akut lenfoblastik lösemi
AML :	Akut myeloblastik lösemi
DEXA:	Dual energy x-ray absorptiometri
PTH:	Paratiroid hormon
ALP:	Alkalen fosfataz
FAB :	French-American-British
TdT:	Terminal deoksinükleotidil transferaz
CD:	Cluster of diferantiations
HLA:	Human leucocyte antigen
AFHL:	Akut farklılaşmamış hücreli lösemi
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
HPSC:	Hematopoetik pleuripotent kök hücre
CMP:	Ortak myeloid progenitör hücre
CLP:	Ortak lenfoid progenitör hücre
MEP:	Megakaryosit-eritrosit progenitör hücre
GMP:	Granülosit-megakaryosit progenitör hücre
GDO:	Genetiği değiştirilmiş organizma
EBV:	Epstein Barr virüs
HIV:	Human immunodeficiency virüs
WBC:	White blood cell
MSS:	Merkezi sinir sistemi
MRD:	Minimal rezidüel hastalık
6-MP:	6-Merkaptopurine
SRG:	Standart risk

IR-MRG:	İntermediate risk
HRG:	High risk
HSMG:	Hepatosplenomegali
LAP:	Lenfadenopati
LP:	Lomber ponksiyon
GH:	Büyüme hormonu
PTHrP:	Paratiroid hormon benzeri peptid
BMP:	Kemik morfogenetik protein
BMD:	Birim alandaki kemik mineral dansitesi
BMC:	Birim alandaki kemik mineral konsantrasyonu
KMY:	Kemik mineral yoğunluğu
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. ALL FAB Sınıflandırılması (24).....	6
Tablo 2. Akut lösemide sitokimyasal boyalar (27).....	6
Tablo 3. İmmüfenotipik Akut Lenfoblastik Lösemi sınıflaması (19,20).....	8
Tablo 4. 2016 yılı Dünya Sağlık Örgütü ALL sınıflaması (33).....	9
Tablo 5. ALL 2009 Risk kategorisi(71).....	18
Tablo 6. İntratekal Metotreksat yaşa bağlı dozlar (88).	24
Tablo 7. OPG/RANKL Oranını Değiştiren Faktörler (111–115).	29
Tablo 8. WHO Osteoporoz tanı kategorileri (135).	31
Tablo 9. Cinsiyete göre ALL tiplendirmesi	35
Tablo 10. Hastaların risk kategorilerine göre sınıflandırılması	36
Tablo 11. Hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı	36
Tablo 12. Osteoartroz Şikayeti ile Gelen Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı	37
Tablo 13. Osteoartroz şikayeti olan hastaların diğer hastalar ile karşılaştırılması	38
Tablo 14. Osteoartrozisi olan hastalar ile hipokalsemisi olan hastaların karşılaştırılması	39
Tablo 15. Hastaların tanı anında ve tedavi sonrasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	40
Tablo 16. BKİ düşük olan hastalar ile BKİ normal olan hastaların karşılaştırılması	41
Tablo 17. BKİ yüksek olan hastalar ile BKİ normal olan hastaların karşılaştırılması ...	41
Tablo 18. Hastaların tanı anı ve tedavi sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 19. Vitamin D Seviyelerine Göre Hastaların Karşılaştırılması	43
Tablo 20. Risk grubuna göre vit. D seviyeleri ve homojenite testi.	44
Tablo 21. DEXA Z skoru düşük hastalar ile Z skoru normal olan hastaların karşılaştırılması.	45
Tablo 22. Risk Gruplarının DEXA ile Karşılaştırılması.....	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. ALL'de Sitogenetik Anomaliler ve Sıklığı (31,39).	11
Şekil 2. 1968-2005 Yılları Arası ALL Sağ Kalım Yüzdeleri (48).....	12
Şekil 3. Hematopoez Basamakları (53).	14
Şekil 4. BFM 2009 ALL tedavi protokolü (73).	19
Şekil 5. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı Error! Bookmark not defined.	



TEŞEKKÜR

Dicle Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ailesine katıldığım ilk günden bu yana desteklerini esirgemeyen, eğitimime katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ayfer Gözü Pirinçcioğlu ve sayın hocalarım: Prof. Dr. Alper Akın, Prof. Dr. İlyas Yolbaş, Prof. Dr. Murat Söker, Prof. Dr. Mustafa Taşkesen, Prof. Dr. Velat Şen, Doç.Dr. Edip Ünal, Doç. Dr. Fesih Aktar, Doç. Dr. Kamil Yılmaz, Doç. Dr. Sabahattin Ertuğrul, Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Değer'e sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Tez danışmanım, aynı zamanda hem hocam hem de tıp fakültesinin tozlu sıralarının ilk yıllarında kurulan samimi dostlukların kanıtı olan arkadaşım Dr. V.Hülya ÜZEL en büyük teşekkür ve minnet sana ait. Yeri geldi çocuklarının zamanından çaldın yeri geldi istirahatinden feragat ettin ama hiçbir zaman yorulduğum demedin. Herşey için hem sana hem de ailene teşekkür ederim.

Çalışmamın istatistik basamağında desteklerini esirgemeyen sevgili kuzenim Halk Sağlığından Dr.öğretim üyesi Zehra KILINÇ, ailesi ile birlikteyken bile telefonlarıma bakan bana yol gösteren hem hocam hem sınıf arkadaşım Dr. öğretim üyesi Ahmet KAN, kapısının bana her zaman açık olduğunu hissettiğim hem hocam hem sınıf arkadaşım Dr. öğretim üyesi Mehmet TÜRE aileler ve dostluklar asla unutulmaz. Teşekkürler...

En zor günlerimde bile elimden tutan, beni düştüğüm yerden kaldıran, bunca yıldır çocuklarıma hem annelik hem de babalık yapan hayat arkadaşım sevgili eşim; çocuk olmanın tadını babası yanında yokken çıkarmayan ve hiçbir zaman nöbetlerime psikolojik olarak hazır olmayan sevgili oğlum Jiyan'a, hayatımda meleklerle tekrar inanmamı varlığıyla gösteren şans meleğim canım oğlum Adar'a, bu yaşıma gelmeme rağmen daha da küçük bir çocuk koruması ile beni kanatlarının altına alan annem babam ve kardeşlerim... İyi ki varsınız. Teşekkürler demek çok anlamsız kalacaktır duygularıma. Ben sizlerle tamamım.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağıının en sık görülen malignitesidir. Son yıllarda lösemiden sağ kalım oranları çok artmıştır. Sağkalım arttığı için uzun dönem yan etkilerin görülme oranı da artmıştır. Kemik mineral yoğunluğunda (BMD) azalma sık görülen etkilerden olup kemik ağrısı ve patolojik kırıklara yol açmaktadır. Tedavide kullanılan kemoterapotiklerin kemik yoğunluğu üzerine yaptığı etkiler direkt X-Ray grafilerde değerlendirilemediğinden hasta takiplerinde Dual energy x-ray absorptiometri (DEXA)kullanılmaktadır. Bu çalışmada; lösemi tedavisi bitmiş hastaların kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalında 1 Ocak 2010-31 Aralık 2020 yılları arasında lösemi tanısı alıp, aktif kemoterapi tedavisi son bir yıl içinde biten çocuk yaş grubunda 50 hasta dahil edilmiştir. Hastaların hastaneye başvuru şikayetleri, tanı anında laboratuvar değerleri, hastaların risk grubu, tedavi sonrası laboratuvar değerleri ve kemik mineral yoğunlukları DEXA ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya ALL tedavisi en az bir yıl önce biten 50 hasta (26 erkek, 24 kız) dahil edildi. Hastaların ortalama tanı yaşı $70,94 \pm 38,84$ ay olarak bulundu. Hastaneye başvuru şikayetleri arasında halsizlik (n=14 hasta, %28) ilk sırada olup osteoartralji şikayeti (n=10 hasta, %20) ikinci sırada tespit edildi. Osteoartralji şikayeti olan hastaların %90'ı (n=9 hasta) kız cinsiyetteydi.

Hastalar Z skoruna göre -1'in altında osteopeni olarak kabul edildi (n= 24). Osteopenisi olan hastaların tedavi süreleri $25,94 \pm 2,5$ ay, osteopenisi olmayan 26 hastanın tedavi süresi $26,26 \pm 2,83$ ay olarak tespit edilerek anlamlı bir farklılık görülmedi (p: 0,700).

Çalışmaya dahil edilen hastalarımız; tanı anı laboratuvar parametreleri, 8.gün bakılan periferik yaymadaki blast yüzdeleri,15.gün ve 33.gün kemik iliği blast oranına göre düşük, orta ve yüksek risk grubu olarak sınıflandırıldı. En fazla hasta yoğunluğu %58 (n=29) hasta oranı ile MRG grubunda saptandı. Hastaların risk grubuna göre tedavi sonrası DEXA'da Z skoru karşılaştırıldığında SRG-MRG ve HRG arasında anlamlı bir değişiklik saptanmadı (p=,239).

Osteoartralji şikayeti ile başvuran hastalar ile diğer şikayetlerle başvuran hastalar arasında biyokimyasal parametrelerden Ca, Fosfor, Mg, PTH, ALP, BKİ ve tedavi sonrası bakılan DEXA Z skorları karşılaştırıldı. Tanı anında osteoartralji şikâyeti olan

hastalar ile osteoartralji şikâyeti olmayan hastaların tedavi sonrası bakılan PTH değerlerinde anlamlı fark tespit edildi. ($p=,020$).Ayrıca tedavi sonrası bakılan kalsiyum değerlerinde anlamlı farklılık tespit edildi($p=,036$). Ancak tedavi sonrası bakılan kemik mineral yoğunlukları arasında bir fark tespit edilmedi ($p= ,497$).Hastaların % 80’inde ($n=40$ hasta) vitamin D eksikliği tespit edildi. Vitamin D ortalama değeri 18,91 $\mu\text{g/L}$ tespit edildi. Tedavi risk grupları arasında vit. D seviyeleri karşılaştırıldığında, HRG grubundaki hastalarda D vitamin düzeyi daha düşük olup anlamlı farklılık saptandı ($p=,001$).

Tartışma ve Sonuç: Bazı çalışmalarda ALL’li hastalarda tedavi sonrası kemik mineral yoğunluğunda (KMY) düşüklük olduğu ve kırık riski arttığı bildirilmektedir. Biz çalışmamızda hastalarımızda tedavi sonunda kırık ve KMY’de azalma gözlemlenmedi. Ancak tedavide kullanılan ilaçların uzun dönemde yan etkileri, D vitamin eksikliği yönünden hastaların yakın takip edilmeleri çok önemlidir. Hastalara D vitamini desteği ve kalsiyumdan zengin beslenme önerilmelidir. Tedavi sonrası kemik mineral yoğunluğu açısından değerlendirilmeleri hastaların morbiditelerini engelleyecektir.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi(ALL),Kemik mineral yoğunluğu(KMY), D vitamini, DEXA

ABSTRACT

Introduction and purpose: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignancy of childhood. Survival rates from leukemia have increased tremendously in recent years. As survival increased, the incidence of long-term side effects increased as well. Decrease in bone mineral density (BMD) is a common effect, leading to bone pain and pathological fractures. Dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) is used in patient follow-up, since the effects of chemotherapeutics used in the treatment on bone density cannot be evaluated in direct X-rays. In this study; The aim of this study was to evaluate the bone mineral density of patients whose leukemia treatment was completed.

Materials and Methods: The study included 50 patients in the pediatric age group who were diagnosed with leukemia in Dicle University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology and Oncology between January 1, 2010 and December 31, 2020 and whose active chemotherapy treatment was completed within the last year. The complaints of the patients at admission to the hospital, laboratory values at the time of diagnosis, risk group of the patients, laboratory values after treatment and bone mineral densities were evaluated with DEXA.

Results: Fifty patients (26 boys, 24 girls) who finished ALL treatment at least one year ago were included in the study. The mean age at diagnosis of the patients was found to be 70.94 ± 38.84 months. Fatigue (n=14 patients, 28%) was the first among the complaints at admission to the hospital, and osteoarthralgia (n=10 patients, 20%) was the second. Ninety percent (n=9 patients) of the patients with osteoarthralgia were female.

Patients were considered to have osteopenia below -1 according to the Z score (n= 24). The duration of treatment for patients with osteopenia was 25.94 ± 2.5 months, and the

duration of treatment for 26 patients without osteopenia was 26.26 ± 2.83 months, and no significant difference was observed ($p: 0.700$).

Our patients included in the study; They were classified as low, medium and high risk groups according to the laboratory parameters at the time of diagnosis, the percentage of blasts in the peripheral smear on the 8th day, and the bone marrow blast rate on the 15th and 33rd days. The highest patient density was found in the MRI group, with a rate of 58% ($n=29$). When the Z score in DEXA was compared according to the risk group of the patients, no significant difference was found between SRG-MRI and HRG ($p=.239$).

Biochemical parameters Ca, Phosphorus, Mg, PTH, ALP, BMI, and DEXA Z scores after treatment were compared between patients who applied with the complaint of osteoarthralgia and those who applied with other complaints. Complaining of osteoarthralgia at the time of diagnosis

A significant difference was found in the PTH values of the patients who did not have osteoarthralgia complaints after the treatment ($p=.020$). In addition, post-treatment calcium significant difference was found in the values ($p=.036$). However, no difference was found between the bone mineral densities measured after the treatment ($p=.497$).

Vitamin D deficiency was detected in 80% of the patients ($n=40$ patients). The mean vitamin D value was determined as $18.91 \mu\text{g/L}$. Among the treatment risk groups, vit. D levels were compared, vitamin D levels were lower in patients in the HRG group and a significant difference was found ($p=.001$).

Discussion and Conclusion: In some studies, it has been reported that patients with ALL have low bone mineral density (BMD) after treatment and an increased risk of fracture. In our study, we did not observe a decrease in fractures and BMD at the end of the treatment in our patients. However, it is very important to follow the patients closely in terms of long-term side effects of the drugs used in the treatment and vitamin D

deficiency. Patients should be offered vitamin D support and a calcium-rich diet. Evaluation in terms of bone mineral density after treatment will prevent the morbidity of the patients.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia (ALL), Bone mineral density (BMD), vitamin D, DEXA



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı maligniteleri arasında %20 ile 30 arasında ile en sık görülen neoplazi türü lösemi olup, lösemiler arasında da %80 oranla Akut lenfoblastik lösemi (ALL) ilk sırayı almaktadır (1). Günümüz ileri teknolojisi ve tıp alanındaki olumlu gelişmeler sayesinde ALL hastalarında yaşam süresi artmakla birlikte tedavi sürecinde kullanılan kemoterapötik ilaçların ve diğer tedavi yöntemlerinin kullanımı ile birlikte bazı uzun süreli yan etkiler rapor edilmiştir. Litatürlerde tedavi sonrası ortaya çıkan bazı yan etkiler arasında endokrin yan etkiler, kardiyak yan etkiler, nörokognitif bozukluklar, kemik avasküler nekrozları, patolojik kırıklar, hipertansiyon ve ikincil neoplazm olarak karşımıza çıkmaktadır (2–6). Günümüzde klasik ALL tedavisi kemoterapi (indüksiyon fazı, konsolidasyon fazı ve idame fazı) ve merkezi sinir sisteminin tutulumunu engellemek için profilaksi tedavisinden oluşmaktadır (7). Tedavi sürecinde kemiklerin gerek mineral yoğunluğu gerekse de boy uzaması arasındaki ilişkiyi tespit edebilmek adına kemik yapım ve de yıkım markerlarından serum kalsiyum, alkalen fosfataz, magnezyum, fosfor, vitamin D düzeyinin tespit edilmesi ve DEXA ile kemik mineralizasyonunun değerlendirilmesi son derece önemlidir.

Uzun yaşam süresi sağlanan ALL hastalarında tedavide kullanılan glukokortikoidler, yüksek doz metotreksatlar, radyoterapiler ve immobilize yaşam kemiklerde mineral yoğunluğunda azalmaya ve buna bağlı olarak fraktürlerde ve kemikte şekil bozuklukluklarında artışa neden olabilmektedir. Ayrıca kas-iskelet ağrılarında ve femur başı avasküler nekrozunda da artış olduğu bildirilmiştir (8–11). Uzun süreli olan ALL tedavisinin kemik üzerine olan komplikasyonlarının tespiti, tedavisi biten hastaların yaşam kalitesinde iyileşme sağlayacağı gibi başka komplikasyonları da önlemiş olacaktır.

Çalışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalında 1 Ocak 2010-31 Aralık 2020 yılları arasında ALL tanısı alıp, aktif kemoterapi tedavisi son bir yıl içinde bitmiş hastaların kemik mineral yoğunluğu ve biyokimyasal laboratuvar tetkiklerle ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lösemi Tarihçesi

Lösemi anlam olarak ilk Yunan kaynaklarında ‘leukos’ ve ‘hamia’ yani beyaz kan kelimelerinden ortaya çıkmıştır. Löseminin tarihçesi 200 yıl öncesine dayanmaktadır. Lösemi ile ilgili 1950 yılına kadar yayınlanan makale sayısı 955 iken 1950 den 2000 yılına kadar geçen sürede gerek lösemi ile ilgili olan buluşlar gerekse de teknolojinin ilerlemesi ile 157.204 makale kaleme alınmıştır. İlk olarak 1811 yılında kanama bozukluğu eşlik eden ve dalakta akut büyümeyi tarif eden bir hastalık olarak Peter Cullen tarafından dile getirilmiştir. Cullen 35 yaşında karın ağrısı olan bir hastadan kan örneğini inceleyerek alınan örneğin süt gibi olduğunu görmüştü. Fakat bunun altında yatan nedenin yağ emilimi olduğunu düşünüyordu (12).

Peter Cullen’dan dört yıl sonra Tıp doktoru Alfred Velpeau tarafından lösemi semptomları tanımlanarak damarlarda irin olduğu görüşü öne sürülmüştür. Velpeau 54 yaşında şikayetleri başlayan bir hastanın tekrarlayan ateş, karında şişlik, ateş ve idrar yollarında taş öyküsüne yönelik semptomatik tedavi uyguladı (13). Tedavisi yaklaşık 9 yıl süren hasta 63 yaşında vefat edince Velpeau hastaya otopsi yaptı. Otopside anormal olarak büyümüş karaciğer ve dalak ile birlikte damarlarında yulaf ezmesi kıvamında irin gibi görünen kan dikkatini çekti (14). Velpeau bir otopsi üzerinden lösemi hastalığının ilk tanımını yaptı.

1827 yılında Gunz ve Dameshek tarafından da Lösemi dile getirilmiştir.

1842 yılında mikroskopi ve biyokimya alanında çalışmalar yapan Alfred François Donne trombositleri tespit eden ilk bilim insanı olarak tarihteki yerini almıştır. 1839 yılında splenomegalisi olan ve 44 yaşında ölen bir hastasının kanını mikroskopta inceleyerek kendisinden önceki doktorların irin olarak ifade ettikleri şeyin pürülan globüller (lökosit) yoğunlaşması olduğunu ‘course de microscopie’ isimli el yazmasında tarif etmiştir (15,16). Donne artan bu globüllerin hastalığın esas nedeni olduğunu ima etmiştir.

1845 yılında “tüm kan hücrelerinde bir takım değişiklikler ve değişik büyüklükte yuvarlak hücrelere asetik asit eklendiğinde nükleusun bir büyük granül ve genellikle de birden fazla granül içerdiği” Bennet tarafından kaleme alındıktan sonra Rudorlf Luwig Karl Virchow tarafından “leukemia” adını verdiği ve beyaz küre anlamına gelen tanımlamayı yapmıştır. Virchow bu tanımlamayı 50 yaşında ölen kadın bir hastasının

otopsisinde görünümü daha önceki bilim adamlarının da tarif ettiği gibi irin görünümünde beyaz-sarımsı bir renkte sıvı ile dolu; büyümüş bir kalp, aort ve özellikle alt extremiteelerde de benzer görünümü gördü. Virchow mikroskobu aktif olarak kullandığından bu sıvının yapısında kırmızı ve beyaz kan hücreleri arasında kırmızı kanda düşme beyaz kanda yükselmeyi fark etti (11-13).

1846 yılında Henry William Fuller 22 yaşında iştahsızlık, baş dönmesi, aşırı susama, ishal, baş ağrısı, kusma şikayeti ile takip ettiği ve sonrasında ölen bir hastasında yaptığı otopside karnın neredeyse tamamını kaplayan bir kitle olduğu ve kanın da daha önceki araştırmalarda betimlenen sarı-beyaz renkte ince yapılı bir dizi anormal globüler yapılar olduğunu fark etti. Hastası hayattayken de birçok defa kan örneğini inceleyen Fuller yaşamı boyunca lösemili bir hastayı teşhis etmek için en erken inceleme yapan kişi olarak tarih sayfalarına girmiş oldu (17).

1869 yılında Franz Ernst Christian Neumann tarafından löseminin kemik iliği kaynaklı olduğu ifade edilmiştir (18).

1900 yılında ise lenfosit öncülünün lenfoblast olduğu, myelosit öncülünün myeloblast olduğu Naegelli tarafından söylenmiştir (19).

1913 yılında bugün de kullanılan lösemi tiplendirmesi olan Akut lenfoblastik lösemi, Kronik lenfoblastik lösemi, Akut myeloid lösemi (AML) ve Kronik myeloid lösemi sınıflandırılması yapılmıştır.

Lösemide tedavi amacıyla kan nakli ilk olarak 1873 yılında yapılmıştır.

1976 yılında Amerika, Fransa ve Britanya'dan katılım sağlayan hekim grupları ile günümüzde de kullanılan 'french-American-British' (FAB) evrelendirilmesi yapılmıştır.

Lösemi tarihine genel bir bakışta aslında tek bir doktorun bu tanımlamayı yapmadığı, her çalışmanın bir önceki çalışmanın üzerine yeni bir bilgi ekleyerek olduğu yaklaşık 160 bin makalenin doğruluk süzgecinden geçirilerek oluşturduğu bir tanı olduğunu görmekteyiz.

2.2. Lösemi Tanımı ve Sınıflandırılması

Hematopoez intrauterin dönemde embriyonun 10-14. günü yolk sac kesesinde başlar. Mezoblastik evre de denilen ilk 10-12. haftadan sonra hematopoez 6-8. haftalarda başlayan ve myeloid evreye kadar devam eden hepatik evrenin baskın hale gelmesiyle

son bulur. Gebeliğin 20-24. haftasından itibaren kan hücrelerinin majör üretim yeri kemik iliği olup myeloid evre adını almaktadır. Kemik iliği insan vücudunda kırmızı ve sarı kemik iliği diye iki gruba ayrılmıştır. Kırmızı kemik iliği daha çok kemiğin yumuşak süngerimsi kısmında bulunurken sarı kemik iliği daha çok uzun kemiklerin diafizer bölgelerinde bulunmaktadır.

Hematopoez esnasında kemik iliğinde bulunan kök hücreler birçok denetim mekanizmasına tabi olup üretim, çoğalma ve farklılaşma basamaklarında dış ve iç faktörlerin etkilerine maruz kalabilmektedir. Eksojen ya da endojen etkenlerin kan hücrelerinin kemik iliğindeki bu basamaklardan herhangi birinde olumsuz etkileri sonucu kan hücrelerinin kontrolsüz olarak çoğalması ve hematopoezin herhangi bir evresinde duraksama yaşanmasına Lösemi adı verilmektedir.

Çocuklarda lösemi tanısı genellikle nonspesifik şikayetler ile sağlık kuruluşuna başvurulduğu sırada bakılan tam kan tetkiklerinde görülen anormaliler ile şüphe üzerine bakılan periferik yayma ve sonrasında kesin tanı için kemik iliği incelemesi ile konmaktadır (20,21).

Çocuk yaş grubunda görülen kanserler arasında en sık görülen kanser türü olan lösemiler erkek cinsiyette ve beyaz ırkta görülme oranları daha yüksek izlenmiştir. Ülkemizdeki durum da benzer oranlarda izlenmektedir. 2019 yılı T.C Sağlık Bakanlığı verilerine göre Lösemi vakalarındaki cinsiyet dağılımı erkeklerde %33,9, kızlarda ise %30,7 oranında izlenmektedir (22).

2.3. Akut Lenfoblastik Lösemi

2.3.1 Akut Lenfoblastik Lösemi Sınıflandırılması

Çocukluk çağı lösemileri ile ilgili olarak ilk sınıflandırma 1976 yılında 200 hasta üzerinde çalışılarak yapılan ve yakın zamanlarda da kullanılan FAB sistemidir. Bu sınıflamaya göre akut lösemiler ‘lenfoblastik’ ve ‘myeloid’ diye iki gruba ayrılmıştır. FAB sınıflandırmasına göre ALL lenfosit öncüllerinin morfolojik yapısına göre çeşitlilik arz etmektedir. Akut lenfoblastik lösemiler kendi içinde morfolojik yapılarına göre L1-L2-L3 olarak ayrılmıştır.

2.3.1.1. Morfolojik Sınıflama

ALL-L1: Küçük hücre görünümüne sahip, nükleer kromatini homojen dağılım gösteren, çekirdekleri düzgün bazen çentikli görünümde, çekirdekçikleri küçük ve silik, stoplazması belirgin veziküler, stoplazmik bazofil hafif-orta nadiren belirgin, stoplazmik vakuol nadir görünümde hücre hakimiyeti mevcuttur. Yüzde 90 oranıyla en sık görülen gruptur.

ALL-L2: Büyük-heterojen hücre görünümüne sahip, nükleer kromatini heterojen-değişken dağılım gösteren, çekirdekleri düzgün olmayan sıklıkla çentikli görünümde, çekirdekçikleri bir ve birden fazla belirgin görünümde, stoplazması değişken ve sıklıkla büyük, stoplazmik bazofil değişken-bazen koyu renkli, stoplazmik vakuol değişken görünümde hücre hakimiyeti mevcut olup L1 den sonra en sık görülen gruptur.

ALL-L3: Büyük-homojen hücre görünümüne sahip, nükleer kromatini homojen-noktalı dağılım gösteren, çekirdekleri düzgün sınırlı oval-yuvarlak görünümde, çekirdekçikleri bir ve birden fazla belirgin veziküler görünümde, stoplazması değişken ve sıklıkla büyük, stoplazmik bazofil çok koyu renkli, stoplazmik vakuol sıklıkla belirgin görünümde hücre hakimiyeti mevcuttur. Bu grupta mitoz çok hızlı olup Burkitt lösemi (B hücreli lösemi) ile karakterizedir (23).

Diğer yandan Akut miyeloid lösemiler (AML) de kendi aralarında matürasyon ve hücre değişimlerine göre M0-M1-M2-M3-M4-M5-M6-M7 gruplarına ayrılmıştır. Tablo 1’de ALL FAB sınıflandırılması yapılmıştır.

Tablo 1. ALL FAB Sınıflandırılması (24).

Hücresel Özellikler	L1	L2	L3
Hücre büyüklüğü	Küçük	Büyük, heterojen	Büyük homojen
Nükleer kromatin	Homojen	Değişken, heterojen	Noktalı ve homojen
Nükleus şekli	Düz konturlu, bazen çentikli	İrregüler sıklıkla çentikli	Düztün konturlu, oval-yuvarlak
Nükleolus	Görülmez veya silik, küçük	≥1, sıklıkla belirgin	Belirgin, ≥1, veziküler
Sitoplazma	Belirgin, ≥1, veziküler	Değişken, sıklıkla büyük	Değişken, sıklıkla büyük
Sitoplazmik bazofil	Hafif veya orta, nadiren belirgin	Değişken, bazen koyu	Çok koyu
Sitoplazmik vakuol	Değişken	Değişken	Sıklıkla belirgin

Akut lenfoblastik lösemide tiplendirme amaçlı kemik iliğinden blastların morfolojisi, sitogenetiği ve moleküler genetik araştırmaları yapılması gerekmektedir. Blastik hücrelerin yapısal ve de boyanma farklılıkları ALL ile AML arasında ayırma yardımcı olabilmesine rağmen kesin ayırım genetik, flow sitometrisi ve immünfenotipleme ile mümkün olmaktadır. AML çoğunlukla miyeloperoksidaz (MPO) veya Lizozim pozitif boyanırken TdT negatif boyanır (25). ALL’de blastlar çoğunlukla Terminal deoksinüleotidil Transferaz (TdT) pozitif boyanırken myeloperoksidaz, spesifik ve nonspesifik esteraz (NSE), sudan black negatif olarak boyanır (26). Tablo 2’de lenfoid ve myelositer kan elemanlarının boyanma özellikleri gösterilmiştir (25).

Tablo 2. Akut lösemide sitokimyasal boyalar (27).

	lenfoblast	miyeloblast	Monoblast	eritroblast	megakaryoblast
Peroksidaz	-	+	±	-	-
Sudan Black	-	+	±	-	-
PAS	+	-	-/granüler +	+++	-/granüler +
Asit Fosfataz	T ALL +	±	+	-	bölgesel +
Naftol AS-D esteraz	-	+	±	-	-
Alfa naftil asetat	±	± floridle inhibe olmaz	+ floridle inhibe olur	-	bölgesel +
Alfa naftil bütirat	-	-	+	-	-

2.3.1.2. İmmüfenotipik Sınıflama:

Teknolojik gelişmelerin tıp alanında da kendini göstermesiyle son yıllarda sitogenetik ve immünolojik çalışmalarla yeni sınıflandırmalar ortaya çıkmıştır. Bu sınıflandırmalardan biri de 1970 yılında bazı lenfoblastların hücre yüzeyinde bulunan antijenlerin koyun eritrositleri ile birleşerek rozet formasyonu oluşturduğunun gösterilmesi ile oluşturulmuş olan immüfenotipleme sınıflandırılmasıdır.

CD 10'un keşfi immüfenotipik sınıflandırmanın temelini oluşturmuştur. Yapılan çalışmalarda CD-10 un %80 hastada pozitif olduğu görülmüştür. Daha sonraki çalışmalarda gösterilmiştir ki hematopoezinin çeşitli evrelerinde lenfosit öncüllerinin üzerinde bulunduğu evreye özgü antijenler oluşup kaybolmaktadır. İmmüfenotiplemede yüzey antijenlerinin (CD) tespitinde monoklonal antikorlar kullanılmaktadır (28).

İmmüfenotiplemede ALL üç alt başlıkta sınıflandırılmıştır; B hücre öncüllü ALL, olgun B hücreli ALL ve T hücreli ALL.

Akut Lenfoblastik lösemilerin en sık görülen tipi %80 oranı ile B hücreli lenfoblastik Lösemi olup HLA-DR, TdT, CD 22, CD 79 ve CD 19 pozitifliği ile tanı alır. B-ALL kendi içinde dört gruba ayrılır:

Pro-B ALL: CD10(-), CD19(+), CD79a(+), CD22(+). ALL lerin yüzde altısını oluşturur. Lökositöz ve MSS tutulumları diğer grup ALL lerden daha fazla olup kötü prognoz göstergesidir (20).

Yaygın-ALL: CD 10(+), CD 19(+), HLA-DR(+), TdT(+). En sık görülen ALL tipidir. ALL'lerin %65'ini oluşturur.

Pre-B ALL: Stoplazmik antijenleri mevcut olup yüzey antijeni yoktur. ALL lerin %25'ini oluşturur (29,30).

Matür B-ALL: Pre-B ALL'nin aksine yüzeyel antijen ihtiva eder. Tüm B-ALL'lerin %3-4'ünü oluşturur. Karakter olarak Burkitt Lenfomaya benzer.

Pro-T ALL: Stoplazmik CD2, CD3 ve CD7 pozitifliği mevcut olup kötü prognoza sahiptir (20).

Pre-T ALL: CD2, CD5, CD7, CD8 pozitifliği ile kendini gösterirken kötü prognoza sahiptir.

Kortikal T ALL: CD1a, CD 2, CD 5, CD7 pozitifliği mevcut.

Olgun T ALL: CD1a negatifliği ve membran CD3 pozitifliği mevcuttur.

İmmüfenotipik olarak ALL sınıflandırmasında yüzey antijenleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. İmmüfenotipik Akut Lenfoblastik Lösemi sınıflaması (19,20).

B-ALL	CD antijen
Pro-B ALL (B-I)	CD19 +, CD79a +, CD22 +
Common ALL (B-II)	CD10 +, <u>Sitoplazmik Ig -</u>
Pre-B ALL (B-III)	<u>Sitoplazmik Ig +</u> , <u>Yüzeyel Ig -</u>
Olgun B ALL (B-IV)	<u>Yüzeyel Ig +</u>
T-ALL	
Pro-T ALL (T-I)	<u>Sitoplazmik</u> CD3 +, CD7 +
Pre-T ALL (T-II)	CD2 +, CD5 +, CD8 +
<u>Kortikal T ALL</u>	CD1a +
Olgun T ALL (T-IV)	CD1a -, <u>Membran</u> CD3 +

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2016 yılında lösemi sınıflandırılmasında revizyon yapıldı. Bu sınıflandırma ile çocukluk çağı lösemileri Akut Lenfoblastik Lösemi ve Akut miyeloid lösemi adı altında iki ana gruba ayrılmış olup ayrımın yapılamadığı az sayıdaki olgular ise Akut farklılaşmamış hücreli lösemi (AFHL) grubunda sınıflandırılmıştır (31). Çocukluk çağında görülen lösemilerin %1'inden azını oluşturan Konjenital Lösemiler ise prognozlarının kötü olması ile bilinir (32).

Akut lösemiler immatür öncül hematopoetik ve lenfoid hücrelerin hakimiyeti ile tanı alırken Kronik lösemiler ise matürasyonunu tamamlayan hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması ile tanı alır. DSÖ'nün yapmış olduğu bu yeni sınıflandırmada yer alan değişikliklerden biri tanı anındaki %30 luk blastik oranın %20 ye düşürülmesidir. Bir diğer değişiklik de ALL yi üç alt gruba ayırmasıdır ki bunlar; prekursor B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, prekursor T-lenfoblastik lösemi/lenfoma ve Burkitt lösemi/lenfoma'dır.

2.3.1.3. Genetik Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılında yayınladığı başka bir çalışmaya göre 2008 yılındaki lösemi sınıflandırılmasını revize edip sitogenetiksel yönden Hematopoetik maligniteleri ve Lenfoid maligniteleri detaylandırmıştır. 2016 WHO'nun ALL sınıflandırılması Tablo 4'te gösterilmiştir (33).

Tablo 4. 2016 yılı Dünya Sağlık Örgütü ALL sınıflaması (33).

B LENFOBLASTİK LÖSEMİ /LENFOMA
<u>B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, başka şekilde tanımlanmamış</u>
<u>B lenfoblastik lösemi/lenfoma, tekrarlayan genetik anomaliler ile birlikte</u>
<u>B lenfoblastik lösemi/lenfoma, t(9;22) (q34.1;q11.2): <i>BCR-ABL1</i> ile birlikte</u>
<u>B lenfoblastik lösemi/lenfoma, t(v;11q23.3); <i>KMT2A (MLL)</i> yeniden düzenlemesi ile birlikte</u>
<u>B lenfoblastik lösemi/lenfoma, t(9;22) (q34.1;q11.2): <i>BCR-ABL1</i> ile birlikte</u>
<u>B lenfoblastik lösemi/lenfoma, Hiperdiploidi ile birlikte</u>
<u>B lenfoblastik lösemi/lenfoma, Hipodiploidi ile birlikte</u>
<u>B lenfoblastik lösemi/lenfoma, t(5;14) (q31.1;q32.3): <i>IL3-IGH</i> ile birlikte</u>
<u>B lenfoblastik lösemi/lenfoma, t(1;19) (q23;p13.3): <i>TCF3-PBX</i> ile birlikte</u>
<u>Geçici antite: B lenfoblastik lösemi/lenfoma <i>BCR-ABL1</i> benzeri</u>
<u>Geçici antite: B lenfoblastik lösemi/lenfoma <i>iAMP21</i> ile birlikte</u>
T LENFOBLASTİK LÖSEMİ /LENFOMA
<u>Geçici antite: Erken T hücre prekürsör lenfoblastik lösemi/lenfoma</u>

B hücreli lenfoblastik lösemilerde % 22 oranı ile ETV6-RUNX1 geninde meydana gelen t(12;21)(p13;q22) translokasyonu en sık izlenmekte olup iyi prognozlu seyir göstermektedir. Bu sıralamayı % 6 oranı ile TCF3-PBX1 geninde meydana gelen t(1;19)(q23;p13) translokasyonu izlemektedir. Bu grupta merkezi sinir sistemi tutulumları ve relapsları daha sık izlenmektedir (34). BCR-ABL 1 geninde meydana gelen ve kötü prognoz göstergesi olan t(9;22)(q34;q23) translokasyonu çocukluk çağı lösemilerinin %3 ünde görülebilmektedir (35).

2.3.2. ALL Sitogenetiği ve Moleküler Yapısı

ALL'de birçok sitogenetik anomali izlenmekte olup başlıcaları; delesyonlar, nokta mutasyonları, translokasyonlar, kromozomal sayısal değişiklikler tespit edilebilenlerdir. Bu değişiklikler prognoz açısından önem arz etmektedir (36).

ALL'de görülen kromozom sayı anormalilerinin prognoz üzerine etkileri önemli bir unsurdur. Kromozom sayısının 50 ve üstünde olmasına hiperdiplopi denirken kromozom sayısının 44 ve altı olmasına hipodiplopi adı verilmektedir. Hiperdiplopinin prognozu hipodiplopiye göre daha iyidir. Hastaların %40'ına yakınında kromozomlarda yapı anormalileri izlenmektedir (37).

t(8;14)(q24-q32.3) translokasyonunda MYC protoonkogeninin 14.kromozomdan 8.kromozoma taşınması sonucu proto onkogen aktivitesinde artış olup lösemiye neden olabilmektedir. t(9;22)(q34;q11) translokasyonunda 9. kromozomda bulunan ABL proto onkogeni 22. kromozomda bulunan BCR genine taşınarak füzyon oluşturur (BCR-ABL füzyonu) ki bu kötü prognozlu bir olaydır. ALL'de diğer kötü prognozlu kromozomal anormaliler arasında JAK-2, ABL-1 nokta mutasyonu, PDGFRB, IKZ-1 delesyonları, CRLF-2 sayılabilir. Bu hastalarda tedavide tirozin kinaz inhibitörleri surveyansı olumlu yönde etkilemektedir. (21,38,39).

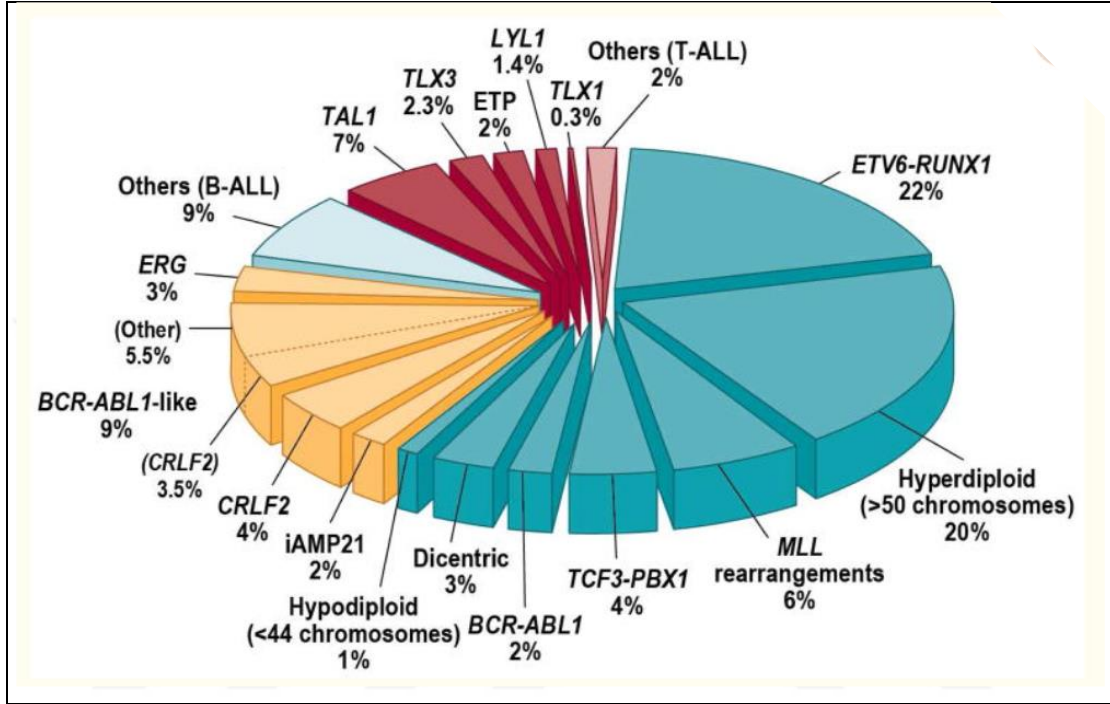
t(4;11),t(9;11) ve t(11;19) MLL gen düzenleyici mutasyonları olup kötü prognoz göstergeleridir (37,40). Bu mutasyonlar daha çok Pro-B hücreli lösemilerde görülmektedir.

Daha çok T hücreli ALL 'de görülen HOX11L₂ ve NOTCH₁ mutasyonları eozinofil yüksekliği ile seyrederek ve %20-30 arasında bir oranla t(5;14) izlenebilmektedir (36).

Trizomi 4, Trizomi 10 ve Trizomi 17, % 25 oranında görülürken bu anomalilerde ALL iyi prognozlu olarak seyretmektedir.

B öncül hücreli ALL'de % 20-25 oranında izlenen t(12;21), TEL-AML 1,ETV 6-RUNX1 iyi prognoza sahiptir (34). Şekil 1'de ALL'de görülen ve sıklık sırasına göre sınıflandırılmış sitogenetik anormalliler gösterilmiştir.

Şekil 1. ALL'de Sitogenetik Anomaliler ve Sıklığı (31,39).



2.3.3. ALL Epidemiyolojisi

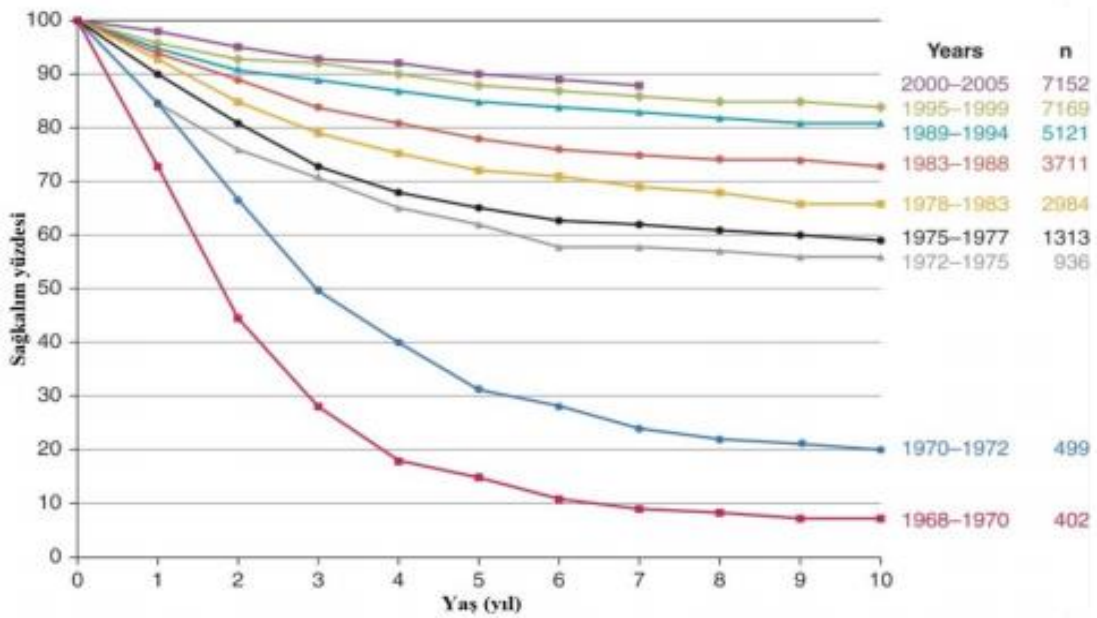
ALL, çocukluk çağında görülen maligniteler arasında en yaygın görülen kanser türü olmasından dolayı ayrı bir öneme sahiptir. Tüm çocukluk yaş grupları içerisinde %30'a yakın bir oranı ALL oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D)'nde yıllık ALL insidansı 3-4/yüz bin olmaktadır (42). Türkiye'de ise bu oran 0-14 yaş grubundaki çocuklarda 4,14/yüz bin oranı ile A.B.D'ye yakın bir insidansa sahiptir (43). Erkek cinsiyette kızlara göre insidansı daha yüksektir. Son 40 yılda çocukluk çağı lösemilerin insidansında ciddi bir artış tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada 1975 yılına ait ALL insidansı 25 hasta/milyon iken bu sayı 2015 yılında 41 hasta/milyon olarak tespit edilmiştir (44).

Geçmişten günümüze ALL düşük sağ kalım oranlarından dolayı ailelerin adeta korkulu rüyası haline gelmişken günümüzde gerek teknolojinin gerekse tedavide olan yenilikler ve hastalığın etyopatogenezinin daha anlaşılır olmasından dolayı sağ kalım oranları artmıştır. 1960’larda sağ kalım oranı %30’larda iken günümüzde bu oran %85’lere çıkmıştır (45,46).

Çocukluk çağında görülen kanserlerin %34,9’unu lösemiler oluşturmaktadır. Akut Lösemiler bu yaş grubunda %97 oranında görülürken Kronik lenfositler Lösemiler ise %3 oranında görülmektedir. Akut lösemilerin 3/4 ünü ALL , ¼ ünü de Myeloblastik lösemiler (AML) oluşturmaktadır (47).

ALL sınıflandırılmasında köken aldıkları hücre yapısına göre %85 B hücresinden %10-15 civarı T hücresinden %1’den küçük bir oranda da Natürel killer (NK) hücrelerinden köken almaktadır. ABD’de 1968-2005 yılları arasında ALL sağ kalım yüzdelerini gösteren şekil aşağıda gösterilmiştir (şekil 2) (46).

Şekil 2. 1968-2005 Yılları Arası ALL Sağ Kalım Yüzdeleri (48)



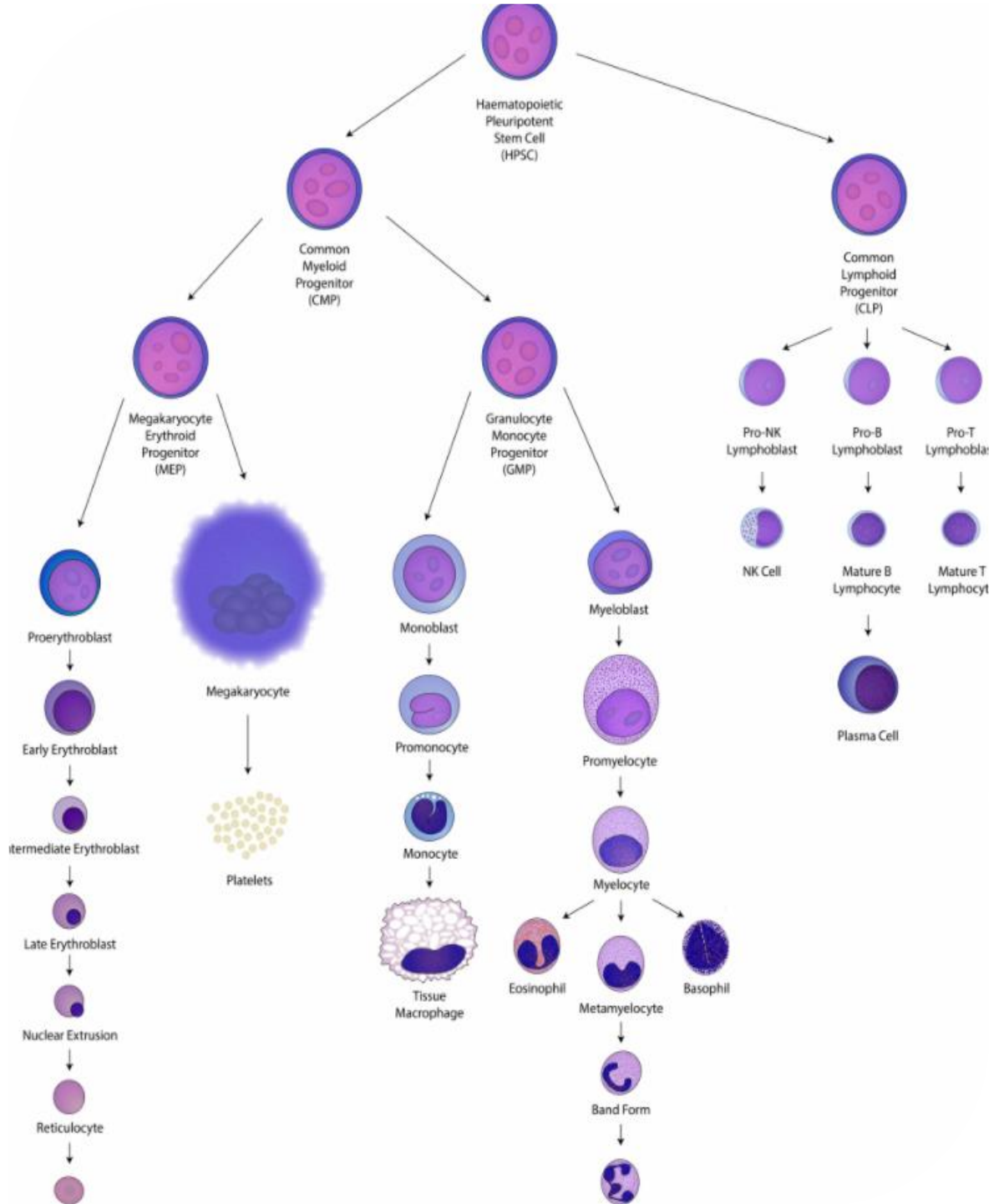
2.3.4. ALL Etyopatogenezi

Kemik iliğinde hematopoez gebeliğin 20-24. haftasından itibaren oluşur. Hematopoez kemik iliğinde bulunan Hematopoetik Pleuripotent Kök Hücreleri'nin (HPSC) farklılaşması ile başlar. HPSC'nin rejenerasyon yeteneği sınırlı miktardadır. HPSC periferik dolaşıma çıkacak olan diğer tüm kan hücrelerine farklılaşma yeteneğine sahiptir. Hematopoietik Pleuripotent kök hücrelerden Ortak myeloid progenitor (common myeloid progenitor; CMP) ve Ortak Lenfoid progenitor hücreler (Common Lymphoid Progenitor; CLP) farklılaşmaktadır. CMP daha sonra megakaryosit-eritrosit öncü hücresi (Megakaryocyte-Erytroid Progenitor; MEP) ve granülosit-monosit öncül hücrelerine (Granulocyte-Monocyte Progenitor; GMP) farklılaşmaktadır. MEP hücrelerinden daha sonrasında trombosit ve eritrositler periferik kana verilmektedir. Diğer taraftan CLP hücreleri de farklılaşarak pro-NK Lenfoblasta, pro-B Lenfosit ve pro-T Lenfosit farklılaşmaktadır.

Hematopoez sürecinde endojen ya da eksojen kaynaklı faktörlerden dolayı oluşabilecek bir anormal kan hücrelerinde bazı serilerde anormal artış veya baskılanma ile klinik verebilmektedir.

Birçok araştırmaya rağmen ALL'de etyoloji tamamiyle aydınlatılamamıştır (49). Öngörülen riskler arasında enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı çevresel faktörler olduğu bilinmektedir. Dünya nüfusunun hızlı bir şekilde artışı ile gıda temini için üretim adına yapılan yanlış hamleler, tarımda kimyasal ilaçların kullanımı genetiği değiştirilmiş organizmaların (GDO) tüketim hızının artması, artan radyasyon maruziyeti, hava kirliliği-ebeveynlerin sigara kullanımı, gebelikte folik asit kullanımı, 4000 gram üstündeki doğum tartıları, genetik sendromlar vd. enfeksiyon dışı risk faktörleri arasında sayılabilmektedir. Genetik anomaliler ile eşlik eden hastalıkların bazılarında (örn; Down sendromu, Ataksi-telenjektazi, Bloom sendromu, Diamond-Blackfan sendromu, Kostman sendromu, Bloom sendromu) lösemi görülme oranlarında artış olduğu kanıtlanmıştır (50–52). Şekil 3'de hematopoez basamakları gösterilmiştir (51).

Şekil 3. Hematopoez Basamakları (53).



ALL etyolojisinde; Enfeksiyon ajanlarından Epstein-Barr virüs (EBV), İnfluenza virüs, Human Immünodeficiency Virus (HIV) sayılabilir (54).

Genetik alanındaki olumlu gelişmeler sayesinde ALL hastalarında kromozomal değişiklikler gösterilmeye başlandı. Hematopoetik hücrelerde gerçekleşen lösemik değişimden dolayı bu hücrelerde apoptoz sinyallerine karşı direnç gelişimi olabilmektedir. Onkoproteinlerin (myc, tal-1, hox 11, lyl-1, lmo2) anormal artması ve aktif kinaz sentez genlerinde (bcr-abl-1) gerçekleşen translokasyonlar veya değişime uğramış transkripsiyon faktörleri (ETV 6- RUNX -1, TCF 3-PBX1, MLL) varsayılan onkogenik mekanizmalardan sayılabilmektedir (55).

Topoizomeraz II inhibitörü antilösemik ilaçların yol açtığı ikincil lösemilerde MLL yeniden düzenlenmesinin rol aldığı iddia edilmektedir. Kinolon grubu antibiyotikler, benzen ve türevleri, östrojenler, gıdalarda bulunabilen lavonoidler, kateşinler topoizomerazı engelleyebilmektedir (56–58).

Yapılan çalışmalarda HLA-DR antiijenlerinde meydana gelen yapısal bozuklukların da lösemideki genetik risk faktörlerinden olduğu gösterilmiştir (59).

2.3.5. ALL Prognoz ve Risk Faktörleri

ALL'nin bilinen prognostik faktörleri arasında yaş, immüfenotip, genetik ve tanı anındaki blast yüzdesi sayılabilir. Tanı alma yaşı ile tedavinin sonucu arasında korelasyon mevcuttur. 1 yaş altında görülen ALL'li çocukların prognozu daha kötü olup %80 oranında MLL geninde rearanjman bulunmaktadır (60) .1 yaşın altında ve MLL geninde yeniden düzenlenmesi olan hastaların prognozu %50 den daha düşük olup rearanjmanı olmayan bebeklerle karşılaştırınca klinik yanıtın daha kötü olduğu görülmektedir. Benzer şekilde 10 yaş üstündeki çocuklarda da prognoz 1-10 yaş arası çocuklara göre daha kötü olmaktadır (61).

Ulusal Kanser Merkezi (NCI) kriterlerine göre WBC sayısındaki yükseklik (50.000 hücre/mm³ üstü) nüks riskini arttırmakta olup yaş ve yüksek lökosit sayısı NCI'nin risk grubunun temellerini oluşturmaktadır (48).

İmmunfenotip olarak T-ALL'nin B-ALL'den daha kötü prognoza sahip olduğu bilinmekteydi. Fakat teknolojik gelişmelerin yeni tedavi rejimlerinin günümüzde kullanılması ile aradaki prognoz farkının kalktığı ve benzer prognozlara sahip olduğunu kanıtlayan birçok çalışma yayınlanmıştır (48).

ALL'de kromozomlardaki sayısal değişiklikler prognozu etkilemektedir. Sayısal olarak 51-65 arasındaki kromozomal sayıları veya DNA indeks değişiklikleri (indeksi 1.16) hiperdiploidi olarak tanımlanır. Hiperdiploidi prognozu olumlu yönde etkilemektedir (49). t(12;21) pre-B ALL'lerin dörtte birinde görülebilmektedir ve prognozu olumlu yönde etkilemektedir (62). Diğer bir translokasyon ise çocukluk çağı ALL'lerin %5'inde, yetişkin KML'lerin %20'sinde görülen t(9;22), BCR-ABL1 füzyon geni görülmektedir. Çocuklukta görülen t(9;22) kötü prognoz göstergesidir ve nüks oranı yüksektir (35). t(1;19)(q23;p13.3) translokasyonu olan ALL hastalarında MSS relaps oranları daha yüksek bulunmuştur ve kötü prognoza sahip oldukları gösterilmiştir (63).

Diğer bir kötü prognoz translokasyonu t(4;11) MLL rearranjmanı, 1 yaşından küçüklerde görülen ALL hastalarının %80'inde mevcuttur (60,64).

Tedaviye yanıt prognozu göstermede en önemli faktörlerden biridir. 1 aylık tedavi ile remisyon sağlanamayan hastalarda prognoz daha kötüdür (65,66). Tedavinin 8.gününde bakılan periferik yayma ve 15.gün ile 33.gün bakılan kemik iliği aspirasyonunda blast sayısı prognozu etkileyen diğer bir faktördür (67–69). Lösemi kliniği olmadığı halde bazı hücrelerin tedaviye direnç göstermesi ve relapslara neden olması, Minimal Rezidüel Hastalık (MRD) olarak bilinir. MRD, uzun vadeli tedavi ve prognozun önemli bir göstergesidir. İndüksiyon ve konsolidasyon sonu bakılan MRD düzeyleri ile hastalığın relapsı arasında doğru orantı vardır (67,70).

Bir çok hastalıkta olduğu gibi çocukluk çağı lösemilerinde tedavi uyumu ile prognoz arasında korelasyon mevcuttur. Özellikle idame tedavisinde kullanılan 6-merkaptopurin (6-MP)'in düzensiz kullanımına sekonder olarak nükslerin varlığı tespit edilmiştir (67,71).

Akut lenfoblastik löseminin prognozuna en etkili faktörlerden biri de extramedüller tutulumudur. Yapılan otopsi serilerinde extramedüller olarak ALL'nin en sık lenf nodlarını, karaciğeri, dalağı, testisi, MSS'yi ve böbreği tuttuğu izlenmiştir (72).

Risk sınıflandırmasında tanı yaşı, tanı anındaki beyaz küre sayısı, tedaviye cevap olarak 8.gün periferik yaymadaki blast oranı, 15. günde yapılan kemik iliği aspirasyonundaki blast sayısı ve MRD, 33. gün yapılan kemik iliğinde blast oranı ve durumu, genetik anomaliler göz önüne alınarak risk hesaplanır.

Kemik iliğinde bakılan blast $< 5\%$ M1, $5 \leq M2 < 25$, ≥ 25 M3 olarak değerlendirilir.

8.günde bakılan periferik yaymada blast/ μ L <1000 olan hastalar tedaviye iyi yanıtla kabul edilmektedir ve diğer prognostik faktörlerle birlikte değerlendirilerek standart risk (SR), intermediate risk (IR) veya high risk (HR) kategorisine sokulabilir. Bakılan periferik yaymada 1000 blast/ μ L ve üstünde olan hastalar diğer prognostik faktörlere bakılmaksızın HR kategorisine sokulur ve planlaması buna göre yapılır (73).

15.Gündeki kemik iliğinde bakılan blastlara göre hastanın planlaması tekrardan yapılır. Hastanın kemik iliği M3 ise ve ilk 15 günlük tedavisini SR veya IR basamağından almış ise hastaya bundan sonraki süreçte IR veya HR kategorisinden tedavisine devam edilir (71).

15. günde bakılan MRD değerlendirmesinde SR olarak kabul edilen hastanın MRD < 0.1 olmalıdır. < 0.1 MRD $< 10\%$ olan SR kategorisindeki hastalar IR kategorisine yükseltilir. 10% 'dan büyük MRD değerleri olan hastalar SR kategorisinde olsa dahi HR kategorisine alınır. 15. günde bakılan MRD ile değerlendirme yapılırken kategoriler gerekli durumda yükseltilirken tersi yapılamaz yani kategori seviyesi hiçbir zaman düşürülmeden mevcut kategoriden tedaviye devam ettirilir (71).

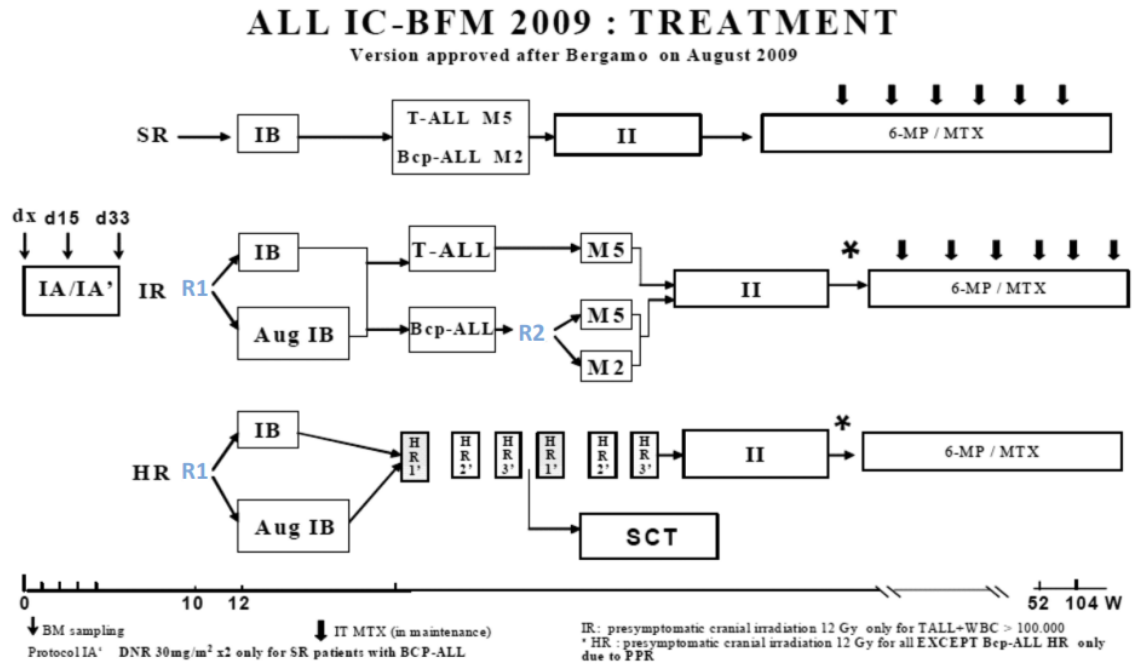
33.Günde bakılan kemik iliğinin morfolojik durumu ve hematopoez yetersizliği hastayı M1 dahi olsa direkt olarak HR kategorisine sokar. Tablo 5'de 2009 ALL risk kategorisi gösterilmiştir(71).

Hastalar standart risk, orta risk ve yüksek riskli kategorilere ayrıldıktan sonra tedavilerine birçok merkezde BFM 2009 protokollerine uyarak devam edilmektedir. Şekil 4'de BFM 2009 tedavi şeması gösterilmektedir(71).

Tablo 5. ALL 2009 Risk kategorisi(71).

Risk kategorisi	Kriterler
Standart risk (SR)	8.Gün periferik yaymada blast $<1000 \text{ mm}^3$ $\leq 1 \text{ yaş} < 6$ Tanı anındaki Lökosit sayısı $< 20 \times 10^9 / \text{L}$ Pre-T ve T olmayan lösemi MSS tutulumu olmaması 15.Gün kemik iliği MRD $< \%0,1$ 33.Gün kemik iliğinin M1 kategorisinde olması t(9;22)-bcr/abl(-)
Orta risk (IR)	8.Gün periferik yaymada blast $<1000 \text{ mm}^3$ 33.Gün kemik iliğinin M1 kategorisinde olması t(9;22)-bcr/abl(-)
Yüksek risk (HR)	t(9;22)-bcr/abl (+) veya t(4;11) 33.Gün kemik iliğinin M2 veya M3 kategorisinde olması 8.Gün periferik yaymada blast $>1000 \text{ mm}^3$ 15.Gün kemik iliği MRD $> \%10$ Hipodiploidi Bu kriterlerden herhangi biri pozitif ise HR kabul edilir.

Şekil 4. BFM 2009 ALL tedavi protokolü (73).



2.3.6. ALL Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Çocukluk çağı maligniteleri arasında en sık görülen ALL genellikle asemptomatik dönemde başka şikayetlerle bakılan rutin kan tetkikleri sonucunda şüphe uyandırır. Bu şüphe ile bakılan periferik yaymada atipik hücreler her zaman tanıyı desteklemeyebilir. Klinikte en sık görülen semptomlar %70 ile Hepatosplenomegali (HSMG) olup onu %60 ile ateş izlemektedir. Ateş şikayetlerinin büyük çoğunluğunu lösemnin kendisi oluşturur ki indüksiyon tedavisi ile ilk 72 saatte bu şikayetlerinde gerileme meydana gelir (74). Ayrıca hastaların %50'sinde solukluk, peteşi-purpura, lenfadenopati izlenebilmektedir. Yüzde 25 ve daha az oranda eklem –kemik ağrısı, karın ağrısı ve kilo kaybı izlenmektedir (75).

Tanı anında %70'e yakın oranı ile görülebilen HSMG çoğunlukla asemptomatik olup muayene esnasında subkostal 2cm den daha fazla ele gelebilmektedir. Benzer oranlarda hastalarda Lenfadenopati (LAP) da izlenebilmektedir. Palpe edilen LAP'lar lokalize, çoğunlukla ağrısız ve de sert-lastik kıvamında olmaktadır. Genellikle 10 milimetre (mm) üzeri olan lenf nodu büyüklükleri malignite açısından değerlendirilmelidir. İstisnai olarak epitrokleal bölgede 5 mm üzeri, ingüinal bölgede 15 mm üzeri, servikal

bölgede ise 20 mm üzeri LAP’larda malignite taramaları yapılmalıdır. Bu iki bulgu da hastalarda fizik muayenenin önemini ortaya koymaktadır.

Yetişkin lösemilerinde olduğu gibi çocukluk çağı lösemilerinde gece terlemesi, tekrarlayan ateş ve kilo kaybı gibi şikayetler olabilmektedir. Bu şikayetler aktif enfeksiyon nedeni ile olabilir fakat malignite açısından dikkatli olunmalıdır.

ALL patofizyolojisinde kemik iliği kök hücrelerinde bir seride kontrolsüz çoğalma, diğer serilerde baskılanmaya sekonder olarak klinikte kendini anemiye bağlı halsizlik, solukluk, çabuk yorulma gibi şikayetlerle gösterebilmektedir. Trombositopeni kaynaklı peteşi, purpura ve kanama bozuklukları da klinikte izlenebilen semptomlar arasında yer alır. Nötropeniye bağlı olarak sık enfeksiyon geçirme ve hastalık sürelerinde uzama izlenebilmektedir.

Atipik hücrelerin kemik iliğinde kontrolsüz çoğalmaları sonucu kemik iliğinde yer yer genişlemelere bağlı olarak ağrı, yürüme ve şekil bozuklukları olabilmektedir. Ayrıca kemik infiltrasyonu ve periost tutulumu ile yaygın kemik ve eklem ağrıları, şişlik ve ısı artışları ile de kendini enfeksiyöz artrit tablosu ile gösterebilmektedir.

ALL’nin MSS tutulumunda, sekonder olarak fişkırtır tarzda kusma, nedeni bilinmeyen ateş, ense sertliği, husursuzluk vb. semptomlarla da klinik semptom verebilmektedir (76). Nörolojik şikayetleri olan hastalarda radyografik görüntüleme ve Lomber ponksiyon (LP) ile değerlendirme yapılmalıdır.

Onkolojik aciller grubunda değerlendirilen Vena cava superior sendromu (VCSS) ile de hastalar acil servise başvurabilmektedir. VCSS’de boyun venlerinde dolgunluk, nefes darlığı, ağrılı yutma, batında şişlik izlenebilmektedir. Bu klinik semptomlar ile gelen hastalarda hızlı bir şekilde mediastende bu tabloyu oluşturabilecek kitle formasyonu taranmalıdır.

ALL hastaları poliklinik veya acil servislere genellikle başka nedenlerden dolayı başvurup tetkik alındıktan sonra şüphelenilip detaylı araştırma ve tetkikler ile tanı almaktadırlar. Tesadüfen bakılan tetkiklerde bisitopeni veya pansitopeni tablosu görülebildiği gibi tek seride düşüklük de izlenebilmektedir. Lökosit sayıları üç farklı patern gösterebilmektedir. Lökopeni, lökositoz ve normal lökosit sayısı görülebilir. ALL hastalarının %15’ine yakın bir grubunda çok yüksek lökosit sayıları (100 bin ve üstü) görülebilmekteyken %50’den fazlasında lökosit sayısı 10 bin ve altında izlenmektedir. Hiperlökositozlu hastalarda lökosit sayısı ile prognoz arasında ters ilişki

bulunmaktadır. Lökosit sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Nötropeni (mm^3 'te 500 den az) yaygın olarak görülebilmekte ve hastaları enfeksiyonlara açık bir hale getirmektedir.

Hastalarda trombosit sayısı 20 bin/mm^3 altına düşmediği sürece ve ek bir enfeksiyon eşlik etmediği sürece kanama semptomları oluşmamaktadır. Tanı anında T hücreli ALL'lerde koagülasyon bozukluğu minimal izlenebilmektedir. Diğer ALL gruplarında genellikle koagülasyon parametreleri normal izlenmektedir.

Tetkiklerde bakılan önemli bir parametre de anemiye yönelik hemoglobin-hematokrit değerlendirilmesidir. Yüzde 75'e yakın grupta normokrom-normositer yapıda anemi olup, retikülosit düşüklüğü ile aplastik anemi ve saf eritrositer hemoglobinemi tanılarından ayırt edilmesi gerekmektedir (75).

2.3.7. ALL Tedavisi

ALL'de tedaviye başlamadan önce aileye gerekli psikolojik destek ve bilgi desteğinde bulunulmalıdır. Tedavi öncesi hastanın tam kan, biyokimya, koagülasyon parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır. Yaklaşık 2-2,5 yıl devam edecek tedavi sürecinde hastanın ve de ailenin tedaviye uyumu prognoz açısından önemli bir etken oluşturmaktadır.

Tedavinin ilk basamağı indüksiyon fazı olup bu rejimde atipik hücre sayısının hızlı bir şekilde azaltılması hedeflenmektedir. Yaklaşık dört ile altı hafta arasında devam eden indüksiyon fazında Vinkristin, L-asparaginase, Antrasiklin ve glukokortikoid türevleri olan prednizon veya deksametason kullanılmaktadır. Bu tedaviler ile hastaların %98'ine yakınında remisyon sağlanabilmektedir.

Tedavinin ikinci fazı olan konsolidasyon fazı öncesinde hastadan kemik iliği aspirasyonu yapılarak remisyon indüksiyon tedavisine cevabı değerlendirilir. Remisyona giren hastalara konsolidasyon fazı başlanır ve bu basamak yaklaşık altı ile dokuz ay arası sürmektedir. Konsolidasyon tedavisi alamayan hastalarda kısa sürede nüksler izlenmektedir. Bu protokolda amaç rezidü kalan hücreleri tamamiyle ortadan kaldırmaktır. Bu dönemde çoklu rejim tedavileri uygulanmaktadır. Konsolidasyon fazında kullanılan ilaçlar; Siklofosamid, Sitarabin, 6-merkaptopürin ve diğer tiyopürin türevi ilaçlardır.

ALL tedavisinin en uzun basamağını idame fazı oluşturmaktadır. Bu tedavi rejiminde iki ilaç kullanılmaktadır; 6-merkaptopürin ve metotreksat. İdame tedavisi yaklaşık iki yıl sürmektedir. Bu tedavinin amacı indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi sonrası relaps riskini düşürmek olup özellikle MSS relapslarına karşı hastayı korumaya almaktır.

Glukokortikoidlerden deksametazon prednizolona göre yarılanma ömrü daha uzun olup MSS geçişi daha iyi olmaktadır (77). Bu iki preparatı karşılaştıran çalışmalarda prednizolon ve deksametazon dozlarının oranı 7'den küçük olduğunda yan etki bakımından deksametazonun üstünlüğünü ortaya koymakta iken bu oran 7'nin üzerine çıktığında anlamlı bir fark izlenmemiştir (77). Glukokortikoidlerin kemik kırıklarını arttırdığı ve osteonekroz yaptığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Deksametazonun kemik üzerinde ve myopati yan etkileri daha fazla olmaktadır.

ALL IC-BFM 2009 protokol faz 1 A'da 60 mg/m² den prednizolon, 1,5 mg/m²'den Vinkristin 4 doz, 30 mg/m²' den Daunorubisin 4 doz, 5000 unite/m²'den L-asparaginaz 8 doz ve 3 doz yaşa uygun intratekal Methotreksat ile tedaviye başlanır. Farklı olarak B hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi'li SR grubundaki hastalara 2 doz Daunorubisin (DNR) tedavisi uygulanır. IR ve HR kategorisindeki hastalar protokol faz 1A'dan sonra protokol faz 1B(IR-1,HR-1) veya faz 1B Augmented (IR-2,HR-2) protokolüne geçerler. Protokol 1B'de kullanılan ilaçlar 60/m²/gün'den 6-merkaptopürin 28 gün, Sitarabin (ARA-C) 75 mg/m² 16 doz, Siklofosamid 1000 mg/m²/gün 2 doz, Uromitexan (mesna) 400 mg/m²/doz ve yaşa uygun intratekal Methotreksat 2 doz tedavi uygulanır. Protokol 1B Augmented 56 günlük bir tedaviyi kapsarken farklı olarak Vinkristin 1,5 mg/m²/gün 4 doz ve 12 doz L-asparaginaz ihtiva etmesidir.

Protokol 1 tedavi bitiminden iki hafta sonra immünofenotipleme amaçlı kemik iliği aspirasyonu yapılır. Bu tiplendirme ile birlikte SR kategorisindeki B hücreli ALL hastaları standart olan Protokol M (2gr/m²/gün methotreksat)'i 14 günde bir alacak şekilde planlanır. IR kategorisindeki hastalar standart Protokol M veya yüksek doz Protokol M (HD Protokol M=5gr/m²/gün methotreksat, 14 günde bir) alması planlanır.(78–83) Protokol M tedavisinde 6-Merkaptopürin 25 mg/m²/gün'den sekiz hafta günlük, Methotreksat 2-5 gr/m²/gün'den iki doz, Leukovorin 30 mg/m²'den iki gün kullanılması planlanır. Konsolidasyon tedavisinden 14 gün sonra standart reindüksiyon (protokol 2) tedavisi planlanır.

Protokol 2 faz 1 tedavisinde Dexametazon 10 mg/m²/gün'den 30 gün, Vinkristin 1,5 mg/m²/doz'dan dört gün, Adriamisin (Doksorubisin) 30 mg/m²/gün'den dört gün, L-asparaginaz 10 bin ünite/m²/gün'den dört gün kullanılması planlanır.

Protokol 2 faz 2 tedavisinde 6-Tioguanin 60 mg/m²/gün'den 14 gün, Siklofosfamid 1000 mg/m²/doz'dan tek gün, Üromiteksan (mesna) 400 mg/m²/doz'dan üç doz, Sitarabin (ARA-C) 75 mg/m²/gün'den sekiz gün ve yaşa uygun intratekal metotreksat planlanır.

Protokol 2 faz 2 tedavisinden 14 gün sonra hastaya oral idame tedavisi başlanır. İdame tedavisinde 6-Merkaptopürin 50 mg/ m²/gün'den ve Methotreksat 20 mg/ m²/hafta'dan tüm tedavi iki yıla tamamlanacak şekilde verilmesi planlanır.

İdame tedavisinde yapılacak olan intratekal methotreksat sayısı standart Protokol M (2gr/m²/gün methotreksat) alan hastalarda yaşa uygun dört dozda verilirken, HD Protokol M (5gr/m²/gün methotreksat) tedavisi alan hastalarda yaşa göre uygun altı dozda yapılması planlanır (84).

Vinkristin önemli yan etkileri arasında nöromotor ve periferik duysal anormaliler sayılabilmektedir. Vinkristinin miyelosupresyon etkisi bulunmamaktadır.

L-asparaginaz, glutamin ve aspartik asitin asparajin sentaz tarafından L-asparagin oluşumunu inhibe ederek protein sentezini engeller. L-asparajin protein sentezinde kullanılan esansiyel aminoasit olduğundan atipik hücrelerde protein sentezi azaltarak çoğalmasını inhibe eder. Ayrıca bu ilaç antikoagülanları (protein C-protein S-Antitrombin 3), albümini, insülini, pıhtılaşma faktörlerini de inhibe eder.

Antrasiklin grubu antibiyotiklerden Doksorubisin ve Daunorubisin etkilerini helikaz enzimi, topoizomeraz 2'nin inhibisyonu, serbest radikal oluşumu ve DNA da interkalasyonları gerçekleştirir (85). Antrasiklin grubu antibiyoterapotik ilaçların toksisitesi ilacın süresine ve konsantrasyon miktarına bağlıdır. Beklenen yan etkileri arasında bulantı, kusma, aritmi, nötropeni tablosu sayılabilmektedir. Toplam ilaç dozu 550 mg/m²'nin üzerine çıktığında kardiyolojik yan etkilerinden kardiyomiyopati, yetmezlik ve ölüm görülebilmektedir (86,87). Bu etkilerini serbest oksijen radikallerinin miyositer hücrelere olan zararları üzerinden yapmaktadırlar. Serbest oksijen radikalleri miyosit hücrelerinde harabiyet sağlayarak fibrozis ve nekroza neden olurlar. Fibrozis ve nekrozun sonucunda özellikle sol kalp duvarında fonksiyon kaybı oluşturarak progresif kardiyomyopatiye neden olmaktadır. Antrasiklin aynı anda kardiyak aritmilere de

neden olabilmektedir. Bu yan etkilerinin oluşmasında hastanın önceden kardiyak rahatsızlığı veya ışın tedavisi alması riskleri arttırmaktadır (88,89).

İdame tedavisinde düşük doz methotreksat ve merkaptopürin kullanılmaktadır. MSS relapslarına karşı koruyucu olarak intratekal methotreksat yapılır. MSS tutulumu olan ve tedavisinde intratekal tedavi uygulanmayan hastaların %80'ine yakın oranında lösemiye sekonder menenjitin tekrarladığı izlenmiştir. İntratekal Metotreksat yaşa göre kullanım dozları Tablo 6'da gösterilmiştir (88).

Tablo 6. İntratekal Metotreksat yaşa bağlı dozlar (88).

Yaş (yıl)	< 1 yaş	1 ≤ yaş < 2	2 ≤ yaş < 3	3 ≥ yaş
Doz (mg)	6	8	10	12

2.3.8. Lösemi Tedavisinin Geç Komplikasyonları

Teknolojik gelişmelerin tıp alanına da yansımalarından dolayı son 50 yılda çocukluk çağı lösemi hastalarında ciddi bir sağ kalım oranı tespit edilmiştir. Günümüzde %85'lere yakın sağ kalım oranı olan ALL'nin tedavisinde kullanılan antilösemik ajanların uzun vadeli birçok yan etkisi de mevcuttur. Bunlardan önemli olan yan etki sıralamasında kardiyolojik, hematopoetik, büyüme gelişmede azalma, endokrin yan etkiler, nörobilişsel bozukluklar, psikolojik yan etkiler, kemik üzerine olan yan etkiler ve ikincil malignansiler sayılabilmektedir.

Endokrinolojik yan etkiler arasında en sık görüleni Büyüme hormon (GH) eksikliği olarak gösterilebilir (90). Hipotalamik-hipofiz ekseninde (HHE) radyoterapiye maruziyet sonrası nöroendokrinolojik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu yan etkiler doza bağlıdır. GH eksikliği ve erken cinsel gelişim özellikler 18 Gy HPA ışınlanması olan bireylerde; Gonadotropin, tiroid stimüle hormon ve adrenokortikotropin eksikliği ise 40 Gy HPA ışınlanması alan hastalarda görülebilmektedir (90).

Nörolojik yan etkilerden sorumlu tutulan antineoplastik ilaçlardan biri L-asparajinaz olup, özellikle koagülasyon parametrelerinde bozukluk oluşturarak serebrovasküler olaylara neden olmaktadır. Serebral tromboz ve kanama nörolojik yan etkilerin ortaya çıkmasına zemin hazırlar (91). Diğer bir nöropatik antineoplastik ilaç vinkristin yan etkilerini klinikte periferik nöropati şeklinde gösterir. Vinkristin kullanımına sekonder kimi hastada kaba ve ince motor fonksiyon bozuklukları tespit edilebilmektedir. ALL

tedavisi alan hastalarda nörolojik yan etkileri en çok arttıran faktörün nüks olduğu görülmüştür (92).

Yüksek dozda radyoterapi alan hastalarda beynin motor ve duysal alanlarında bozukluklar olduğu ve subaraknoid mesafenin arttığı izlenmiştir (93).

ALL tedavi sonrası osteonekroz insidansı %0,9 ile %17,6 arasında olabilmektedir (94). Osteonekroz en sık tedavi bitimi sonrası ilk iki yıl içinde görülmektedir (94,95). Kemik metabolizması üzerine etkili olan antineoplastik ilaçlar arasında methotreksat, merpürin, glikokortikoidler sayılabilir. İlaçların yan etkileriyle birlikte iştahta azalmaya bağlı olarak kalsiyum alımında yetersizlik, kötü beslenme, radyoterapi ve obezite de kemik mineral yoğunluğunda düşüşe neden olmaktadır (96,97).

2.4. Kemik Metabolizması

Vücudumuzda bulunan kalsiyumun (Ca) ana deposu kemikler olup kemiğin hidroksiapatit kristallerinde %99'u, geri kalan küçük bir kısmı da hücre içinde ve plazmada bulunmaktadır. Plazmadaki kalsiyumun yarısı albümine bağlı iken kalan yarısı serbest veya fosfat, sitrat gibi anyonlara bağlı halde bulunmaktadır. Normal kan kalsiyum düzeyi 8,6-10,2 mg/dl arasındadır. Kan kalsiyumunu düzenleyici sistemlerde rol oynayan kemik, barsaklar ve böbrekler Paratiroid hormon (PTH) ve 1-25 dihidroksi vitamin D hormonlarının etkisi altındadırlar. PTH salınımını arttıran temel unsur kan Ca düzeyindeki düşüklüktür. PTH kemikten kana Ca akışını ve böbreklerden Ca tutulumunu artırarak direkt etki gösterir. Aynı zamanda böbreklerden 1,25 dihidroksi vitamin D yapımını artırarak barsaklardan Ca emiliminin de artışına indirekt yoldan neden olur. Kemik ve böbrekte Ca ve fosfor (P) birlikte taşınırken böbrekte ise birbirine zıt hareket ederler. Böbreklerden Ca emilimini arttıran PTH ve Paratiroid hormon benzeri peptid (PTHrP)'nin tersine glukokortikoidler ve mineralokortikoidler Ca emilimini azaltmaktadır (98).

Hidroksiapatit kristallerinde kemik metabolizmasında önemli olan diğer bir mineral de fosfattır. Fosfatın %85'i kemikte depo halde bulunurken geri kalan kısmı kalsiyum gibi hücre içinde, hücreler arası sıvıda ve serumda iyonize şekilde dolaşır. Kan fosfat düzeyi 3-6 mg/dl düzeyindedir. Fosfatın primer düzenleyicisi böbreklerdir. Böbreklerden fosfat emilimi belirli bir seviyenin üzerine çıkınca kemiklerden FGF23 salınımı olur ki FGF23

de 1 alfa hidroksilaz enzim etikisini baskı altına alır. Bu baskı ile birlikte fosfatın böbrekten atılımı artar (99).

Kemik mineralizasyonunda PTH'nun salınımı ve etki edebilmesi için magnezyuma (Mg) ihtiyaç duyulmaktadır. Kemik vücut total magnezyumunun 2/3'ünü depolarken 1/3'ü hücre içinde ve kanda bulunur. Kanda 1,2 mg/dl-2,5 mg/dl arasında magnezyum bulunurken serbest halde %55, proteine bağlı halde %35 oranında bulunur. Magnezyum eksikliğinde hipokalsemi beklenen bir bulgu olup barsaklardan kalsitriolden bağımsız beslenme kaynaklı yetersizlikler görülebilmektedir (96).

Adını salgılandığı yerden alan Paratiroid hormon net etkisini kan Ca düzeyini arttırarak gösterir. PTH kemikte osteoklast aktivasyonu sağlarken böbrekte Ca ile birlikte sodyum(Na), bikarbonat (HCO_3) reabsorbsiyonunu arttırır, fosfor emilimini azaltır. Aynı zamanda böbrekten 1,25 dihidroksi vitamin D üretimini arttırarak barsaklarda kalsitriol aracılı Ca ve P emiliminin artmasını sağlar (96).

Vitamin D metabolizmasında insan vücudu kaynak olarak iki farklı yol kullanmaktadır. Eksojen yolla bitkisel kaynaklı (vitamin D₂) ve hayvansal kaynaklı (vitamin D₃) alabilmekte iken endojen yoldan ise deride UV ışınların etkisi ile 7-dehidrokolesterolden elde edilmektedir ki bu yol D vitaminin ana kaynağıdır. Eksojen alınan vitamin D₂ ve vitamin D₃ proteinlere bağlı olarak karaciğere taşınarak 25-Hidroksi vitamin D'ye (25-OH Vitamin D) dönüştürülürler. 25-OH Vitamin D dolaşıma verildikten sonra böbreğe gelerek hidroksilasyona uğrar ve 1,25 dihidroksi vitamin oluşur. 1,25 dihidroksi vitamin D en aktif vitamin D metabolitidir (99,100).

Tiroid bezinin parafoliküler hücrelerinden yapılan kalsitonin kan Ca düzeyinin yükselmesine cevap olarak kana salınır. Net etkisi kan Ca düzeyini düşürmek olup bunu osteoklastları baskılayarak, Ca ve fosforun kemikte birikmesini sağlayarak gösterir (96).

2.4.1. Kemik Yapım ve Yıkım Belirteçleri

İnsan vücudunu ayakta tutan, birçok kasın bağlanma yeri olan iskelet sistemi bu görevlerinin yanında mineraller için depo görevi de görmektedir. Kemik yapısı kemik hücreleri ve extrasellüler kısımdan oluşmaktadır. Kemiğin büyük çoğunluğunu oluşturan ekstrasellüler kısım bazı mineraller ve organik matriksten oluşmaktadır.

Kemik yapım hücreleri olarak da bilinen osteoblastlar matriksteki proteinlerin sentezlenmesi ve mineralize edilmesi görevlerini üstlenirler. İnsan vücudunda iki tür kemik bulunmaktadır. Bunlardan ilki olan ve daha çok vertebralarda, kalkaneus'ta, distal radius'ta ve femur boynunun bir kısmında bulunan trabeküler (süngerimsi) kemiklerdir. Diğer bir kemik çeşiti ise insan vücudunun %85'lik kısmını oluşturan ve daha çok uzun kemikleri oluşturan kortikal kemiklerdir (101–103).

Kemik metabolizması osteoblastlar ile osteoklast hücreleri arasındaki dengeye bağlıdır. Bu yapım ve de yıkımı gösteren bazı parametreler mevcuttur. Bunlardan yapım markerleri olarak kullanılanlar: Osteokalsin, Alkalen fosfataz (ALP) ve prokollojen tip 1 peptid.

Kemik yıkımını gösteren belirteçler ise: Hidroksiprolin, Pridinolin, Deoksipridinolin, Tartarat rezistans asit fosfataz (TRAP), Hidroksilizin glikozit, Tip 1 kollojen C-terminal ve N-terminal telopeptid sayılabilir.

Osteokalsin kemikte osteoblastlar ve odontoblast hücreleri tarafından sentezlenirler ve kemik oluşumunun gösterilmesinde kullanılan en hassas belirteçtir. Kemik turnoverinin yüksek olduğu durumlarda (hiperparatroidi gibi) kan osteokalsin seviyesi artarken düşük olduğu durumlarda (hipotiroidi gibi) kan osteokalsin seviyesi azalır. Ayrıca sirkadiyen bir ritme de sahip olduğundan sabah erken saatlerde bakılan değerlerinde yükseklik tespit edilebilir (100,104,105).

Alkalen fosfataz (ALP) osteoblastlar haricinde karaciğer, plasenta, böbrek ve barsaklarda da bulunur. Burada ALP'nin izoenzimleri bulunduğundan bu organ yaralanmalarında kan ALP seviyesi artabilmektedir. Osteoblast kaynaklı ALP ergenliğe kadar artış eğiliminde iken geç ergenlikle birlikte kan seviyelerinde azalma izlenir. Kemik demineralizasyon durumlarında seviyesi yükselir (100,106,107).

Kemik matriksinin %90 yapısal proteinini oluşturan kollajen oluşumu esnasında amino (N-terminal) ve karboksi (C-terminal) ucun Tip 1 kollajenden ayrılması ile meydana gelir ve kemik yapımında seviyesi artar (108,109).

Hidroksiprolin (HPro) kollajen sentezinde prolinin hidroksilasyonu sonucu oluşur. Üriner hidroksiprolin kollajen yıkımının göstergesi olup kemik yıkımını yansıtmaktadır. HPro kollajen yapımının arttığı ergenlik ve hızlı büyüme evrelerinde üriner seviyelerinde artış olmaktadır. Bunun nedeni kemik yapımında ayrılan prokollajen peptidlerin yıkımıdır (100,110).

Piridolin (Pyr) ve Deoksipiridinolin (DPyr) posttranslasyonel kollajen yeniden düzenlenmesi esnasında hidroksilizin ve lizinden ortaya çıkarlar (107).

Tartarat dirençli asit fosfataz (TRAP) kemiğe özgü olmayıp kemik rezorpsiyonunu gösterir (111,112).

Kollajenin posttranslasyon modifikasyonlarından biri olan Lizin hidroksilasyonunda ortaya çıkan Hidroksilizin glikozitlerinin seviyesi büyümenin hızlı olduğu dönemde ve üriner rezorpsiyonu kemik yıkımında oldukça özgü bilgiler vermektedir. Kemik kollajenine özgü diğer bir marker da Galaktozil hidroksilizin'dir (107,112).

Kollajen tip 1 telopeptid yaparken N-terminal ucu ile C-terminal ucu arasında çapraz köprüler yapmaktadır. Telopeptidlerin gösterilmesi kemik rezorpsiyonu hakkında bilgi vermektedir (103,104,109).

Osteoklastlar monosit ve makrofaj kökenli hücrelerdir. Osteoklast hücrelerden salınan bazı proteazlar kemikte rezorbsiyona neden olur. Kemik iliğinin stromal hücrelerinden salınan Makrofaj-Koloni Stimülan Faktör (M-CSF) ve Tümör Nekroz Faktör (TNF) osteoklast öncülleri üzerinde bulunan RANK-RANK ligand (RANKL) reseptörlerini uyarak hücrelerin osteoklastlara dönüşmesini ve kemik rezorbsiyonuna neden olurlar (42). Osteoprotegerin (OPG) ise nükleer kappa B ligand (RANKL) için psödo reseptör görevi görerek kemik yıkımını engellemektedir (110,111).

Osteoblastlar mezenkimal hücre kökenli olup kemik oluşumunda görev alan hücrelerdir. Kemik Morfogenetik protein (BMP) osteoblast oluşumunda önemli bir role sahiptir. BMP haricinde Fibroblast Büyüme faktörü (FGF), Platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), İnsülin benzeri büyüme faktörü 1-II (IGF 1-II) de prekürsör hücrelerin osteblastlara farklılaşmasını sağlar (113).

Kemik kütlesi belirteci olarak kullanılan OPG/RANKL oranı birçok etkene bağlı olarak değişebilmektedir. Bu oranı azaltan ve arttıran faktörler aşağıda Tablo 7'de verilmiştir (111-115).

Tablo 7. OPG/RANKL Oranını Değiştiren Faktörler (111–115).

OPG/RANKL oranını azaltanlar	OPG/RANKL oranını arttıranlar
Glukokortikoidler PTH Fibroblast growth faktör 2 IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-11, IL-17-TNF α Prostaglandin E ₂ , 1,25-Dihidroksi vitamin D ₃	Östrojen TGF- β Kemik gerilme kuvveti

Osteoporozun patofizyolojisinde birkaç faktörün etki ettiği gösterilmiştir. Osteoporozda ana kusur zayıflamış kemik gücü ve kırılabilirliğin artması şeklindedir. Kemik trabeküllerin mikro mimarisindeki kusurlar, kemik dokusunun kusurlu içsel malzeme özellikleri, normalden kaynaklanan mikro hasarın kusurlu onarımı, günlük aktiviteler ve kemiğin aşırı yeniden şekillenmesidir. (119).

Çocukluk çağında kemik kitlesinde hızlı bir artış izlenmektedir. Yaklaşık 30 yaşına kadar olan anabolik dönemden sonra yavaş yavaş katabolik süreçler baskın hale gelmektedir. Yapım sürecinin aktif olduğu yaşlarda beslenme bozuklukları, sedatif yaşam, kronik hastalıklar bu süreçte kemik yapımında yetersizlikle kendi gösterip daha erken yaşlarda osteoporoz görülmesine neden olabilmektedir. Büyüyen kemik yapıları lösemik hücre proliferasyonunda anlamlı bir yer kabul edilir. Kemik dokusunun lösemik hücreler ile infiltrasyonu sonucu kemik yıkımında artış ve buna sekonder düzensiz kemik onarımları izlenebilmektedir (120).

Kemiğin kanlanması oldukça fazla olup diyafizer bölgeden giren sonrasında sinüzoidal bölgeye oradan da kortekse dallanan arterler sayesinde olmaktadır. Epifiz ve metafizer vaskülarizasyonu perikoryumdaki diafiz ve epifiz damarlarının oluşturduğu anastomozlarla sağlanır. Bu vaskülarizasyon çeşitli faktörlere göre artıp azalabilmektedir (121).

Glukokortikoidlerin osteosit hücreleri üzerine olan olumsuz etkileri arasında apoptozis artışı, osteonekroz, lipid birikimi ve osteoblastların farklılaşmasını baskılaması sayılabilir (122–124). Glukokortikoidlerin haricinde ALL tedavisinde kullanılan metotreksat, L-asparaginase ve alkileyici ajanların da kemik toksisitesi mevcuttur.

Osteonekroz herhangi bir veya birden fazla eklemi etkileyebilir, ancak en sık kalça ve diz etkilenir ve uzun süreli sakatlığa neden olur (125). Bilinenin aksine yeni çalışmalar osteopenili ALL hastalarının çoğunda tanı anında atlanan ve tedavi sırasında kemik yoğunluğunda hızlı bir düşüşün olduğunu göstermiştir (126,127).

Swiatkiewicz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lösemi hastalarının tanı anında %30'unda anormal kemik mineral dansitesinin (KMD) olduğu ve yoğun tedavi sonrasında bu oranın %70 gibi ciddi bir orana yükseldiği gösterilmiştir (128).

Tedaviye sekonder gelişen osteopeni etyolojisinde osteoblastların direk etkilenmesinin yanında vitamin D eksikliği, sedanter yaşam ve vücut kitle indexi yüksekliği gibi birçok etken rol almaktadır (94,129–133).

2.5. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

Kemiklerde kırık riskinin en önemli göstergesi kemik kütlesidir. Kadın cinsiyette erkeklere göre kırık riskleri daha fazladır. Bunun etyolojisinde kemik kütlesinin daha az olması ve kemik yıkımının daha hızlı olmasıdır (134). Çocuklarda kemik mineral yoğunluğu yaşa bağlı olarak artmaktadır ve doruk noktasına 18-35'li yaşlarda ulaşılır. Kemik kütlesi üzerinde etkili olan faktörler arasında çevresel faktörler, beslenme, hormonal nedenler (östrojen eksikliği vb), aile öyküsü, vitamin D eksikliği-reseptör gen polimorfizmi, Tip 1 kollajen gen bozuklukları sayılabilir. Aşağıda Tablo 8'de Dünya Sağlık Örgütü'nün kabul ettiği osteoporoz tanı kategorileri gösterilmiştir (134).

Tablo 8. WHO Osteoporoz tanı kategorileri (135).

Sınıflandırma	Kemik mineral yoğunluğu (KMY) Standart Deviasyon (SD)	Yorum
Normal	-1 D < 0	Standart derivasyonu -1 den fazla sapma göstermeyen KMY değeri
Osteopeni	-2,5 < SD < -1	Standart derivasyonu 1- ile -2.5 arasında bulunan KMY değeri
Osteoporoz	SD < -2,5	Standart derivasyonu -2,5 den küçük KMY değeri
Ağır osteopor	SD < -2,5 ve OP kırık	Standart derivasyonu -2,5 den küçük KMY değeri ile birlikte en az 1 kemikte osteoporoz kaynaklı kırık varlığı

Kemik dayanıklılık düzeyini gösteren iki parametre vardır. Bunlardan ilki birim alandaki kemik mineral yoğunluğu (Bone Mineral Content, BMD, g/cm²) değeri birim kemik uzunluğundaki mineral içeriğidir (Bone Mineral Content, BMC, g/cm).

Osteoporozda kullanılabilen görüntüleme yöntemleri arasında standart radyografi, kemik sintigrafisi, Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) dir. (136).

Standart radyografi ulaşımının rahat olması ve maliyet açısından uygun görülebilmesine rağmen %30-50 arasında kemik kaybı olmayan kemiklerde osteoporoz bulgularını gösterme başarısı zayıftır. Ağır veya osteoporoz kırık ve takiplerinde klinikte aktif olarak kullanılmaktadır. En sık pelvis AP, Torakal ve Lumbosakral AP ve lateral grafileri kullanılmaktadır.

Kemik sintigrafisi, Tc99m kullanılarak kemikte tutulan radyoizotopların hesaplanıp erken kırık tespiti ve ayırıcı tanısında kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Kırık durumunda radyoizotop tutulumu kemikte artmaktadır. Ağır osteoporoz durumlarında ise tutulum azalmaktadır. Kırık haricinde metastaz tutulumlarını, avasküler nekrozu, kemik protezleri, osteoporoz değerlendirilmesi ve greftlerin değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir (137–139).

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü osteoporozun erken tanısında ve kemik kırıklarının risk değerlendirilmesinde direkt görüntülemeye göre avantaj sağlayan noninvaziv görüntüleme yöntemidir. Osteopenisi olan hastalarda tedaviye cevap değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Anatomi olarak farklı bölgelerden görüntüleme yapılabilmesine rağmen en iyi sonuçlar spiral QTC ile değerlendirilmiştir. Omurganın QTC ile ölçümleri ile DEXA arasında yakın benzerlik olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (139–141).

Anatomik bölgelere göre olumlu sonuçlar veren teknikler:

- . Radius dual enerji x-ray absorpsiyometri (DXA)
- . Kalça dual enerji x-ray absorpsiyometri (DXA)
- . El için radyografik absorpsiyometri (RA)
- . Omurga kantitatif tomografi (QCT)

Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri (DXA, DEXA) iskelet sisteminin kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde kullanılan, çift enerjili x ışını kullanan bir görüntüleme yöntemidir. DEXA ile istenilen bir kemiğin BMD ve BMC'si ölçülerek KMY takibi sağlanır. Bu ölçümler için en sık lomber ve proksimal femur kullanılır (142,143).

DEXA, KMY değerlendirilmesinde yüksek spesifikiteye sahiptir. Her cihazın kendine özgü referans aralıkları mevcuttur. Her ırkın cinsiyet, yaş, beslenme alışkanlıkları, coğrafik dağılımları dikkate alınarak KMY referans değerleri oluşturulmalıdır.

DEXA ile ulaşılan sonuçlar T ve Z skorları hesaplanarak yorumlanır. T skoru hasta kemik mineral yoğunluğunu toplumdaki genç erişkin KMY değeri ile karşılaştırırken Z skoru hastanın KMY değerini kendi yaş grubundaki sağlıklı bireylere göre karşılaştırır. Fraktür risk değerlendirmesinde T skoru dikkate alınır. T skorundaki her bir birimlik azalma fraktür riskini 2-3 kat arttırmaktadır (144–146).

T skoru (SD)= Olgunun BMD değeri- Genç erişkin yaş grubun ortalama BMD değeri /

Genç erişkin yaş grubun ortalama BMD değerine ait SD

T skoru (%) = Olgunun BMD değeri / Genç erişkin yaş grubun ortalama BMD değeri x100

Z skoru (SD) = Olgunun BMD değeri-aynı yaştan ortalama BMD değeri /

Aynı yaştan ortalama BMD değerine ait SDS değeri

$Z \text{ skoru (\%)} = \text{Olgunun BMD değeri} / \text{Aynı yaşın ortalama BMD değeri} \times 100$

DEXA’da T skoru çocukluk yaş grubunda kullanılabilecek bir parametre olmadığından 20 yaş altındaki erkek ve kadın değerlendirmeleri yapılırken Z skoru dikkate alınır. Bakılan Z skoruna göre -1 den büyük değerler normal olarak kabul edilmekte, $-2,5 < Z \text{ skoru} < -1$ aralığında olan hastalarda kemik mineral yoğunluğunda azalma olduğu yani osteopenik olduğu kabul edilmekte, Z skoru -2,5’in altında olanlarda ise osteoporoz’dan bahsedilebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza dahil edilen hastalar, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi biriminde, 1 Ocak 2010 - 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Akut Lenfoblastik Lösemi tanısı almış ve bir yıldır tedavisi bitmiş 18 yaşın altındaki hastalardan seçilmiştir. Takibi devam eden ve bilgilerine hastane bilgi sistemi üzerinden ulaşılabilen 50 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların 18 yaşın üzerinde olması ve aktif tedavi süreçlerinin devam etmesi çalışmamızda dışlama kriteri olarak alınmıştır.

Hasta verilerine Dicle Üniversitesi Hastaneleri proBel HBYS hasta bilgi yönetim sistemi üzerinden ulaşılarak veri tabanı tarandı ve hastaların poliklinik ve klinik kayıtlarına ulaşılarak retrospektif inceleme yapıldı.

Hastaların takvim yaşı, tanı alma yaşları, geliş şikayetleri, tanı anındaki tam kan sayımları, lösemi tiplendirilmesi, tedavi sonrası kalsiyum, magnezyum, fosfor, PTH, vitamin D, ALP ve tedavi sonrası DEXA görüntülemesi, Beden Kitle İndeksi değerlendirildi.

Vitamin D normal değeri 30 µg/L üstü kabul edildi. 30 µg/L altındaki değerler Vit. D eksikliği olarak değerlendirildi.

Kemik mineral yoğunluğu:

$-1 < SD < 0$ olan hastalar normal kabul edilirken

$-2,5 < SD < -1$ Osteopeni

$SD < -2,5$ değerleri osteoporoz olarak kabul edilmiştir.

Beden Kitle İndeksi normal referans aralığı $18,5 \text{ (kg/m}^2\text{)} < \text{BKİ} < 24,9 \text{ (kg/m}^2\text{)}$ olarak kabul edildi. $18,5 \text{ (kg/m}^2\text{)}$ altındaki değerler zayıf, $24,9 \text{ (kg/m}^2\text{)}$ üstündeki değerler kilolu olarak kabul edilmiştir.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya alınan olgulardan elde edilen veriler değerlendirilirken istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows v20.0.0 programı kullanıldı. Ölçüsel değişkenler ortalama, $\pm$ standart sapma (SD), kategorik değerler sayı ve yüzde ile sunuldu. Kategorik verilerin analizinde ki kare testi, veriler arasında korelasyon analizinde Spearman(normal dağılıma uymayan veriler için) veya Pearson (normal dağılıma uyan veriler için) korelasyon testleri yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro wilk testi ile analiz edildi. Normal dağılıma uymayan bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, normal dağılıma uyan iki bağımsız grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında t testi kullanıldı. Tüm testlerde $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

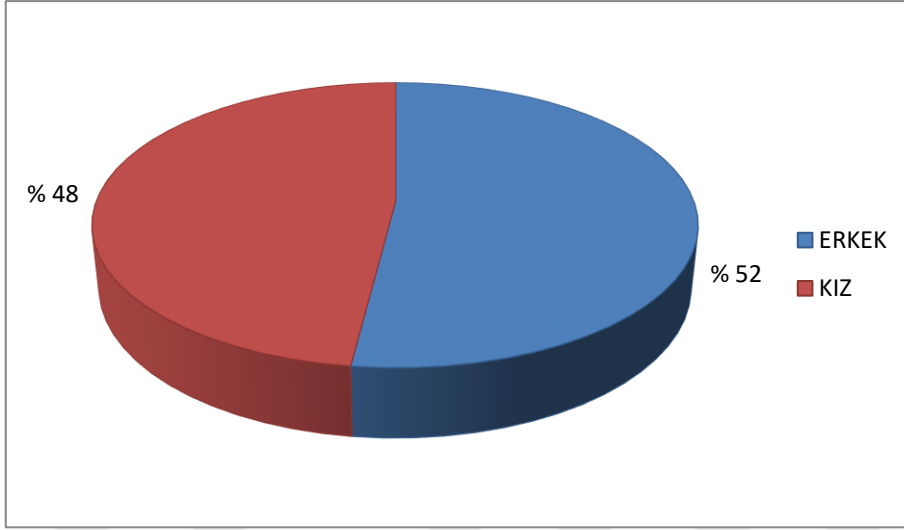
3.2. Etik Kurul

Bu tez çalışması, Dicle Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu Başkanlığı'nın 21.01.2022 tarihli 50 sayılı etik kurulu onayı ile gerçekleştirildi (Ek-1).

4. BULGULAR

Çalışmamızda, 50 ALL tanılı hasta olup, bunların %52'si erkek ($n= 26$), %48'i kız ($n=24$) hastaydı. Hastalarımızın ortalama tanı alma yaşları $70,94 \pm 38,84$ ay arasında olup tanı alma yaşının cinsiyetlere göre dağılımı değerlendirildiğinde; erkek hastalarda 66,96 ay, kız hastalarda 75,25 ay saptandı. En küçük tanı alan hastamız 11 aylık iken en büyük hastamız ise 164 aylık kız çocuğu idi. Tanı alma yaşları incelendiğinde; hastaların %80'i 2-10 yaş arasındaydı ve en sık %22,5 oranı ile ($n=9$) 2-3 yaş aralığında tanı aldıkları görüldü. ALL tanısı alan hastalarımızın cinsiyete göre tanı alma yaşları değerlendirildiğinde anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,457$). Şekil 5'de hastaların cinsiyete göre dağılımı gösterilmiştir.

Şekil 5. Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı



Hastalık tiplendirmesi bakımından incelendiğinde; kız cinsiyetinde %87,5 (n=21) B-ALL,%12,5 (n=3) oranı ile T-ALL tanısı aldıkları görüldü. Erkek cinsiyette ise %73,07 (=19) B-ALL, %26,93 (n=7) T-ALL tanısı mevcuttu. Her iki cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde %80 B hücreli ALL, %20 T hücreli ALL tanısı aldıkları saptandı. Cinsiyete göre ALL tiplendirmesi değerlendirildiğinde farklılık bulunmamıştır (p=0,294). Tablo 9’da cinsiyete göre ALL tiplendirmesi gösterilmiştir.

Tablo 9. Cinsiyete göre ALL tiplendirmesi

ALL Hücre tipi	Kız	Erkek	Toplam
B Hücreli	21	19	40
T Hücreli	3	7	10
Toplam	24	26	50

Çalışmaya dahil edilen hastalarımız; tanı anı laboratuvar parametreleri, 8.gün bakılan periferik yaymadaki blast yüzdeleri,15.gün ve 33.gün kemik iliği blast oranına göre düşük, orta ve yüksek risk grubu olarak sınıflandırıldı. En fazla hasta yoğunluğu %58 (n=29) hasta oranı ile MRG grubunda saptandı. Hastaların risk grubuna göre z skoru karşılaştırıldığında SRG-MRG ve HRG arasında DEXA Z skorlarında anlamlı bir değişiklik saptanmadı (p=,239). Tablo 10’da hastaların risk sınıflandırılması gösterildi.

Tablo 10. Hastaların risk kategorilerine göre sınıflandırılması

		SRG	MRG	HRG	P
Cinsiyet	Kız (n)	6	17	1	0,180
	Erkek(n)	9	12	5	
	Toplam	15	29	6	
Osteopeni	Var (n)	10	11	3	0,073
	Yok (n)	5	18	3	
	Toplam (n)	15	29	6	
Osteoartrali	Var (n)	2	7	1	0,390
	Yok (n)	13	22	5	
DEXA Z skoru ortalaması		-1,02±1,25	-,69± 92	- 1,33±,93	0,239

1-SRG: Standart risk grubu, 2-MRG: Orta risk grubu, 3-HRG: Yüksek risk grubu

Çalışmaya dahil edilen ALL hastalarının hastanemize başvuru şikayetleri arasında halsizlik %28 (n=14) ilk sırada yer alırken ikinci sırada %20 (n=20) oranı ile artralji şikayeti takip etmekteydi. Hastalarımızın %18'i ateş ve karın ağrısı şikayeti ile başvurmuştu. Tablo 11'de hastaların hastaneye başvuru şikayetleri gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı

Şikayet	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Halsizlik	14	28
Osteoartrali-myalji	10	20
Ateş	9	18
Epigastrik yakınmalar	9	18
Lenfadenopati	7	14
Peteşi-ekimoz-epistaksis	7	14
Solukluk	6	12

Kilo kaybı	3	6
Gece terlemesi	3	6
Diğer*	7	14

Hastaneye, eklem ağrısı, yürüme güçlüğü şikayeti ile başvuran %20 (n=10) hasta ile diğer şikayetlerle başvuran hastalar arasında karşılaştırma yapıldı. Osteoartrali şikayeti ile başvuran hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında %90 (n=9) kız, %10 (n=1) erkek cinsiyette oldukları görüldü, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0,004$). Tablo 12’de hastaneye osteoartrali şikayeti ile başvuran hastaların cinsiyete göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 12. Osteoartrali Şikayeti ile Gelen Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Osteoartrali	Erkek	Kız	Toplam	p
Var	1	9	10	0.004
Yok	25	15	40	
Toplam	26	24	50	

Osteoartrali şikayeti ile başvuran hastalar ile diğer şikayetlerle başvuran hastalar arasında biyokimyasal parametrelerden Ca, Fosfor, Mg, PTH, ALP, BKİ ve tedavi sonrası bakılan DEXA Z skorları karşılaştırıldı. Tanı anında osteoartrali şikâyeti olan hastalar ile osteoartrali şikâyeti olmayan hastaların tedavi sonrası bakılan PTH değerlerinde anlamlı fark tespit edildi. Osteoartrali şikâyeti olmayan hastaların PTH değerleri ortalama $53,09 \pm 21,55$ iken osteoartrali şikâyeti olanlarda ise $84,09 \pm 34,48$ tespit edildi ($p=,020$).

Tanı anında Osteoartrali şikâyeti olan hastalar ile Osteoartrali şikâyeti olmayan hastaların tedavi sonrası bakılan kalsiyum değerlerinde anlamlı farklılık tespit edildi. Osteoartrali şikâyeti olmayan hastaların Ca değerleri ortalama $9,32 \pm 0,51$ iken Osteoartrali şikâyeti olanlarda ise $9,01 \pm 0,34$ tespit edildi ($p=,036$). Tablo 13’te osteoartrali şikayeti ile hastaneye başvuran hastalar ile osteoartrali şikayeti olmayan hastalar arasındaki karşılaştırma gösterilmiştir.

Tablo 13. Osteoartralji şikayeti olan hastaların diğer hastalar ile karşılaştırılması

	REFERANS ARALIĞI	NORMAL (n=40) Mean±SD*	OSTEARTRALJİ (n=10) Mean±SD*	P
Yaş (ay)		65,82±37,74	91,40±38,23	,079
Tedavi süresi (ay)		25,95±2,46	25,90±3,28	,965
DEXA Z skoru	-1< Z skoru	-,83±1,21	-1,02±0,65	,497
PTH tedavi sonu	4-72 pg/ml	53,09±21,55	84,09±34,48	,020
ALP tanı anı	104-345 U/L	135,32±69,80	111,80±33,50	,134
ALP tedavi sonu		244,24±110,44	201,75±75,73	,167
Mg tanı anı	1,8-2,6 mg/dL	2,02±0,17	1,98±0,19	,536
Mg tedavi sonu		1,97±0,19	2,09±0,16	,083
Ca tanı anı	8 8-10,4 mg/dL	9,31±0,68	9,13±0,47	,339
Ca tedavi sonu		9,32±0,51	9,01±0,34	,036
Fosfor tanı anı	2,5-4,5 mg/dL	5,07±0,72	4,83±0,89	,439
Fosfor tedavi sonu		4,38±0,63	4,10±0,53	,178
Vit.D tedavi sonu	10-60 ug/L 20-120 ug/L (Kış-yaz mevsimi)	20,10±12,92	14,15±8,38	,090
BKİ tedavi sonu	18,5-24,9 kg/m ²	18,89±3,70	20,39±3,17	,217
WBC tanı anı	3,7-10,1 10 ³ / uL	14,17±16,41	7,87±8,57	,104
Hb tanı anı	11-14,2 g/dL	7,70±2,20	8,36±1,33	,260
Plt tanı anı	150-450 10 ³ / uL	95,09±89,70	86,68±81,29	,778
Neu Tanı anı	1,5-6,9 10 ³ / uL	1,92±2,73	1,60±1,73	,656
Lym Tanı anı	1,5-3,0 10 ³ / uL	10,49±13,74	5,38±6,97	,110

*SD: Standart sapma, 1-PTH:Paratroid hormon, 2-ALP:Alkalen fosfat , 3-Mg:Magnezyum,

4-Ca:Kalsiyum, 5-BKİ:Beden kitle indeksi, 6-WBC:Tam kan, 7-Hb:Hemoglobin, 8-Plt:Trombosit,

9-Neu:Nötrofil, 10-Lym:Lenfosit.

Osteoartralji şikayeti ile hastaneye başvuran hastalar ile ilk tanı anında hipokalsemisi olan hastalar arasında karşılaştırma yapıldığında, osteoartraljisi olan 10 hastanın sadece 3'ünde hipokalsemi saptandı. Başvuru esnasında hipokalsemisi olan fakat artralji şikayeti olmayan 9 hasta tespit edildi. Bu değerlendirme ile artralji şikayeti olan ve hipokalsemisi olan hastalar ile diğer hastalar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,686$). (Tablo-14)

Tablo 14. Osteoartraljisi olan hastalar ile hipokalsemisi olan hastaların karşılaştırılması

		Hipokalsemi		Toplam	P
		Yok	Var		
osteoartralji	Yok	31	9	40	0.686
	Var	7	3	10	
Total		38	12	50	

Hastaların ilk Ca değeri ile son Ca değerleri arasında paired örneklem t testi ile karşılaştırma yapılmıştır. Bu değerlendirmede tanı anında bakılan Ca ortalaması $9,28 \pm ,64$ iken tedavi sonrası bakılan Ca değeri $9,26 \pm ,50$ olarak tespit edildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Ca değerleri arasındaki farkta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. ($p=,840$)($t=,203$)

Hastaların ilk ALP değeri ile son ALP değerleri arasında paired örneklem t testi ile karşılaştırma yapılmıştır. Bu değerlendirmede tanı anında bakılan ALP ortalaması $130,62 \pm 64,61$ iken tedavi sonrası bakılan ALP değeri $235,74 \pm 105,14$ olarak tespit edildi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ALP değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=,000$)($t= -8,00$).

Hastaların ilk Mg değeri ile son Mg değerleri arasında paired örneklem t testi ile karşılaştırma yapılmıştır. Bu değerlendirmede tanı anında bakılan Mg ortalaması $2,01 \pm ,17$ iken tedavi sonrası bakılan Mg değeri $2,00 \pm ,19$ olarak tespit edildi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Mg değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=,672$)($t=,426$).

Hastaların ilk Fosfor değeri ile son Fosfor değerleri arasında paired örneklem t testi ile karşılaştırma yapılmıştır. Bu değerlendirmede tanı anında bakılan fosfor ortalaması $5,02 \pm ,75$ iken tedavi sonrası bakılan fosfor değeri $4,33 \pm ,62$ olarak tespit edildi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası fosfor değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=,000$)($t= 5,459$). Hastaların tanı anında ve tedavi sonrasında bakılan biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması Tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 15. Hastaların tanı anında ve tedavi sonrasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	REFERANS ARALIĞI	TEDAVİ ÖNCESİ (Mean+SDS*)	TEDAVİ SONRASI (Mean+SDS*)	P DEĞERİ	T DEĞERİ
Ca	8,8-10,4 mg/dL	9,28± ,64	9,26 ±,50	,840	,203
Mg	1,8-2,6 mg/dL	2,01±,17	2,00±,19	,672	,426
Fosfor	2,5-4,5 mg/dL	5,02±,75	4,33±,62	,001	5,459
ALP	104-345 U/L	130,62±64,61	235,74±105,14	,001	-8,00

*SDS: Standart sapma, 1-Ca: Kalsiyum, 2-Mg: Magnezyum, 3-ALP: Alkalen fosfat

Hastaların tedavi bitiminden en az 1 yıl sonra bakılan Beden Kitle İndeksi (BKİ) sonuçlarına göre hastalar iki gruba ayrıldı. BKİ düşük tespit edilen hastalar (n=23) ile BKİ normal olan hastalar (n=27) karşılaştırıldı. İki grup arasında cinsiyet, başvuru lökosit yüksekliği (lökosit >20 bin), risk grupları, tedaviden sonra bakılan DEXA Z skorları, tedavi sonrası vit. D düzeyi karşılaştırıldı. BKİ düşük olan 23 hastanın 21’inde tedavi sonunda hipokalsemi saptanmadı. Tedavi sonrası BKİ düşük olan hastaların Ca değerleri ile diğer hastaların Ca değerlerinin karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=,045$).

Tablo 16’da BKİ düşük olan hastaların BKİ normal olan hastalar ile karşılaştırılması yapılmıştır.

Tablo 16. BKİ düşük olan hastalar ile BKİ normal olan hastaların karşılaştırılması

BKİ (kg/m ²)				
		Düşük (n)	Normal (n)	P
Cinsiyet	Erkek	13	13	,759
	Kız	10	14	
Lökositoz	Var	4	6	,736
	Yok	19	21	
Risk Grupları	SRG	9	6	,401
	MRG	12	17	
	HRG	2	4	
Osteopeni	Var	11	12	1,00
	Yok	13	14	
Tanı anında hipokalsemi	Var	6	6	1,00
	Yok	17	21	
Tedavi sonu hipokalsemi	Var	2	10	,045
	Yok	21	17	
Tedavi sonu vit. D düşüklüğü	Var	19	21	,736
	Yok	4	6	

Beden Kitle İndeksi (BKİ) yüksek tespit edilen hastalar ile BKİ normal olan hastalar arasında cinsiyet, başvuru lökosit yüksekliği (lökosit >20 bin), risk grupları, tedaviden sonra bakılan DEXA Z skorları, tedavi sonrası vit. D düşüklüğü, tedavi öncesi ve tedavi sonrası Ca değerleri karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Tablo 17’de BKİ yüksek olan hastalar ile BKİ normal olan hastalar kendi aralarında karşılaştırılmıştır.

Tablo 17. BKİ yüksek olan hastalar ile BKİ normal olan hastaların karşılaştırılması

BKİ				
		Yüksek (n)*	Normal (n)	P
Cinsiyet	Erkek	1	11	,260
	Kız	3	10	
Lökositoz	Var	1	9	,794
	Yok	3	37	
Osteopeni	Var	0	14	,290
	Yok	1	12	
Tanı anında hipokalsemi	Var	1	11	,961
	Yok	3	35	
Tedavi sonu hipokalsemi	Var	1	11	,961
	Yok	3	35	

Tedavi sonu vit. D düşüklüğü	Var	3	37	,794
	Yok	1	9	

Tanı anında bakılan tam kan tetkiklerinde 45 hastanın yaşa göre anemisi, 32 hastanın da yaşa göre nötropenisi olduğu tespit edildi. 32 nötropenik hastanın hepsinde aynı anda anemi de tespit edilmiş olup anlamlı kabul edilmiştir (p=,004). Hastaların tanı anındaki ve tedavi sonrası tam kan ve biyokimya değerlerinin karşılaştırılması Tablo 18’de gösterilmiştir. Hastaların tanı anında ve tedavi sonrası bakılan tam kan sayımlarında anlamlı değişiklikler tespit edildi. Bu değişiklikler tedavinin olumlu sonuçları olarak değerlendirilmektedir.

Tablo 18. Hastaların tanı anı ve tedavi sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Tanı anı ortalama (Mean±SD*) (n=50)	Tedavi sonrası ortalama (Mean±SD*)(n=50)	p	t
WBC($10^3 \mu\text{L}$)	12,91 ± 15,31	6,73 ± 1,92	,005	2,92
Hb(g/dL)	7,83 ± 2,06	13,74 ± 1,09	,001	-18,44
Plt($10^3 \mu\text{L}$)	93,41 ± 87,35	270,28 ± 84,88	,001	-10,27
Neu($10^3 \mu\text{L}$)	1,85 ± 2,55	3,28 ± 1,51	,002	-3,199
Lym($10^3 \mu\text{L}$)	9,47 ± 12,78	2,68 ± ,91	,001	3,78
Ca(mg/dL)	9,28 ± ,64	9,26 ± ,50	,84	,20
Mg(mg/dL)	2,01 ± ,17	2,00 ± ,19	,67	,42
Fosfor(mg/dL)	5,02 ± ,75	4,33 ± ,62	,001	5,45
ALP(u/L)	130,62 ± 64,61	235,74 ± 105,14	,001	-8,01

*SD: Standart Sapma, 1-Wbc: , 2-Hb: Hemogloblin, 3-Plt: Platelet, 4-Neu: Nötrofil, 5-Lym: Lenfosit, 6-Ca: Kalsiyum, 7-Mg: Magnezyum, 8-Alp: Alkalen fosfat

Hastamızın hepsinde tanı anında Vitamin D ve PTH düzeyi bakılmadığı için hastaların geliş anındaki bu iki parametresi değerlendirilmeye alınamadı.

Tedavi sonrası hastaların %80’inde (n=40) vit. D eksikliği tespit edilmiş olup bu hastaların %47,5’i (n=19) kız, %52,5’i (n=21) erkek cinsiyetteydi. Hastaların ortalama vit. D değerleri 18,91 $\mu\text{g/L}$ iken median değeri 17,57 $\mu\text{g/L}$ bulunmuştur. Tedavi bitimi vit. D seviyeleri düşük kabul edilen (1.grup) grup ile vit. D seviyeleri yaş ve de

mevsimsel değişken faktörler de dikkate alınarak normal kabul edilen (2.grup) arasında karşılaştırma yapılmıştır. İki grup arasında cinsiyet, tedavi sonu DEXA Z skoru, lökositoz durumu, Mg, Ca, tanı anında osteoatralji şikayetinin olup olmadığı, ALL tipi açısından karşılaştırma yapıldığında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Tedavi sonrası vit. D seviyesi düşük hastalar ile normal olan hastaların karşılaştırmalı tablosu aşağıda Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. Vitamin D Seviyelerine Göre Hastaların Karşılaştırılması

VİTAMİN D SEVİYESİ				
		Düşük (n)*	Normal (n)	P
Cinsiyet	Erkek	21	5	1,00
	Kız	19	5	
Z skoru <-1	Var	10	4	,326
	Yok	12	1	
Lökositoz	Var	8	32	1,0
	Yok	2	8	
Hipomagnezemi	Var	7	1	1,00
	Yok	33	9	
Tanı hipokalsemi	Var	12	0	,092
	Yok	28	10	
Tedavi sonu hipokalsemi	Var	9	3	,686
	Yok	31	7	
Osteoatralji	Var	8	2	1,00
	Yok	32	8	
ALL tipi	B hücre	9	1	,663
	T hücre	31	9	

*n= vaka sayısı, 1-vit. D: Vitamin D, 2-BKI: Beden kitle indeksi, 3-şik: Şikayet, 4-ALL: Akut lenfoblastik lösemi

ALL tanısı alan hastalar düşük(SRG), orta(MRG) ve yüksek risk (HRG) grubu olarak sınıflandırıldı. Gruplar arasında vit. D seviyeleri karşılaştırıldığında, HRG grubundaki hastalarda D vitamin düzeyi daha düşük saptandı, Oneway istatistik testinde anlamlı sonuç tespit edildi (p=,001). (Tablo -20)

Tablo 20. Risk grubuna göre vit. D seviyeleri ve homojenite testi.

	Hasta sayısı (n)	Vit.D Ortalama (Mean+SD*) (µg/L)	Homojenite varyant p değeri	Oneway p değeri
SRG	15	29,02 ± 11,66	,837	,001
MRG	29	14,80 ± 10,32		
HRG	6	13,50 ± 8,34		

*SD: Standart sapma, 1-SRG: Standart risk grubu, 2-MRG: Orta risk grubu, 3-HRG: Yüksek risk grubu

Hastaların tedavi sonrası bakılan DEXA'larından Z skoru hesaplandı. Z skoruna göre hastalar osteoporoz, osteopeni ve normal olarak değerlendirildi. 17 hastamızda osteopeni, 7 hastada osteoporoz tespit edildi. KMY düşük olan hastalar kendi içinde cinsiyet açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=,467$). Hastaların tedavi sonrası çekilen DEXA Z skorları -1 den küçük olanlar KMY düşük kabul edildi. Z skoru -1'den büyük olanlar ise normal olarak kabul edilerek kendi aralarında yaş, biyokimyasal parametreler ve tedavi sonu vit. D düzeyleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında yaş, tedavi sonrası biyokimyasal parametreler, DEXA Z skoru karşılaştırıldı. Kemik mineral yoğunluğu normal olarak değerlendirilen grupta magnezyum ortalaması $2,05\pm 0,18$ iken kemik mineral yoğunluğu düşük kabul edilen grupta tedavi sonrası bakılan mg ortalama değeri $1,93\pm 0,19$ olduğu görüldü ($p= 0,043$). Tablo 21'de DEXA ile hesaplanan Z skoru düşük hastalar ile normal olan hastalar karşılaştırılmıştır.

Tablo 21. DEXA Z skoru düşük hastalar ile Z skoru normal olan hastaların karşılaştırılması.

	REFERANS ARALIĞI	NORMAL n=26 Mean+SD*	OSTEOPENİ n=17 Mean+SD*	P
Yaş (ay)		72,61±39,41	62,05±34,47	,373
Ca	8,8-10,4 mg/dL	9,19±0,45	9,42±0,56	,150
Fosfor	2,5-4,5 mg/dL	4,24±0,62	4,36±0,57	,520
ALP	104-345 U/L	243,15±94,83	236,6±109,77	,836
Mg	1,8-2,6 mg/dL	2,05±0,18	1,93±0,19	,043
Vit. D tedavi sonu	10-60 ug/L 20-120 ug/L (Kış-yaz mevsimi)	22,36±14,05	15,72±8,29	,058
PTH tedavi sonu	14-72 pg/ml	57,44±23,05	56,45±28,45	,901
Tedavi süresi (ay)		26,26±2,83	25,94±2,51	,700
DEXA Z skoru		-,088 ± ,743	-1,71 ± ,52	,001

*SD: Standart sapma, 6-PTH: Paratroid hormon, 1-Ca: Kalsiyum, 2-ALP:Alkalen fosfat , 3-Mg: Magnezyum, 4-Vit.D: Vitamin D, 5-BKİ: Beden kitle indeksi

Hastalar risk grubuna göre Z skorları açısından karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmada hastaların %58'i (n=29) MRG risk grubunda olup SRG risk grubundaki hastalar ise %30 oran ile (n=15) ikinci sırada izlenmiştir. Risk grupları DEXA Z skoru < -1 olan hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p= ,07). Tablo 22'de risk grupları ile DEXA Z skoru < -1 olan hastaların karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 22. Risk Gruplarının DEXA ile Karşılaştırılması

Osteopeni					
Risk Grubu	Var		Yok		P değeri
	Sayı (n)	Yüzdelik (%)	Sayı (n)	Yüzdelik (%)	
SRG	10	20	5	10	,073
MRG	11	22	18	36	
HRG	3	6	3	6	

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı maligniteleri arasında en sık görülen Akut lenfoblastik lösemi kemik iliğinde kan öncül hücrelerinde kontrolsüz bir şekilde çoğalma olarak tanımlanmaktadır (74). Son 50 yılda özellikle tıp alanındaki gelişmeler sayesinde sağkalım oranlarında ciddi bir yükselme gözlemlenmiştir (45). Uzun sağ kalımlar ile birlikte tedavide kullanılan kemoterapotiklerin, steroidlerin ve radyoterapinin uzun süreli kullanımına bağlı pek çok yan etkiler ortaya çıkmıştır. Bu yan etkilerden biri de kemik metabolizması üzerine olan etkileridir. Hastaların yaşam kalitesinde bozulmaya kadar ilerleyebilen kemik-iskelet sistemi deformitelerine neden olabilir. Bir çok çalışmada ALL tedavi sürecinde gerek ilaçların neden olduğu yan etkilerden gerekse de hastaların iki yıl gibi bir süreçte daha sedanter bir yaşam sürmelerinden dolayı kemik mineral yoğunluklarında azalma olduğu ve bunun da patolojik fraktürleri arttırdığı görüşü var iken bu görüşe ters olarak tedavi sürecinin patolojik fraktür riskini arttırmadığı, gelişen fraktürlerin temelinde tedavi öncesi olan kemik mineral yoğunluğundaki azalma olduğu görüşü de yaygındır. Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından 1 Ocak 2010-31 Aralık 2020 tarihleri arasında Akut lenfoblastik lösemi tanısı alan ve tedavisi yapılan 18 yaşından küçük 50 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, hastaneye başvuru şikâyetleri, tanı alma yaşları, tanı anında bakılan laboratuvar değerleri, tedavi süreleri, ALL tiplendirmesi, tedavi sonrası DEXA ile kemik mineral

yoğunluğunun değerlendirilmesi ve tedavi sonu laboratuvar değerleri karşılaştırmalı olarak incelendi.

Akut lenfoblastik lösemi çocukluk yaş grubu malignitelerinin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. En sık 2-6 yaş arasında görülürken farklı coğrafyalarda yapılan çalışmalarda yaş aralıkları farklılık gösterebilmektedir.

Ülkemizde Dönmez ve ark. Tarafından 2000-2009 yılları arasında 39 ALL hastası üzerinde yapılan çalışmada yaş ortalaması $11,3 \pm 3,8$ yıl olarak tespit edilirken hastaların %53,8'i (n=21) erkek, %46,2'si (n=13) kadın cinsiyette olduğu bildirilmiştir (147).

Töret ve ark. yaptığı çalışmaya göre 102 ALL tanısı almış hastanın ortalama yaşları 6,5 yıl (0,7-17 yıl) iken %53'ünün erkek %47'sinin kadın olduğu bildirilmiştir (43).

Almanya'da Ratei ve ark. Tarafından 2013 yılında 3268 ALL tanısı ile yapılan çalışmada hastalığın görülme yaşının 1-5 yaş aralığında daha sık olduğu, erkeklerde %56,1 kadınlarda ise %43,1 oranında görüldüğü bildirilmiştir (148).

Yaşın prognoza etkili olduğuna dair birçok literatür mevcuttur. ALL'de 1-10 yaş arasında prognoz daha iyi iken 1 yaş altı ve 10 yaş üstü prognoz daha kötü olduğu bilinmektedir (149).

Çalışmamızda hastalarımızın tanı alma yaşları incelendiğinde literatür ile uyumlu olarak %80 oranında 1-10 yaş aralığında olduğu izlenmiştir. Tanı alma yaşları kızlarda 75,25 ay iken erkeklerde ise 66,96 ay olduğu görülmüştür. Her iki cinsiyette ortalama tanı alma yaşı $70,94 \pm 5,49$ ay olarak tespit edildi. Tanı alma yaşları ile cinsiyetler arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,457$).

ALL'de erkek cinsiyetin kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve erkeklerde kadınlara göre daha fazla görüldüğü literatürlerde yer almaktadır (107).

Çalışmamıza dâhil edilen hastaların %52'si (n=26) erkek olup literatürlerle benzer özellik gösteriyordu.

ALL immün fenotipik olarak sınıflandırıldığında; %80'i B hücreli ve öncüllerinden kaynaklanmakta iken %20 oranında görülen ve prognozu daha kötü olan T hücre kökenli olarak görülmektedir. T hücre kökenliler sıklıkla adolesanlarda görülmektedir. T hücreli ALL hastaları daha çok beyaz küre sayısının yüksekliği, santral sinir sistemi tutulumu ve mediasten genişlemesi şikâyetleri ile karşımıza çıkmaktadır (150).

Almanya’da Dewald G ve ark. Tarafından 2013 yılında yapılan bir çalışmada hastaların %82,4’ünün B hücre kökenli olduğu bildirilmiştir (151).

Çalışmamızda değerlendirilen hastaların %80’i (n=40) B hücre kökenli olup literatürler ile benzer özellikteydi. %20’sinin (n=10).Çalışmamızda cinsiyete göre ALL immün fenotiplendirmesi araştırıldığında kadınlarda %87,5 (n=21) B hücreli, %12,5’inde (n=3) T hücreli ALL saptandı. Erkeklerde ise B hücreli ALL %73,07 (n=19) iken T hücreli ALL %26,93 (n=7) olarak saptandı. Cinsiyet ile hastalarda görülen ALL immünfenotip arasında bakılan değerlendirmede anlamlı bir fark bulunmadı (p=,294).

Hastaların hastaneye geliş şikâyetleri ALL’ye özgü olmayıp birçok hastalıkta ortaya çıkabilecek şikâyetleri içerebilmektedir.

Clarke ve ark. yaptığı bir meta-analiz çalışmasında 3084 hastanın %64’ünde hepatomegali, %61’inde splenomegali, %54’ünde solukluk, %53’ünde ateş ve % 43 hastada ekstremitte ağrılarının olduğu bildirilmiştir (126).

Biswas ve ark. Hindistan’da 75 ALL tanısı alan çocuk üzerine yaptıkları değerlendirmede başvuru şikâyetleri %85,3 ile ateş şikâyetinin ilk sırada olduğu, bunu %64 solukluk, %50,7 lenfadenopati takip ettiği bildirilmiştir (152).

Çalışmamızda hastaların başvuru şikâyetleri incelendiğinde %28 hastada (n=14) halsizlik, %20 hastada (n=10) eklem ağrısı-yürüme güçlüğü, %18 hastada (n=9) ateş şikâyeti mevcuttu.

Arroyo ve ark.’larının yaptıkları bir çalışmada osteoartralji şikayeti kızlarda %28 erkeklerde %24 oranda görüldüğü bildirilmiştir (153).

Çalışmamızda Arroyo ve ark.’larının yaptığı çalışmayı destekler nitelikte osteoartralji-myalji şikâyeti olan 10 hastanın 9’unun kız, bir tanesinin erkek olduğu tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,004).

Akut lenfoblastik lösemi tam kan tetkiklerinde ortaya çıkan anormal değerler ile ipucu verebilmektedir. Bu anormalliklerin tespiti sonrası mikroskop ile bakılan periferik yaymalarda blast hücrelerinin tespiti mümkün olabilmektedir. Kesin tanı için kemik iliği incelemeleri yapılmalıdır (20,21). ALL hastalarının genellikle yarısında tanı anında beyaz küre sayısı $10 \times 10^3/ uL$ üzerinde beklenir (19,20). Çalışmamızda hastaların lökosit ve diğer hemogram değerleri yaşa göre değişkenlik gösterdiği için ve risk sınıflamasında beyaz küre sayısı 20 bin $\times 10^3/ uL$ referans alınmaktadır. Birçok

çalışmada tanı anında hastaların % 80 gibi büyük bir çoğunluğunda normositer anemi (Hb < 10 g/dl) tespit edilmiştir (154). Bakılan tam kan tetkiklerinde tanı anındaki hemoglobinin yaş ile ilişkisi de göz önüne alınarak yapılan çalışmada %90 (n=31) hastada literatür ile uyumlu anemi saptanmıştır.

Literatürde ALL tanısı alan hastaların yaklaşık $\frac{3}{4}$ 'ünde trombosit sayısının 100 bin 10^3 /uL' nin altında olduğu görülür (21). Çalışmamızda trombositopeni sınırı olarak 100 bin 10^3 / uL' nin altı olarak kabul edildi ve sonuçlar literatürleri destekler nitelikte olup trombositopenisi olan hasta oranı %68 (n=34) saptandı.

Nataljia J ve ark. Tarafından yapılan çalışmada 1990-2016 yılları arası ALL tanısı alan 295 çocuğun 25-hidroksivitamin D düzeyi değerlendirilmiştir. 25-hidroksivitamin D düzeyi < 25 nmol / L olanlar eksiklik, 25-50 nmol /L düzeyi yetersiz ve 50 nmol / L düzeyi yeterli kabul edildi. Hastaların %39,7'sinde eksiklik, %27'sinde yetersizlik izlenmiştir. Okul öncesi çocuklarda düşük vit. D düzeyi ile lösemi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (155).

Winzenberg TM ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre KMY ve vit. D seviyesi düşük hastalar tespit edilip 343'üne plasebo 541'ine tedavi dozunda vit. D desteği sağlanıp KMY tedavi sonrası tekrar değerlendirilmiştir. İki grup arasında KMY anlamında istatistiksel bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (156).

Ülkemizde Türe ve ark.'nın Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesinde 2018-2019 tarihleri arasında çocuk polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran hastalardaki 25-OH D düzeyleri araştırılmış. 25-OH D < 20 ng/ml olanlar ciddi yetersizlik, 20-30 ng/ml arasındaki değerler yetersiz, 30 ng/ml üstü yeterli düzey olarak kabul edilmiş. Çalışmaya katılan 4153 kişiden %44,8'inde vit. D yetersizliği saptandığı bildirilmiştir (157)

Çalışmamızda vit. D seviyesi 30 µg/L altında olanlar eksiklik olarak değerlendirilmiştir. Vit. D seviyesi düşük olan 40 (%80) hastamız tespit edildi. Türe ve ark.'larının yaptığı

Çalışma ile kıyaslananınca bizim çalışmamızda tedavi sonrası ALL hastalarında vitamin D eksikliği oranı daha fazla görülmektedir. Bulunan sonuçlar Nataljia ve ark'ların yapmış olduğu çalışmayı destekler niteliktedir.

Çalışmada hastalarımız tedavi protokolüne göre düşük (SRG), orta (MRG) ve yüksek risk (HRG) grubu olarak sınıflandırıldı. Gruplar arasında vit. D seviyeleri karşılaştırıldığında, HRG grubundaki hastalarda D vitamin düzeyi daha düşük saptandı, Oneway istatistik testinde anlamlı sonuç tespit edildi ($p=,001$). Bu durum HRG grubunda daha yoğun tedavilerle ilişkilendirilebilir.

Çalışmamıza alınan hastalardan 19'unun BKİ düşük olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p=,736$). Ayrıca alışmamızda hastalar vit. D seviyelerine göre düşük olan grup ve normal olan grup diye ikiye ayrılmıştır. İki grup arasında yapılan değerlendirmede vit. D eksikliği ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir ($p=1,00$). Gruplar arasında KMY değerlendirmesinde Z skoru ($p=,326$) açısından anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Vit. D eksikliği olan hastalar hastaneye başvuru şikayetleri incelendiğinde halsizlik-yorgunluk şikyetinde anlamlı bir istatistiksel sonuç elde edildi ($p=,045$).

Osteoblast kaynaklı ALP ergenliğe kadar artış eğiliminde iken geç ergenlikle birlikte kan seviyelerinde azalma izlenir (99, 105, 106). Çalışmamızda hastaların tanı anındaki ALP değeri 130 ± 64 U/L iken yaklaşık iki yıllık bir tedavi sürecinden sonra 235 ± 105 U/L seviyesine çıktığı tespit edilmiştir. Kemik demiyelinizasyonuna bağlı ALP yüksekliliği görülebilse de hastaların Ca değerlerinde tanı anı ve tedavi sonrası anlamlı bir değişiklik olmaması ($p=,804$)($t=,203$), fosforun tanı anında $5,02 \pm 0,75$ mg/dL tedavi sonrası $4,33 \pm 0,62$ mg/dL düşüklüğü ALP'deki yksekliliğin demineralizasyondan ziyade yaşa bağlı arttığını göstermiştir.

Arikoski ve ark.'ları tarafından 29 ALL tedavisi görmüş hasta üzerinde yapılan çalışmada BKİ'leri düşük olanların vit. D seviyelerinin de düşük olduğu bildirilmiştir (158).

Hollanda'da Annemieke MB ve ark tarafından 500 sağlıklı çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmaya göre çocukluk döneminde kemik mineral yoğunluğunun ana belirleyicisi erkeklerde kilo iken kadınlarda pubertal gelişim olduğu bildirilmiştir (159).

Çalışmamızda Beden kitle indeksi (BKİ) $18,5 \text{ kg/m}^2$ 'den küçük olan hastalar ile normal olan hastalar arasında DEXA Z skorları karşılaştırılmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=1,00$).

Dönmez ve ark. tarafından yapılan çalışmada 21'i erkek 18'i kadın toplam 39 hasta ALL hastası tedavi bitiminden iki yıl sonra KMY değerlendirilmiştir. 3 hastada osteoporoz (%7,7) ve 9 hastada (%23,1) da osteopeni saptanmış. KMY ile cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiş. Tanı yaşları ile Z skorları karşılaştırıldığında tanı yaşı daha büyük olan grupta Z skoru daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hastaların kemoterapi sonrası bakılan Z skorlarında anlamlı bir fark tespit edilmediği bildirilmiştir (160) .

Marinoviç ve ark tarafından yapılan bir çalışmada ALL tedavisi biten hastalarda kemik mineral yoğunluğu ve vücut kompozisyonunda iyileşmeyi gösteren serum ALP, PTH, Vit. D, Ca, Mg ve Osteokalsin düzeyleri hem ilk değerlendirmede hem de bir yıl sonra bakılan değerlendirmede normal olduğu bildirilmiştir (161).

Çalışmamıza dâhil edilen hastaların DEXA sonucu ile elde edilen ortalama Z skoru $-0,87 \pm 1,02 \text{ kg / m}^2$ iken median değeri $-0,90 \text{ kg / m}^2$ idi. En düşük Z skoru -3 iken en yüksek Z skoru 2,4 olarak tespit edildi. KMY düşük olan ve osteopeni olarak değerlendirdiğimiz toplam 24 (%48) hastamız var iken bunlardan 22'si (%44) osteopenik, 2 (%4) hastamızda ise osteoporoz bulunmaktaydı. Osteoporoz grubunda 2 (% 4) hastamız da erkek iken; Osteopeni grubunda ise 11 (%22) erkek, 9 (% 18) kadın hastamız tespit edildi. Bu oranlar ile çalışmamızın Gurney ve ark'ların yapmış olduğu çalışmayı destekler nitelikte olduğu görülmüştür. Hastalar osteopenisi olan grup ve

osteopenisi olmayan grup olarak ikiye ayrıldı. Osteopenisi olan grubun tanı alma yaşı $72,61 \pm 39,41$ ay iken osteopenisi olmayan grubun tanı alma yaşı ortalaması $62,05 \pm 34,47$ ay olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p=,373$) . Osteopeni olan grubun ortalama tedavi süresi $25,94 \pm 2,51$ ay iken osteopenisi olmayan grubun ortalama tedavi süresi $26,26 \pm 2,83$ ay olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=,700$). Tedavi sonu bakılan vitamin D açısından iki grup karşılaştırıldı. Osteopenisi olan grupta vit. D ortalama değeri $15,72 \pm 8,29$ ug/ L iken osteopenisi olmayan grubun vit. D ortalama değeri $22,36$ ug/ L olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak vit. D değerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Hastaneye başvuru şikâyetleri arasında eklem ağrısı, yürüme güçlüğü olan hastaların dosyaları detaylı olarak incelendi. Hastaların ilk başvuru anında veya ALL tanısı konulduğunda kemik mineral yoğunluğunu gösterecek parametreler bakılmadığından tedavi öncesi ve tedavi sonrası Z skorları karşılaştırılamamıştır.

Halton ve ark. tarafından ALL tanısı almış 40 çocuk 2 yıl boyunca 6 ay aralıklarla takip edilmiş ve tanı konulduğu anda hastaların %10'unda osteopeni olduğu bildirilmiştir. Hastaların tedavilerinin birinci yılında bu oranın %76'ya yükseldiği, tedavi esnasında %39'unda fraktür izlendiği bildirilmiştir (162).

Kaste ve arkadaşları tarafından 2001 yılında yapılan araştırmada, en az 4 yıl önce ALL tedavisi görmüş 141 çocuğun kantitatif bilgisayarlı tomoğrafi kullanılarak BMD değerleri hesaplanmış ve %21'inde ($n=30$) normal popülasyonda beklenenden anormal derecede düşük BMD saptandığı gösterilmiştir.(163).

Diğer yandan ALL tedavisinin kemik üzerine etkilerinin kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olmadığını savunan çalışmalar da literatürlerde mevcuttur. Mandel ve ark. Tarafından 106 ALL tedavisi almış hasta ile yapılan bir çalışma ile tedavi bitiminden 10 yıl sonra bakılan BMD değerlerinin sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırılması sonucu herhangi bir farklılık olmadığı, yüksek dozda metoreksat veya kortikosteroid kullanılan hastalar ile karşılaştırıldığında düşük BMD verilerinin olduğu sonucu bildirilmiştir (164).

ALL hastalarında tedavi ile kemik mineral yoğunluğunda azalma olmadığını savunan birçok çalışma mevcuttur. Bunlardan biri de 2012 yılında 69 ALL tedavisi alan çocuk

hastaların değerlendirildiği Muszynska ve ark.'nın çalışmasında tedavi ile kemik mineral yoğunluğunda azalma gözlenmediği saptanmış (165).

2021 yılında Latoch ve ark. Tarafından tedavisi tamamlanmış 326 çocuk ve 147 genç yetişkini kapsayan bir çalışmada değerlendirmeye alınan hastaların %24'ünde düşük BMD değerleri saptanırken bu hastaların genç erişkinlik dönemlerinde BMD'lerinde olumlu yönde iyileşmelerin olduğu, genç erişkin dönemde erken kemik kaybı riski altında olmayabileceğini bildirmiştir (166).

Diğer bir çalışmada ise hastaların tedavi bitimi sonrasında bifosfanatların kullanımı ile BMD değerlerinde iyileşme olduğu yönünde bilgi veren Miachon ve ark. Çalışması olmuştur (167).

Gurney ve ark. tarafından 2014 yılında yayınlanan bir çalışmada 2007 yılından itibaren tedavisi en az 10 yıl önce biten 883 bireyin BMD ölçümleri yapılarak Z skorları hesaplanmıştır. Çalışma sonucunda Z skoru < -2 olan hastalar osteoporoz olarak kabul edilmiş olup %5,7 oranında izlenmiştir. Bu hastaların da % 67'si herhangi bir müdahaleye maruz kalmadan ortalama 8,5 yıllık bir süreçte düzeldiği bildirilmiştir (168).

Tsujioka ve ark tarafından ocak 2008-mart 2013 yılları arasında retrospektif olarak 31 ALL hastası 13 JİA'lı hasta üzerine bir çalışma yapılmıştı. Bu çalışmada ALL tanısı alan hastalardan 11 kişi osteoatralji şikâyeti ile hastaneye başvurmuştur. Çalışmada osteoatraljisi olan ALL hastaları ilk grubu oluştururken, osteoatralji şikâyeti olmayan ALL hastaları ikinci grubu, JİA tanılı hastalar ise üçüncü grubu oluşturmuşlardır. Üç grup arasında yapılan karşılaştırmada cinsiyet, tanı alma yaşları, tanı anındaki tam kan sayımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hemoglobinin seviyeleri osteoatralji şikâyeti olan grupta diğer iki gruba göre anlamlı bir şekilde düşük tespit edilmiştir (169).

Çalışmamızda hastalarda eklem ağrısı-yürüme güçlüğü şikâyeti olanlar ilk grubu oluştururken diğer şikâyetler ile gelen hastalar ikinci grubu oluşturdu. Eklem ağrısı-yürüme zorluğu olan hastaların tanı anındaki biyokimyasal parametreleri farklı nedenlerle başvuran ve ALL tanısı alan hastaların biyokimyası ile karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda iki grup arasında tanı anındaki Ca ($p=,339$), Mg ($p=,536$), ALP ($p=,134$), Fosfor ($p=,439$), Lökosit ($p=,104$), Hemoglobin ($p=,206$), Trombosit ($p=,778$), Lenfosit ($p=,110$) arasında istatistiksel bir farklılık tespit edilmedi. Bu

bulgular ile Tsujioka ve ark. çalışmalarına kısmen benzer sonuçlar elde edilse de hemoglobin ve trombosit açısından farklılık ortaya çıkmamıştır. Tedavi bitiminden en az iki yıl sonra bakılan tetkiklerde DEXA ile elde edilen Z skorlarında iki grup arasında farklılık gözlenmedi ($p=,497$). İki grubun karşılaştırılmasında eklem ağrısı-yürüme zorluğu şikâyeti ile gelen hastaların ortalama PTH düzeyi $53,09 \pm 21,55$ iken diğer şikâyetler ile gelen hastaların PTH ortalaması $84,09 \pm 34,48$ bulunmuştur (**$p=,020$**). Osteoartralji şikâyeti ile gelen hasta grubun tanı anındaki Ca ortalama değeri $9,31 \pm 0,68$ mg/dL iken diğer şikâyetler ile gelen hasta grubunun ortalama Ca değeri $9,13 \pm 0,47$ mg/dL bulundu ($p=,339$). Hastaların tedavi sonrası Ca değerleri karşılaştırıldığında osteoartralji şikâyeti ile gelen hastaların Ca ortalama değeri $9,32 \pm 0,51$ mg/dL iken diğer şikâyet ile gelen hastaların Ca değeri $9,01 \pm 0,34$ mg/dL bulundu (**$p=,036$**). Osteoartralji şikâyeti ile gelen hastalarda Ca değerleri diğer hasta grubu ile karşılaştırıldığında her ne kadar anlamlı bir düşüklük tespit edilse de hastaların tanı anındaki ve tedavi sonrasındaki Ca değerleri Paired örneklem t testi ile çalışıldığında tedavi öncesi Ca ortalama değeri $9,28 \pm 0,64$ mg/dL iken tedavi sonrası Ca ortalama değeri $9,26 \pm 0,50$ mg/dL tespit edilerek anlamlı bulunmadı ($p=,840$) ($t=,203$). Tanı anında eklem ağrısı-yürüme şikâyeti olan 10 hasta ile hipokalsemisi olan 12 hasta arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p=0,686$). Çalışmamız sonucunda başvuru anında eklem ağrısı-yürüme güçlüğü olan hastalar ile tanı anında Ca değeri düşük olan hastalar diğer hasta grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığını kemik mineral yoğunlukları arasında da ciddi bir farklılık olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda hastalar risk grubuna göre Z skorları açısından karşılaştırıldığında hastaların %58'i ($n=29$) MRG risk grubunda olup SRG risk grubundaki hastalar ise %30 oran ile ($n=15$) ikinci sırada izlenmiştir. Risk grupları ile DEXA Z skoru < -1 olan hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=,07$).

Sonuç olarak ALL tedavisi biten hastaların tedavi sonrası uzun süre izlenmeleri ve tedavinin komplikasyonlarının yakından izlenmesi gerekmektedir. ALL tedavisini tamamlamış olan hastaların KMY'nun düşük olduğunu ve buna bağlı olarak patolojik kırıkların olabileceğini söyleyen çalışmalar mevcut olsa da çalışmamızda hastalarımızda tedavi sonunda kırık ve KMY'de azalma gözlemlenmedi. Ancak tedavide kullanılan ilaçların uzun dönemde yan etkileri, D vitamini eksikliği yönünden hastaların yakın

takip edilmeleri çok önemlidir. Hastalara D vitamini desteği ve kalsiyumdan zengin beslenme önerilmelidir. Tedavi sonrası kemik mineral yoğunluğu açısından değerlendirilmeleri hastaların morbiditelerini engelleyecektir. Çalışmamız retrospektif ve de hasta sayısı az olduğu için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Eur J Cancer Care (Engl). 01 Mart 2005;14(1):53-62.
2. Mody R, Li S, Dover DC, Sallan S, Leisenring W, Oeffinger KC, vd. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Blood. 15 Haziran 2008;111(12):5515-23.
3. Mulrooney DA, Dover DC, Li S, Yasui Y, Ness KK, Mertens AC, vd. Twenty years of follow-up among survivors of childhood and young adult acute myeloid leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Cancer. 01 Mayıs 2008;112(9):2071-9.
4. Robison LL, Bhatia S. Late-effects among survivors of leukaemia and lymphoma during childhood and adolescence. Br J Haematol. Ağustos 2003;122(3):345-59.
5. Haddy TB, Mosher RB, Reaman GH. Late effects in long-term survivors after treatment for childhood acute leukemia. Clin Pediatr (Phila). Temmuz 2009;48(6):601-8.
6. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology. Arq Bras Endocrinol Metabol. Mart 2009;53(2):190-200.
7. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Lond Engl. 22 Mart 2008;371(9617):1030-43.

8. Madadi F, Shamsian BS, Alavi S, Madadi F, Ejazi A, Aslani A. Avascular Necrosis of the Femoral Head in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A 4- to 9-year Follow-up Study. *Orthopedics*.
9. Kotecha RS, Powers N, Lee SJ, Murray KJ, Carter T, Cole C. Use of bisphosphonates for the treatment of osteonecrosis as a complication of therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer*. 01 Temmuz 2010;54(7):934-40.
10. Karimova EJ, Rai SN, Howard SC, Neel M, Britton L, Pui CH, vd. Femoral head osteonecrosis in pediatric and young adult patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 Nisan 2007;25(12):1525-31.
11. Crofton PM. Bone and bone turnover. *Endocr Dev*. 2009;15:77-100.
12. Geary CG. The story of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. Temmuz 2000;110(1):2-11.
13. Hamblin T. Historical aspects of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2000;111(4):1023-34.
14. Huard P, Imbault-Huart MJ. Structure et fonctionnement de la Faculté de Médecine de Paris en 1813. *Rev Hist Sci*. 1975;28(2):139-68.
15. Périodiques — Medica — BIU Santé, Paris [Internet]. [a.yer 08 Kasım 2021].
Erişim adresi:
<https://www.biusante.parisdescartes.fr/histoire/medica/periodiques.php>
16. Rigal C. Contribution à l’histoire de la recherche médicale: autour des travaux de Jean Bernard et de ses collaborateurs sur la leucémie aiguë, 1940-1970. :365.
17. The London medical gazette: being a weekly journal of medicine and the collateral sciences. 1846,7/12. 1846. 1170 s.
18. Fasano A, Sequeira A. Hemomath: The Mathematics of Blood. Springer; 2017. 352 s.

19. Brown RT. Comprehensive Handbook of Childhood Cancer and Sickle Cell Disease: A Biopsychosocial Approach. Oxford University Press, USA; 2006. 603 s.
20. Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set - 21st Edition [Internet]. [a.yer 22 Mart 2022]. Erişim adresi: <https://www.elsevier.com/books/nelson-textbook-of-pediatrics-2-volume-set/kliegman/978-0-323-52950-1>
21. Margolin JF, Steubeck CP, Poplack DG, Robin KR. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG (ed.) Principles and practice of pediatric oncology. Lipincott Wolters Kluwer, Philadelphia. 7th ed.;2016, pp:1016-1114.
22. Kayseri’de 6-18 yaş grubu çocuklarda antropometrik ölçümlerden türetilen referans değerler. Turk J Fam Pract. 2009;13(1):49-58.
23. Brain tumor - children: MedlinePlus Medical Encyclopedia [Internet]. [a.yer 05 Ocak 2022]. Erişim adresi: <https://medlineplus.gov/ency/article/000768.htm>
24. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton D a. G, Gralnick HR, vd. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. Br J Haematol. 1976;33(4):451-8.
25. Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M, Etzell J, Foucar K, Hasserjian RP, vd. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia: Guideline From the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. Arch Pathol Lab Med. Ekim 2017;141(10):1342-93.
26. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues – IARC [Internet]. [a.yer 05 Ocak 2022]. Erişim adresi: <https://www.iarc.who.int/news-events/who-classification-of-tumours-of-haematopoietic-and-lymphoid-tissues-2/>
27. Çocuk ve Gençlerde Akut Miyeloid Lösemide Tani ve Tedavi Rehberi. :15.
28. Campana D, Behm FG. Immunophenotyping of leukemia. J Immunol Methods. 21 Eylül 2000;243(1-2):59-75.
29. Béné MC, Castoldi G, Knapp W, Rigolin GM, Escibano L, Lemez P, vd. CD87 (urokinase-type plasminogen activator receptor), function and pathology in hematological disorders: a review. Leukemia. Mart 2004;18(3):394-400.

30. Szczepański T, van der Velden VHJ, van Dongen JJM. Classification systems for acute and chronic leukaemias. *Best Pract Res Clin Haematol*. Aralık 2003;16(4):561-82.
31. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, vd. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Histopathology*. Ocak 2000;36(1):69-86.
32. Evim MS, Demiral M. İlk Bulgusu Cilt Tutulumu Olan Konjenital Lösemi. *Güncel Pediatri*. 01 Aralık 2012;10(3):103-6.
33. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, vd. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 19 Mayıs 2016;127(20):2391-405.
34. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 08 Nisan 2004;350(15):1535-48.
35. Aricò M, Valsecchi MG, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, vd. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 06 Nisan 2000;342(14):998-1006.
36. Gutierrez A, Silverman LB. In: Orkin SH, Fisher DE, Giruburg D, Look AT, Lux SE, Northon DG (ed). *Acute lymphoblastic leukemia*. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of infancy and Childhood. Elsevier Saunders. 8th ed. 2015, pp:1527-1551. İçinde.
37. Carroll WL, Bhatla T. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Lanzkowsky P (ed). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Elsevier academic press, London, UK. 6th ed.;2016, pp:367-390.
38. Soycan YL. Akut lenfoblastik lösemi: tanı, klinik. Aydoğan G, Çrken G, Öztürk G, Yeğilipek MA, Çetin M, Anak SS (Editörler). *Pediyatrik hematoloji*. 1.Baskı. İstanbul: Medikal Yayıncılık;2011.s.595-640.

39. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, vd. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 Eylül 2015;33(27):2938-48.
40. Kale G, Coskun T, Yurdakök M. Pediatrikte tanı ve tedavi Hacettepe uygulamaları. 2009:486-93.
41. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 01 Haziran 2013;381(9881):10.1016/S0140-6736(12)62187-4.
42. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. Nisan 2014;64(2):83-103.
43. Toret E, Kar YD, Turhan AB, Özdemir ZC, Bör Ö. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Tanı ve Laboratuvar Özellikleri. *Osman Tıp Derg*. 27 Mayıs 2020;42(3):296-300.
44. Cancer Statistics Review, 1975-2013 - Previous Version - SEER Cancer Statistics Review [Internet]. SEER. [a.yer 05 Ocak 2022]. Erişim adresi: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/index.html
45. SEER Cancer Statistics Review 1975-2002 - Previous Version - SEER Cancer Statistics [Internet]. SEER. [a.yer 14 Kasım 2021]. Erişim adresi: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2002/index.html
46. Brenner H, Kaatsch P, Burkhardt-Hammer T, Harms DO, Schrappe M, Michaelis J. Long-term survival of children with leukemia achieved by the end of the second millennium. *Cancer*. 01 Ekim 2001;92(7):1977-83.
47. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 Şubat 2011;29(5):551-65.
48. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, vd. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 Mayıs 2012;30(14):1663-9.

49. Matutes E, Pickl WF, Van't Veer M, Morilla R, Swansbury J, Strobl H, vd. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood*. 17 Mart 2011;117(11):3163-71.
50. Sergeantanis TN, Thomopoulos TP, Gialamas SP, Karalexi MA, Biniaris-Georgallis SI, Kontogeorgi E, vd. Risk for childhood leukemia associated with maternal and paternal age. *Eur J Epidemiol*. Aralık 2015;30(12):1229-61.
51. Schüz J. Exposure to extremely low-frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer: update of the epidemiological evidence. *Prog Biophys Mol Biol*. Aralık 2011;107(3):339-42.
52. Bailey HD, Miller M, Langridge A, de Klerk NH, van Bockxmeer FM, Attia J, vd. Maternal dietary intake of folate and vitamins B6 and B12 during pregnancy and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nutr Cancer*. 2012;64(7):1122-30.
53. LearnHaem. Haematopoiesis [Internet]. LearnHaem | Haematology Made Simple. [a.yer 03 Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://www.learnhaem.com/courses/anaemia/lessons/normal-haematopoiesis/topic/haematopoiesis/>
54. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Lond Engl*. 01 Haziran 2013;381(9881):1943-55.
55. Second Edition - Springer [PDF] - Free Online Publishing [Internet]. [a.yer 05 Ocak 2022]. Erişim adresi: <https://authorzilla.com/Qq5Be/second-edition-springer.html>
56. Pui CH, Relling MV. Topoisomerase II inhibitor-related acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. Nisan 2000;109(1):13-23.
57. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood*. 01 Temmuz 2000;96(1):24-33.
58. Alexander FE, Patheal SL, Biondi A, Brandalise S, Cabrera ME, Chan LC, vd. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Res*. 15 Mart 2001;61(6):2542-6.

59. Silverman LB. Balancing cure and long-term risks in acute lymphoblastic leukemia. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 05 Aralık 2014;2014(1):190-7.
60. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, vd. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. Lancet Lond Engl. 21 Temmuz 2007;370(9583):240-50.
61. Bowman WP, Larsen EL, Devidas M, Linda SB, Blach L, Carroll AJ, vd. Augmented therapy improves outcome for pediatric high risk acute lymphocytic leukemia: results of Children's Oncology Group trial P9906. Pediatr Blood Cancer. Ekim 2011;57(4):569-77.
62. Dombret H, Gabert J, Boiron JM, Rigal-Huguet F, Blaise D, Thomas X, vd. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia--results of the prospective multicenter LALA-94 trial. Blood. 01 Ekim 2002;100(7):2357-66.
63. Jeha S, Pei D, Raimondi SC, Onciu M, Campana D, Cheng C, vd. Increased risk for CNS relapse in pre-B cell leukemia with the t(1;19)/TCF3-PBX1. Leukemia. Ağustos 2009;23(8):1406-9.
64. Dreyer ZE, Hilden JM, Jones TL, Devidas M, Winick NJ, Willman CL, vd. Intensified chemotherapy without SCT in infant ALL: Results from COG P9407 (Cohort 3). Pediatr Blood Cancer. 2015;62(3):419-26.
65. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, vd. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 12 Nisan 2012;366(15):1371-81.
66. Silverman LB, Gelber RD, Young ML, Dalton VK, Barr RD, Sallan SE. Induction failure in acute lymphoblastic leukemia of childhood. Cancer. 15 Mart 1999;85(6):1395-404.
67. Vrooman LM, Silverman LB. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Prognostic Factors and Clinical Advances. Curr Hematol Malig Rep. Ekim 2016;11(5):385-94.

68. Panzer-Grümayer ER, Schneider M, Panzer S, Fasching K, Gadner H. Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 01 Şubat 2000;95(3):790-4.
69. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, vd. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 15 Haziran 2008;111(12):5477-85.
70. Bartram J, Wade R, Vora A, Hancock J, Mitchell C, Kinsey S, vd. Excellent outcome of minimal residual disease-defined low-risk patients is sustained with more than 10 years follow-up: results of UK paediatric acute lymphoblastic leukaemia trials 1997-2003. *Arch Dis Child*. Mayıs 2016;101(5):449-54.
71. Bhatia S, Landier W, Hageman L, Kim H, Chen Y, Crews KR, vd. 6MP adherence in a multiracial cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 09 Ekim 2014;124(15):2345-53.
72. Viadana E, Bross ID, Pickren JW. An autopsy study of the metastatic patterns of human leukemias. *Oncology*. 1978;35(2):87-96.
73. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, vd. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 Ocak 2014;32(3):174-84.
74. Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace S, Dallas M, vd. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. Ocak 2020;18(1):81-112.
75. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. Haziran 2017;7(6):e577.
76. Laningham FH, Kun LE, Reddick WE, Ogg RJ, Morris EB, Pui CH. Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. *Neuroradiology*. Kasım 2007;49(11):873-88.

77. Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* Kasım 2010;11(11):1096-106.
78. Barredo JC, Synold TW, Laver J, Relling MV, Pui CH, Priest DG, vd. Differences in constitutive and post-methotrexate folylpolyglutamate synthetase activity in B-lineage and T-lineage leukemia. *Blood.* 15 Temmuz 1994;84(2):564-9.
79. Belkov VM, Krynetski EY, Schuetz JD, Yanishevski Y, Masson E, Mathew S, vd. Reduced folate carrier expression in acute lymphoblastic leukemia: a mechanism for ploidy but not lineage differences in methotrexate accumulation. *Blood.* 01 Mart 1999;93(5):1643-50.
80. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Hiddemann W, Sauter S, Henze G, vd. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood.* 01 Kasım 1994;84(9):3122-33.
81. Rots MG, Pieters R, Kaspers GJ, van Zantwijk CH, Noordhuis P, Mauritz R, vd. Differential methotrexate resistance in childhood T- versus common/preB-acute lymphoblastic leukemia can be measured by an in situ thymidylate synthase inhibition assay, but not by the MTT assay. *Blood.* 01 Şubat 1999;93(3):1067-74.
82. Rots MG, Pieters R, Peters GJ, Noordhuis P, van Zantwijk CH, Kaspers GJ, vd. Role of folylpolyglutamate synthetase and folylpolyglutamate hydrolase in methotrexate accumulation and polyglutamylation in childhood leukemia. *Blood.* 01 Mart 1999;93(5):1677-83.
83. Synold TW, Relling MV, Boyett JM, Rivera GK, Sandlund JT, Mahmoud H, vd. Blast cell methotrexate-polyglutamate accumulation in vivo differs by lineage, ploidy, and methotrexate dose in acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest.* Kasım 1994;94(5):1996-2001.
84. Campbell M.,Castillo L., Dibar E.A.,Janic D., Jazbec J., Kaiserova E., Konja J., Kovacs G., Kowalczyk J. & Soycan L. Y. ALL IC-BFM 2009. 2009.pp:15-94.
85. Burney I. Cancer Chemotherapy and Biotherapy. Sultan Qaboos Univ Med J. Ağustos 2011;11(3):424-5.

86. Pegon C, Rochette E, Rouel N, Pereira B, Doré E, Isfan F, vd. Childhood Leukemia Survivors and Metabolic Response to Exercise: A Pilot Controlled Study. *J Clin Med*. 19 Şubat 2020;9(2):562.
87. Ness KK, Armenian SH, Kadan-Lottick N, Gurney JG. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. *Expert Rev Hematol*. Nisan 2011;4(2):185-97.
88. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol*. Ağustos 1998;25(4 Suppl 10):72-85.
89. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Voûte PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Nisan 2002;13(4):503-12.
90. Sklar CA, Constone LS. Chronic neuroendocrinological sequelae of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 30 Mart 1995;31(5):1113-21.
91. Bowers DC, Liu Y, Leisenring W, McNeil E, Stovall M, Gurney JG, vd. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 Kasım 2006;24(33):5277-82.
92. Goldsby RE, Liu Q, Nathan PC, Bowers DC, Yeaton-Massey A, Raber SH, vd. Late-occurring neurologic sequelae in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 Ocak 2010;28(2):324-31.
93. Harten G, Stephani U, Henze G, Langermann HJ, Riehm H, Hanefeld F. Slight impairment of psychomotor skills in children after treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Pediatr*. Ağustos 1984;142(3):189-97.
94. Elmantaser M, Stewart G, Young D, Duncan R, Gibson B, Ahmed SF. Skeletal morbidity in children receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child*. Ekim 2010;95(10):805-9.

95. PRIME PubMed | Genetic risk factors for glucocorticoid-induced osteonecrosis: a meta-analysis [Internet]. [a.yer 02 Şubat 2022]. Erişim adresi: https://cancerres.unboundmedicine.com/medline/citation/23357434/Genetic_risk_factors_for_glucocorticoid_induced_osteonecrosis:_a_meta_analysis_
96. Inaba H, Cao X, Han AQ, Panetta JC, Ness KK, Metzger ML, vd. Bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 01 Mart 2018;124(5):1025-35.
97. Watsky MA, Carbone LD, An Q, Cheng C, Lovorn EA, Hudson MM, vd. Bone turnover in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. Ağustos 2014;61(8):1451-6.
98. Tütüncüler F, Dilek E. Yurdakök M, Yeğilipek MA (ed). Mineral ve Kemik Metabolizması Bozuklukları. Yurdakök Pediatri. Güneş Tıp Kitabevleri . 2017.Kısım 22. pp: 4027-4081.
99. Lanham-New SA, Buttriss JL, Miles LM, Ashwell M, Berry JL, Boucher BJ, vd. Proceedings of the Rank Forum on Vitamin D. *Br J Nutr*. Ocak 2011;105(1):144-56.
100. Szulc P, Seeman E, Delmas PD. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2000;11(4):281-94.
101. van der Sluis IM, de Muinck Keizer-Schrama SM. Osteoporosis in childhood: bone density of children in health and disease. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. Ağustos 2001;14(7):817-32.
102. Shaw NJ. Osteoporosis in paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. Aralık 2007;92(6):169-75.
103. Ma NS, Gordon CM. Pediatric osteoporosis: where are we now? *J Pediatr*. Aralık 2012;161(6):983-90.
104. Heuck C, Skjaerbaek C, Wolthers OD. Diurnal rhythm of serum osteocalcin in normal children. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. Eylül 1998;87(9):930-2.

105. Nielsen HK, Jørgensen JO, Brixen K, Møller N, Charles P, Christensen JS. 24-h profile of serum osteocalcin in growth hormone (GH) deficient patients with and without GH treatment. *Growth Regul.* Aralık 1991;1(4):153-9.
106. Sepici V. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri. Kutsal YG (ed). *Osteoporoz.* Güneş Kitabevi, Ankara.1998:104-118.
107. Bonnick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? *Am J Med.* Nisan 2006;119(4 Suppl 1):S25-31.
108. Ross PD. Osteoporosis: Frequency, Consequences, and Risk Factors. *Arch Intern Med.* 08 Temmuz 1996;156(13):1399-411.
109. Krege JH, Lane NE, Harris JM, Miller PD. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* Eylül 2014;25(9):2159-71.
110. Delmas PD. Biochemical markers for the assessment of bone turnover. In: Riggs BL, Melton LJ, editors. *Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995:319–33.
111. Blumsohn A, Hannon RA, Wrate R, Barton J, al-Dehaimi AW, Colwell A, vd. Biochemical markers of bone turnover in girls during puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* Mayıs 1994;40(5):663-70.
112. Szulc P, Seeman E, Delmas PD. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2000;11(4):281-94.
113. Lanzkowsky P, Atlas M. Hemolytic Anemia; Thalassemias. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 4th ed. New York 2005: 181-91.
114. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther.* 2007;9 Suppl 1:S1.
115. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology.* Aralık 2001;142(12):5050-5.

116. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK Ligand and Osteoprotegerin: Paracrine Regulators of Bone Metabolism and Vascular Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Nisan 2002;22(4):549-53.
117. Stejskal D, Bartek J, Pastorková R, Růžicka V, Oral I, Horalík D. Osteoprotegerin, RANK, RANKL. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov.* Aralık 2001;145(2):61-4.
118. Blair JM, Zheng Y, Dunstan CR. RANK ligand. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(6):1077-81.
119. Armas LAG, Recker RR. Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Eylül 2012;41(3):475-86.
120. Shahnazi M, Khatami A, Shamsian B, Haerizadeh B, Mehrafarin M. Bony Lesions in Pediatric Acute Leukemia: Pictorial Essay. *Iran J Radiol.* Mart 2012;9(1):50-6.
121. Kunstreich M, Kummer S, Laws HJ, Borkhardt A, Kuhlen M. Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* Kasım 2016;101(11):1295-305.
122. Primary epiphyseal arteriopathy in a mouse model of steroid-induced osteonecrosis - PubMed [İnternet]. [a.yer 09 Ocak 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23673001/>
123. Yin L, Li Y bai, Wang Y sheng. Dexamethasone-induced adipogenesis in primary marrow stromal cell cultures: mechanism of steroid-induced osteonecrosis. *Chin Med J (Engl).* 05 Nisan 2006;119(7):581-8.
124. Janke LJ, Liu C, Vogel P, Kawedia J, Boyd KL, Funk AJ, vd. Primary epiphyseal arteriopathy in a mouse model of steroid-induced osteonecrosis. *Am J Pathol.* Temmuz 2013;183(1):19-25.
125. Vora A. Management of osteonecrosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* Aralık 2011;155(5):549-60.

126. Vora A, Goulden N, Wade R, Mitchell C, Hancock J, Hough R, vd. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* Mart 2013;14(3):199-209.
127. Orgel E, Mueske NM, Wren T a. L, Gilsanz V, Butturini AM, Freyer DR, vd. Early injury to cortical and cancellous bone from induction chemotherapy for adolescents and young adults treated for acute lymphoblastic leukemia. *Bone.* Nisan 2016;85:131-7.
128. Swiatkiewicz V, Wysocki M, Odrowaz-Sypniewska G, Koltan A, Manysiak S, Dylewska K. Bone mass and bone mineral metabolism at diagnosis and after intensive treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol.* Aralık 2003;41(6):578-80.
129. Davies JH, Evans B a. J, Jones E, Evans WD, Jenney MEM, Gregory JW. Osteopenia, excess adiposity and hyperleptinaemia during 2 years of treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia without cranial irradiation. *Clin Endocrinol (Oxf).* Mart 2004;60(3):358-65.
130. Kohler JA, Moon RJ, Sands R, Doherty LJ, Taylor PA, Cooper C, vd. Selective reduction in trabecular volumetric bone mineral density during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Bone.* Ekim 2012;51(4):765-70.
131. Rayar MS, Nayiager T, Webber CE, Barr RD, Athale UH. Predictors of bony morbidity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 15 Temmuz 2012;59(1):77-82.
132. Gilsanz V, Chalfant J, Mo AO, Lee DC, Dorey FJ, Mittelman SD. Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength. *J Clin Endocrinol Metab.* Eylül 2009;94(9):3387-93.
133. Winter C, Müller C, Brandes M, Brinkmann A, Hoffmann C, Harges J, vd. Level of activity in children undergoing cancer treatment. *Pediatr Blood Cancer.* Eylül 2009;53(3):438-43.

134. Biberoglu S, Osteoporoz Patogenezi, Ed: Gökçe-Kutsal Y, Osteoporoz, 2. Baskı, Günes Kitabevi, Ankara 2005: 37-60.
135. Eryavuz-Sarıdoğan M, Osteoporozun Tanımı ve Sınıflandırılması, Ed: Gökçe-Kutsal Y, Osteoporoz, 2. Baskı, Günes Kitabevi, Ankara 2005: 1-4.
136. Faulkner KG. Update on bone density measurement. Rheum Dis Clin North Am. Şubat 2001;27(1):81-99.
137. Demir M, Özmen Ö, Uslu İ. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümlerine 99mTc Tüm Vücut Kemik Aktivitesinin Etkileri. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 200;31(4):196-201.
138. Dilşen G: Metabolik kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde kemik mineral ölçüm yöntemleri. Klinik gelişim 1992 (5): 1952-1956.
139. Gökçe - Kutsal Y: Osteoporoz. Beyazova M, Gökçe - Kutsal Y (eds): Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Cilt 2. Güneş Kitabevi, Ankara, 2000: 1872-1893.
140. Cortet B, Boutry N, Dubois P, Bourel P, Cotten A, Marchandise X. In vivo comparison between computed tomography and magnetic resonance image analysis of the distal radius in the assessment of osteoporosis. J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom. 2000;3(1):15-26.
141. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Solà M, del Rio L, Setoain J, vd. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 2001;12(10):811-22.
142. Sindel D: Osteoporozda tanısal algoritma. 19. Ulusal FTR Kongresi, Konferans Metinleri Kitapçığı, 2003: 33-38.
143. Rizzoli R, Slosman D, Bonjour JP. The role of dual energy X-ray absorptiometry of lumbar spine and proximal femur in the diagnosis and follow-up of osteoporosis. Am J Med. 27 Şubat 1995;98(2A):33S-36S.

144. Bonnick SL, Lewis LA, Editors. Bone Densitometry for Technologists. Chapter 10. Humana Press Inc, New Jersey, 2006.
145. Predicting the risk of fracture at any site in the skeleton: are all bone mineral density measurement sites equally effective? Blake GM, Knapp KM, Spector TD, Fogelman I. *Calcif Tissue Int.* 2006;78:9-17.
146. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Pols HA. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone.* 2004; 34:195-202.
147. 6 Donmez AD, Isik P, Cetinkaya S, Yarali N. Bone Loss in Pediatric Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Eurasian J Med.* 2019;51(1):38-41.
148. Ratei R, Schabath R, Karawajew L, Zimmermann M, Möricke A, Schrappe M, vd. Lineage classification of childhood acute lymphoblastic leukemia according to the EGIL recommendations: results of the ALL-BFM 2000 trial. *Klin Padiatr.* Mayıs 2013;225 Suppl 1:S34-39.
149. Tekgündüz E, Demir M, Akpınar S. Prognostik Faktörler Işığında Akut Lenfoblastik Lösemi. *UHOD,* 2010;20(1):57-66.
150. Acute Myelogenous Leukemia | Williams Hematology, 10e | AccessHemOnc | McGraw Hill Medical.
151. Dewald G, Ketterling R, Wyatt W, Stupca P. Cytogenetic Studies in Neoplastic Hematologic Disorders. *Clinical Laboratory Medicine.* 2002:658- 85.
152. Biswas S, Chakrabarti S, Chakraborty J, Paul PC, Konar A, Das S. Childhood acute leukemia in West Bengal, India with an emphasis on uncommon clinical features. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2009;10(5):903-6.
153. Arroyo IL, Brewer EJ, Giannini EH. Arthritis/arthritis and hypermobility of the joints in schoolchildren. *J Rheumatol.* 01 Haziran 1988;15(6):978-80.
154. Tubergen DG, Bleier A, Ritchey AK, Friehling E. Acute lymphoblastic leukemia. In: Kliegman RM, St Geme III JW, Blum NJ , SHAH SS , Tasker RC ,

Wilson KM , Behrman RE (eds) , Nelson Textbook Of Pediatrics (21th ed).
Philadelphia, PA: Elsevier, 2020 :10412-10427.

155. Jackmann N, Mäkitie O, Harila-Saari A, Gustafsson J, Nezirevic Dernroth D, Frisk P. Vitamin D status in children with leukemia, its predictors, and association with outcome. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(4):e28163.
156. Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 [a.yer 27 Mart 2022];(10). Erişim adresi:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006944.pub2/abstract>
157. Türe E, Müderrisoğlu S, Acı R, Çubukçu M, Erdem MA. Evaluation of Vitamin D Levels in Adolescents and Children According to Age, Sex and Seasonal Charesteristics. *Ank Med J*. 2020;20(2):380-6.
158. Arikoski P, Komulainen J, Voutilainen R, Riikonen P, Parviainen M, Tapanainen P, vd. Reduced bone mineral density in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 01 Mayıs 1998;20(3):234-40.
159. Bone Mineral Density in Children and Adolescents: Relation to Puberty, Calcium Intake, and Physical Activity* Annemieke M. Boot, Maria A. J. de Ridder, Huibert A. P. Pols, Eric P. Krenning, Sabine M. P. F. de Muinck Keizer-Schrama *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 82, Issue 1, 1 January 1997, Pages 57–62.
160. Donmez AD, Isik P, Cetinkaya S, Yarali N. Bone Loss in Pediatric Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Eurasian J Med*. Şubat 2019;51(1):38-41.
161. Marinovic D, Dorgeret S, Lescoeur B, Alberti C, Noel M, Czernichow P, vd. Improvement in bone mineral density and body composition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a 1-year prospective study. *Pediatrics*. Temmuz 2005;116(1):e102-108.

162. Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, Webber C, Gill GJ, Dawson S, vd. Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. Kasım 1996;11(11):1774-83.
163. Kaste SC, Jones-Wallace D, Rose SR, Boyett JM, Lustig RH, Rivera GK, vd. Bone mineral decrements in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: frequency of occurrence and risk factors for their development. *Leukemia*. Mayıs 2001;15(5):728-34.
164. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 Nisan 2004;22(7):1215-21.
165. Muszynska-Roslan K, Krawczuk-Rybak M, Krasowska I, Konstantynowicz J, Luczynski W. [Vertebral compression fractures--the first manifestations of acute lymphoblastic leukemia of childhood]. *Med Wieku Rozwoj*. Aralık 2004;8(4 Pt 2):1055-62.
166. Latoch E, Konstantynowicz J, Krawczuk-Rybak M, Panasiuk A, Muszyńska-Roslan K. A long-term trajectory of bone mineral density in childhood cancer survivors after discontinuation of treatment: retrospective cohort study. *Arch Osteoporos*. 2021;
167. Siviera Miachon AA, Lucia de Martino Lee M, Guerra-Junior G, Spinola-Castro AM. Are survivors of Childhood Lymphoblastic Leukemia at Risk for Low Bone Mass? *J Leuk* 2014;2: 150-157.
168. Gurney JG, Kaste SC, Liu W, Srivastava DK, Chemaitilly MD, Ness KK, Lancot JQ, Ojha RP, Nottage KA, Wilson CL, Li Z, Robinson LL, Hudson MM. Bone mineral density among long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1270-1276.
169. Tsujioka T, Sugiyama M, Ueki M, Tozawa Y, Takezaki S, Ohshima J, Cho Y, Yamada M, Iguchi A, Kobayashi I, Ariga T.(2018). Difficulty in the diagnosis of bone and joint pain associated with pediatric acute leukemia; comparison with

juvenile idiopathic arthritis, *Modern Rheumatology*, 28:1, 108-113, DOI:
10.1080/14397595.2017.1332474.

