



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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ
HASTALARDA K2 VİTAMİNİNİN OSTEOPOROZDAKİ
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail SOLMAZ

KAYSERİ-2013



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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ
HASTALARDA K2 VİTAMİNİNİN OSTEOPOROZDAKİ
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail SOLMAZ

**Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Bilimi tarafından
TSU-12-3778 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Danışman
Prof. Dr. M. Akif ÖZDEMİR**

KAYSERİ-2013

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Tamer GÜNEŞ şahsında tüm öğretim üyelerine, yan dal uzmanlarına ve asistan arkadaşlarıma; tez çalışmamı yöneten, her aşamasında bana destek olan ve yol gösteren değerli hocam Sayın Prof. Dr. M. Akif Özdemir'e; tezimin biyokimyasal parametrelerinin çalışılmasında yardımcı olan Prof. Dr. Sebahattin MUHTAROĞLU hocama ve tezimin istatistiksel analizinin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doc. Dr. Ferhan ELMALI' ya teşekkür ederim.

Ayrıca hayatım boyunca her zaman yanımda olan basta annem, eşim ve oğlum olmak üzere tüm aileme, tez çalışmam boyunca desteklerini üzerimden eksik etmeyen tüm sevdiklerime teşekkür ederim.

İsmail SOLMAZ

Kayseri, 2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. AKUT LÖSEMİLER	4
2.2. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ	4
2.3. TANI	7
2.4. TEDAVİYE GENEL BAKIŞ.....	15
2.5. TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI.....	19
2.6. GEÇ YAN ETKİLER.....	21
2.7. ALL’NİN VE/VEYA TEDAVİNİN KOMPLİKASYONU OLAN OSTEOPOROZ	22
2.8. ALL’Lİ HASTALARDA OSTEOPOROZ NEDENLERİ.....	25
2.9. OSTEOPOROZDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	29
2.10. OSTEOPOROZDA LABORATUVAR BULGULARI	31
2.11. KEMİK YAPIM MARKERLERİ	32
2.12. KEMİK YIKIM MARKERLERİ	35
2.13. OPG-RANKL-RANK SİSTEMİ.....	35
2.14. TEDAVİ	38
3. MATERYAL VE METOD.....	43
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	60

6. SONUÇLAR	78
KAYNAKLAR	82
TEZ ONAY SAYFASI.....	100

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çocukluk Çağı Lösemilerinde Etyolojik Faktörler.....	6
Tablo 2. Akut lenfoblastik lösemi olgularının tanıdaki klinik ve laboratuvar bulguları...	8
Tablo 3. ALL’de Prognostik Faktörler.....	10
Tablo 4. Akut lenfoblastik lösemide morfolojik sınıflama (FAB sınıflaması)	11
Tablo 5. İmmünolojik alt tipe göre klinik özellikler. (4)	12
Tablo 6. TR ALL-2000 protokolü risk sınıflaması (23,24)	14
Tablo 7. Çocukluk Yaş Grubunda Osteopeni/Osteoporoz Nedenleri	23
Tablo 8. Steroide bağlı osteoporozda patogenezi (56).....	27
Tablo 9. Kemik mineral yoğunluğu ölçüm yöntemleri (63,64).	30
Tablo 10. Kemik döngüsünün yapım ve yıkım parametreleri (66).....	31
Tablo 11. Hastaların demoŞekil verileri	47
Tablo 12. Ca, P, Mg ve ALP nin Aylara Göre Dağılımı.....	47
Tablo 13. OPG, RANKL,OPG/RANKL ve TRAP 5b’nin aylara göre değerlendirilmesi.....	51
Tablo 14. Ankarboksileosteokalsinin aylara göre değişimi	54
Tablo 15. PICP’nin aylara göre değişimi	56
Tablo 16. Lomber vertebra ve femur boynunun DEXA Z skorunun aylara göre değişimi.....	57

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Öncül osteoklastın olgun osteoklasta farklılaşmasında OPG, RANK ve RANKL'in rolü	37
Şekil 2. K1 Vitamini (Fillokinon)	40
Şekil 3. K2 Vitamini (Menakinon-n, MK-n)	40
Şekil 4. Serum ALP değerlerinin aylara göre değişimi.....	48
Şekil 5. Serum K-ALP değerlerinin aylara göre değişimi	48
Şekil 6. Serum Ca değerlerinin aylara göre değişimi.....	49
Şekil 7. Serum P değerlerinin aylara göre değişimi.....	49
Şekil 8. Serum Mg değerlerinin aylara göre değişimi	50
Şekil 9. Serum OPG değerlerinin aylara göre değişimi	52
Şekil 10. Serum RANKL değerlerinin aylara göre değişimi	52
Şekil 11. Serum OPG/RANKL değerlerinin aylara göre değişimi	53
Şekil 12. Serum TRAP 5b değerlerinin aylara göre değişimi.....	53
Şekil 13. Serum ucOC değerlerinin aylara göre değişimi.....	55
Şekil 14. Serum PICP değerlerinin aylara göre değişimi.....	56
Şekil 15. Lomber vertebra DEXA Z skorunun aylara göre değişimi.....	58
Şekil 16. Femur boynu DEXA Z skorunun aylara göre değişimi.....	58

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
ALP	: Alkalen fosfataz
AML	: Akut miyelositik lösemi
BMC	: Kemik mineral içeriği
BMD	: Bone mineral density
BMU	: Bone metabolizm unit
BOS	: beyin omurilik sıvısı
BSALP	: Kemiğe spesifik alkalen fosfataz
Ca	: Kalsiyum
CD	: Cluster of Differentiation
cOC	: Karboksile osteokalsin
DEXA	: Dual enerji ışını absorbsiometri
DKK	: Doruk kemik kütlesi
DPA	: Dual foton absorbsiometri
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
EBV	: Epstein-Barr Virus
EFS	: Olaysız sağ kalım
FAB	: French American British
HLA	: İnsan doku antijeni
HRG	: Yüksek risk grubu
K-ALP	: Kemiğe spesifik alkalen fosfataz
KİT	: Kemik iliği transplantasyonu
KMD	: Kemik mineral dansitesi
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
L-asp	: L asparajinaz

Mg	: Magnezyum
MPG	: Matrix Gla Protein
MRD	: Minimal rezidüel hastalık
MRG	: Orta risk grubu
MSS	: Merkezi sinir sistemi
MTX	: Metotreksat
NF-κB	: Nuclear Factor Kappa B
OC	: Osteokalsin
OPG	: Osteoprotegerin
OPGL	: Osteoprotegerin ligand
P	: Fosfor
PICP	: Karboksi terminal prokollajen propeptit
PTH	: Parathormon
RANK	: Nükleer faktör kapa B reseptörü
RANKL	: Nükleer faktör kapa B reseptör ligandı
RT	: Radyoterapi
SRG	: Standart risk grubu
SSS	: Santral sinir sistemi
SXA	: Single enerji X-Ray absorpsiometri
TNF	: Tümör nekroz faktör
TR ALL BFM	: Türk akut lenfoblastik lösemi Berlin Frankfurt Münster
TRAP 5b	: Tartarat dirençli asit fosfataz 5b
ucOC	: Ankarboksile osteokalsin
WHO	: Dünya sağlık örgütü

ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA K2 VİTAMİNİNİN OSTEOPOROZDAKİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amacımız akut lenfoblastik lösemi nedeniyle takip edilen çocukluk çağı hasta grubunda, hastalık ve tedaviye bağlı kemik metabolizmasındaki değişimleri ve bunlar üzerine üzerine vitamin K türevi menakinonun etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Materyal ve metot: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji bilim dalında yeni tanı almış 29 akut lenfoblastik lösemili hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşları 1 ile 17 arasında değişmekteydi. Hastaların hepsine Türk akut lenfoblastik lösemi Berlin Frankfurt Münster 2000 (TR ALL BFM 2000) tedavi protokolü uygulandı. Randomize olarak seçilen 15 hastaya K2 vitamini verildi, 14 hastaya verilmedi. Çalışmanın başlangıcında tüm hastalara Dual Enerji X-ışını Absorpsiometrisi (DEXA) yöntemi ile lomber vertebradan (LV) ve femur boynundan (FN) kemik mineral yoğunlukları (KMY) ölçümü yapılarak, kalsiyum (Ca), fosfor(P), magnezyum (Mg), alkalen fosfataz(ALP), kemiğe spesifik alkalen fosfataz(BSALP), ankarboksile osteokalsin(ucOC), tartarat dirençli asit fosfataz 5b(TRAP 5b), karboksiterminal prokollajen propeptit (PICP), osteoprotegerin(OPG) ve reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL) tayini için serum örnekleri alındı. Aynı işlemler 1., 2., 3. ve 6. aylarda tekrar edildi.

Bulgular: Hastaların tanı anında, 1., 2., 3., ve 6. aylardaki ucOC değerlerine bakıldığında sadece 1. ayda K2 vitamini alan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş bulundu ($p:0.016$), diğer aylarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hastaların tanı anında, 1., 2., 3., ve 6. aylardaki PICP değerlerine bakıldığında 2. ayda ve 3. aydaki değerlerde K2 vitamini alan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulundu (2. ayda $p:0.05$, 3. ayda $p:0.005$), diğer aylarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hastaların tanı anında, 1., 2., 3., ve 6. aylardaki OPG/RANKL oranlarına bakıldığında sadece 1. ayda K2 vitamini alan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulundu ($p:0.015$) diğer aylarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hastaların

tanı anında, 1., 2., 3., ve 6. aylardaki DEXA yöntemi ile lomber vertebradan ve femur boynundan KMY ölçümleri, serum Ca, P, Mg, ALP, BSALP, TRAP 5b, OPG ve RANKL değerlerine bakıldığı zaman K2 vitamini alan ve almayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: K2 vitamininin (menakinon), ALL’li hastalarının kemik metabolizması üzerine olumlu etkileri görülmüştür.

Anahtar kelimeler: K2 vitamini, Akut lenfoblastik lösemi, Kemik metabolizması

CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA PATIENTS, EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF VITAMIN K2 IN OSTEOPOROSIS

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to evaluate changes in bone metabolism caused by disease and treatment as well as effect of menakinon, a vitamin K derivative, on these changes in a pediatric patient group which has been followed with acute lymphoblastic leukemia.

Material and Method: Overall, 29 pediatric patients (aged 1-17 years) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in Pediatric Hematology & Oncology Department of Erciyes University, Medicine School were included to the study. All patients received Turkish Acute Lymphoblastic Leukemia Berlin Frankfurt Munster 2000 (TR ALL BFM 2000) protocol. Vitamin K2 was given to 15 patients who were randomly selected. Remaining 14 patients didn't receive vitamin K2. At the baseline, bone mineral density (BMD) was measured from lumbar vertebra and femur neck via dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) and blood samples were drawn to measure calcium (Ca), phosphor (P), magnesium (Mg), alkaline phosphatase (ALP), bone-specific alkaline phosphatase (BSALP), uncarboxylated osteocalcin (ucOC), tartrate resistant acid phosphatase 5b (TRAP 5b), carboxyl terminal procollagen propeptide (PICP), osteoprotegerin (OPG) and receptor activator nuclear kappa B ligand (RANKL) in all patients. The same parameters were re-evaluated on the months 1, 2, 3 and 6.

Findings: When ucOC values at baseline and on the months 1, 2, 3 and 6 were considered, no significant difference was found between groups in all time points other than month 1 where a significant decrease was detected in ucOC value in the group received vitamin K2 (p:0.016). When PICP values at baseline and on the months 1, 2, 3 and 6 were considered, a significant increase was found on the months 2 and 3 in the group received vitamin K (p: 0.05 and p: 0.005, respectively), whereas no significant difference was detected in other time points. When OPG/RANKL ratio at baseline and on the months 1, 2, 3 and 6 were considered, no significant difference was found between groups in all time points other than month 1 where a significant increase was detected in OPG/RANKL ratio in the group received vitamin K2 (p:0.015). When other parameters including BMD measurements from lumbar vertebra and femur neck, serum

Ca, P, Mg, ALP, BSALP, TRAP 5 b, OPG and RANKL values were considered, no significant difference was found between groups ($p>0.05$).

Conclusion: Positive effects of vitamin K2 (menakinon) on bone metabolism was observed in patients with ALL.

Keywords: Vitamin K2, acute lymphoblastic leukemia, bone metabolism

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lösemiler, çocukluk çağı kanserleri içinde en yaygın olanıdır ve tüm çocukluk çağı malignitelerinin 1/3'ünü oluşturmaktadırlar. ALL ise, tüm lösemi vakalarının %75'ini oluşturmaktadır. Çok küçük bir grup bazı genetik sendromlarla ilişkili olmakla birlikte, büyük bir kısmında ana neden bilinmemektedir.

Sistemik bir hastalık olmasından dolayı tedavi temelde kemoterapiye dayanır. Son yıllarda ALL'nin prognostik faktörlerinin iyi tanımlanması ve yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi ile birlikte hastalıktan sağkalım oranları büyük ölçüde artmıştır. Sağkalımdaki bu ilerleme, dikkatleri tedaviye bağlı geç yan etkilere odaklamıştır. Tedavinin uzun süreli sekelleri olarak entelektüel ve psikomotor fonksiyonlarda gerilik, nörolojik ve endokrinolojik anomaliler, kemik formasyonundaki bozukluklar, reproduktif fonksiyonlarda azalma, kardiyotoksisite ve sekonder maligniteler artan sıklıklarla bildirilmektedir.

Özellikle osteopozun hastaların yaşam kalitesini ve fizik aktivitelerini büyük ölçüde etkilemesinden dolayı, çocukluk çağı kanserlerinde tedavinin önemli bir geç yan etkisi olarak önemi giderek artmaktadır.

Osteoporoz / osteopeni tanı anında, tedavi boyunca ve tedavi sonrası uzun süreli olmak üzere hastalığın tüm fazlarında saptanabilmektedir. Hastalığın kendisi ve sitotoksik ilaçlar yanında kranial irradasyonun uzun süreli etkileri, hormonal faktörler, egzersiz kapasitesindeki düşüklük, hastalığa ve verilen tedaviye bağlı oluşan beslenme bozuklukları, fiziksel inaktivite ve erkek cinsiyet de osteoporoz gelişimi için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.

Erişkin yaşamdaki kemik sağlığının gerçekte çocukluk döneminde ulaşılan maksimum kemik kitlesi ile ilişkili olduğunun anlaşılmasından sonra, osteoporozun koruyucu hekimlikteki önemi artmıştır. Osteoporoz; düşük kemik kitlesi, kemik dokusundaki trabekulada incelmeye-perforasyon ile belirlenen yapısal bozukluk, kemik dayanıklılığında azalma ve böylelikle kırılabilirliğin artması olarak tanımlanabilir. Kemik kütlelerinde eksilme; zirve kemik kütlelerinde ulaşmada yetersizlik, kemik rezorbsiyonunda artış, kemik formasyonunda yetersizlikten kaynaklanabilir.

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü, iskeleti yani kemik sağlığını değerlendirmede çok yararlıdır. Çünkü kemik kitlesi; iskelet gücünü-kuvvetini dayanıklılığını % 80-90 oranında belirtir. Kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesinde; konvansiyonel radyografi, kantitatif kompitörize tomografiler, ultrasonografi, lineer absorbsiyon yöntemleri (dual enerji X ray absorbtometry-DEXA, Dual Photon Absorbtometry (DPA) ve single enerji X-Ray absorbtometry (SXA)) yöntemleri kullanılır.

ALL’li hastalarda osteopatilere yaklaşımda belirlenmiş mutlak bir tarama ve görüntüleme protokolü bulunmamakla birlikte DEXA yöntemi günümüzde osteopeni ve osteoporoz açısından “altın standart” olarak kabul görmektedir. Rutin DEXA taramalarıyla osteopenilerin erken yakalanması sağlanmış ve zamanında tedavinin düzenlenmesi ile yaşam kalitesi ve morbidite üzerinde belirgin olumlu katkıları gözlenmiştir.

Kemik mineral içeriği (g) ve alan (cm²)-volüm (cm³) bilgileri elde edilir. Buna göre kemik mineral içeriği / alan (g/cm²) ve kemik mineral içeriği / volüm(g/cm³) bilgileri elde edilir. Ancak burada önemli olan verilerin yaşa göre sağlıklı grupla karşılaştırılması yani Z skoru ile değerlendirme yapılmasıdır. Z skoru -2,5 altında olduğu durumda osteoporoz, - 1 altında olduğunda da osteopeniden söz edilir.

K vitamininin yapılan bilimsel çalışmalar sonucunda çocuklarda güçlü ve sağlıklı kemikler için gerekli olduğu gösterilmiştir. Özellikle K2 vitamininin osteoklast aktivasyonunu inhibe ettiği ve osteokalsin üzerinden kemik oluşumunu aktive ettiği ispatlanmıştır.

Kemik yapım ve yıkım markerlerinin osteoporozda tanı ve tedavinin takbinde faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Ancak çocukluk çağı osteoporozunda bu markerler ile yapılmış çalışma sayısı çok azdır ve güvenilirliklerinin zayıf olduğu düşünülmektedir.

Bu alışmada ALL’li hastalarda sıklıkla oluşan osteoporozda, kemik mineral yoğunluğu ve kemik yapım / yıkım markerleri değerlendirilerek vitamin K turevi menakinonun etkisini gormek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT LÖSEMİLER

Akut lösemiler, hemopoetik kök hücrelerinin anormal farklılaşması ve çoğalması ile karakterizedir. Bu hücreler kemik iliğini doldurarak normal kan hücrelerinin gelişme ve farklılaşmasını engellerler. Semptomlar; anemi, nötropeni ve trombositopeninin derecesine veya dokuların infiltrasyonuna bağlıdır.

Akut lösemilerin geleneksel sınıflaması morfolojik ve sitokimyasal özelliklerine göredir. Bununla birlikte immünoloji, moleküler biyoloji ve sitogenetik alanındaki güncel gelişmeler normal hemopoetik hücrelerle, lösemik hücreler arasındaki farklı biyolojik göstergeleri anlamamızı sağlamıştır (1). Akut lösemiler hücresel orjinine göre iki gruba ayrılır. Miyeloid/granülosit hücre serisinden gelişenler akut miyelositik lösemileri (AML); lenfositik öncü hücrelerden gelişenler ise ALL'yi oluşturur (2).

2.2. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ

2.2.1. Tarihçe

Lösemili ilk vaka literatürde ilk kez 1827'de bildirilmesine rağmen, 1845'te Virchow Almanya'dan, Bennett ve Craigie İskocya'dan "beyaz kan"a ait ayrı vaka bildirileri sunmuşlar ve 2 yıl sonra 1847'de Virchow bu hastalığa "lösemi" ismini vermiştir. 1913'lere gelindiğinde lösemi, kronik lenfositik, kronik miyeloid, akut lenfositik, miyeloblastik, monositik ve eritrolösemi olarak sınıflanıyordu.

Çocukluk çağı akut lösemisinin 1-5 yas arasında daha sık görüldüğü ilk kez 1917'de bildirilmiştir. Bütün çocukluk çağı lösemilerini 1960'ların sonlarına kadar aynı grupta tutup benzer tedavi veren birçok klinisyen tarafından, akut lenfoid ve akut miyeloid

lösemilerde prednizon ve metotreksat cevabının farklı olduğunun anlaşılmasıyla, bunları birbirinden tam olarak ayıracak yeni teknolojilerin kullanılmasının gerekliliği belirtilmiştir. Lösemilerin tanımlandığı son 150 yıldan beri sınıflandırma, özel boyama teknikleri, elektron mikroskopisi, kromozomal analiz, immünofenotiplendirme ve moleküler genetik çalışmalar gibi yeni teknolojilerin gelişmesine ve klinik araştırmalara paralel olarak ilerlemiştir (3).

Çocukluk çağı ALL'sinde, 1960'ların başlarında 5 yıllık yaşam oranları metotreksat, prednizon ve merkaptopurin kullanımına rağmen % 3-5 civarında iken son 40 yılda, ALL biyolojisinin daha iyi anlaşılması, risk gruplarına göre tedavilerin geliştirilmesi, farmakoloji ve destek tedavilerindeki ilerlemeler, randomize kontrollü çalışmalar ve yakın uluslararası işbirliği sonucu, 5 yıllık olaysız sağ kalım %80'i bulmuştur ve bu oranın daha da düzelmesi için çalışmalar devam etmektedir (4).

2.2.2. Epidemiyoloji ve İnsidans

Çocukluk çağı kanserlerinin % 25-30'unu lösemiler oluşturur. Lösemilerin % 75-85'ini ise ALL oluşturur. Yıllık insidans Amerika Birleşik Devletleri'nde 4/100.000 olarak belirtilmektedir. En sık 1-4 yaşta saptanır. Kız/ erkek oranı 1/1.2-1.3'dır. Beyaz ırkta sarı ve siyah ırka göre daha sık saptanır (5,6).

Ülkeler arasında çocukluk çağı malign hastalıkları içinde, ALL'nin görülme sıklığına bakıldığında istatistiklerin çok güvenilir olmadığı Hindistan gibi ülkelerde sıklık %11 iken Kosta-Rika'da %44.7 gibi yüksek oranlar bildirilmektedir. Japonya ve Norveç gibi ülkelerde 1-19 yaş arasında milyonda 21-22 vaka bildirilmektedir. Ülkemizde henüz sağlıklı istatistikler elde edilememektedir. Ancak merkezlere ulaşan vakalar arasında lösemi görülme sıklığını tüm malignitelerin %30'u olarak verebiliriz. İstatistiklerin sağlıklı olduğu ABD gibi ülkelerde ALL'de yıllık yeni vakalarda %1.6'lık artıştan bahsedilmektedir. Bu durum tanı olanaklarının artışı ile açıklanabileceği gibi çevresel kirlenmeye de bağlanabilir.

2.2.3. Etiyoloji

Akut lösemilerin nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte lösemi etiyojisindeki önemli faktörler Tablo 1'de verilmiştir. Akut lenfoblastik lösemi gelişimi ile ilişkisi bilinen en önemli enfeksiyon etkeni Epstein-Barr virusu olup, Burkitt lenfoma/lösemi

(ALL L3) olgularında Afrika'da %95, Avrupa ve Kuzey Amerika'da %20'sinde Epstein-Barr virusu genomu gösterilmiştir.

Tablo 1. Çocukluk Çağı Lösemilerinde Etyolojik Faktörler

1.İyonize radyasyon
2.Kimyasal ajanlar (örn. Akut miyeloblastik lösemi' de benzen)
3.İlaçlar (örn: alkileyici ajanlar tek başına veya radyoterapi ile birlikte uygulanması sekonder akut miyeloblastik lösemi riskini arttırır.)
4.Genetik faktörler:
a.Monozigot ikizlerde: hayatın ilk beş yılı içinde ikizlerden birinde lösemi gelişirse, ikinci ikizde de gelişme riski %20' dir.
b.Lösemili bir hastanın kardeşinde de lösemi görülme insidansı genel popülasyona göre dört kat daha yüksektir.
c.Kromozomal anomaliler:
I. Trizomi 21' de 10 yaşından önce lösemi riski 1/95
II. Bloom Sendromu' nda 30 yaşından önce lösemi riski 1/8
III. Fankoni Anemisi' nde 16 yaşından önce lösemi riski 1/12 olarak saptanmıştır.
d. İnsidansın yüksek saptandığı diğer genetik hastalıklar:
I. Konjenital agamaglobülinemi
II. Poland Sendromu
III. Shwachman-Diamond sendromu
IV. Ataksi telenjektazi
V. Li-Fraumeni sendromu (p53 mutasyonu)
VI. Nörofibromatozis
VII. Diamond-Blackfan anemisi
VIII. Kostmann hastalığı

Greaves, fetal dönemde meydana gelebilen genetik değişikliklerin hazırladığı zeminde, çocukluk çağındaki viral enfeksiyonların uyarısı ile artan lenfoid hücre çoğalması sırasında oluşan ikinci bir değişikliğin B-öncül ALL gelişimine yol açabileceği hipotezini geliştirmiştir. Aradan geçen 20 yıldan sonra Greaves tezini yeni yöntemlerin sağladığı veriler ile destekleyerek ikinci vuruşun kromozom sayı anomalileri ve delesyonlar gelişmesi şeklinde olduğunu savunmaktadır (7).

Geçmişte sık enfeksiyonun lösemi uyarıcı bir faktör olduğu söylenirken, son yıllarda yeni bir varsayım erken enfeksiyonlarla tanışmanın, örneğin kreşe gitmenin bağışıklık

sistemini uyararak lösemi oluşumunu engellediği görüşüdür. İngiltere’de yapılan bir araştırmada geç kreş veya yuvaya gidenlerde lösemi gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (8).

2.3. TANI

2.3.1. Klinik Belirti ve Bulgular

Akut lenfoblastik lösemili bir olguda semptomlar teşhisten önceki birkaç gün ila birkaç ay arasında bir zaman diliminde başlar. Bazen asemptomatik bir olgu rutin kan sayımında ortaya çıkabilirken bazen yaşamı tehdit edici kanama, enfeksiyon ya da solunum sıkıntısı ile gelebilir. Anemi, nötropeni, trombositopeni gibi kemik iliğinin infiltrasyonu ya da lenfadenopati, hepatosplenomegali gibi lenfoid sistemin tutulması sonucu gelişen bulgular olabilir.(Tablo 2) Tanı anında %25 oranında kemik ve eklem bulguları, %10-23 oranında testis tutulumu, kanama veya tiflit ile karakterize gastrointestinal sistem bulguları, santral sinir sistemi (SSS) tutulumu (%5’ten az), sıklıkla yeni doğan lösemilerinde görülen deri tutulumu ve otopsilerde 1/3-2/3 oranında saptansa da %5’den az olguda görülen kalp tutulumu ve yine çok nadir akciğer tutulumu gibi ekstramedüller sistem bulguları saptanabilir (9).

Akut lenfoblastik lösemi tanısı ilk konulduğu zaman laboratuvar incelemeleri çoğu kez normokrom normositer anemi, lökositoz, lökopeni veya trombositopeni ve periferik yaymada blast varlığını ortaya koyar. Kemik iliğinde %25 ve üzeri blast olması ile tanı konulur. Akut lenfoblastik lösemide lenfoblastların parçalanması ile ortaya çıkan pürinlerin yıkılması sonucu kanda ürik asit değeri genellikle yüksektir. Kandaki ürik asit düzeyi böbrek tübülüslerine oturarak akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanan ürik asit nefropatisine yol açabilir. Ayrıca yine lenfoblastlardan açığa çıkan fosfatlar kalsiyumu bağlayarak kanda kalsiyum düzeyinin düşmesine yol açabilir. Akut lenfoblastik lösemide radyolojik incelemelerde olguların %5-10’unda mediastinal kitle ve kemiklerde medüller kanalda genişleme, metafizde transvers çizgiler, patolojik kırıklar gibi bulgular izlenebilir (10).

Sonuç olarak, lösemi tanısında en önemli klinik bulguların infiltrasyonlara bağlı organomegaliler olduğu, ancak bunların yokluğundaki nonspesifik yakınmalar zemininde lösemi tanısının çok ender ve bu nedenle güç olabileceği belirtilmiştir. Önerilen ve yeterli bulunan yaklaşım, şüpheli her olguda tam kan sayımının istenmesi

ve özellikle kan sayımında yaşa uygun değerlerde sapma olduğunda deneyimli bir gözün mikroskopik inceleme yapmasıdır. Lösemi varlığında çoğu kez lenfoblastlar görülecek ve tanı gerçekleştirilecektir. Bulguların şüpheli ve belirsiz olduğu yavaş seyirli olgularda ise ileri laboratuvar incelemelerin gerekli olmayıp, yakın izlemin yeterli olduğu belirtilmektedir. Bu hastalardaki olası tanı gecikmesinin, hastalığın yavaş seyiri nedeni ile olumsuz bir prognostik etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Tablo 2. Akut lenfoblastik lösemi olgularının tanıdaki klinik ve laboratuvar bulguları.

Klinik bulgular	Hasta yüzdesi %	Laboratuvar bulguları	Hasta yüzdesi %
Ateş	61	Lökosit sayısı (mm ³)	
Halsizlik	50	<10.000	53
Solukluk	19	10.000-50.000	30
Kanama	48	>50.000	17
Kemik ağrısı	23	Hemoglobin (g/dL)	
Lenfadenomegali	50	<7.0	43
Dalak büyüklüğü 1-4 cm	29	7.0-11.0	45
>5 cm	32	>11.0	12
Karaciğer büyüklüğü 1-4 cm	39	Trombosit sayısı	
>5 cm	32	(mm ³)	28
Mediastinal kitle	5-10	<20.000	47
SSS tutulumu	5	20.000-100.000	25
Testis tutulumu	2	>100.000	

2.3.2. Ayırıcı Tanı

Dikkatli hikaye alma, fizik muayene, periferik yayma ve kemik iliği bulguları ile olguların büyük çoğunluğuna tanı konulabilmektedir. Ancak viral enfeksiyonlar, idiyopatik trombositopenik purpura, aplastik anemi, miyelodisplastik sendrom, juvenil romatoid artrit, metastatik solid tümörler ile ayırıcı tanı yapmak gerekebilir. Özellikle bazı viral enfeksiyonlarda lökositoz, organomegali, periferik kanda blastlara benzeyen

Downey hücreleri görülebilir. Lenfoma, rabdomiyosarkoma, nöroblastoma gibi solid tümörler ile infiltrasyon tanıda karışıklığa yol açabilir. Kemik iliği bulguları, akım sitometri bulguları ve genetik bulgular ayırıcı tanıda yol göstericidir.

2.3.3. Prognoza Etki Eden Faktörler

Pediyatrik onkologların ALL tedavisinde çok daha başarılı hale gelmeleri ile birlikte, bir çok klinik çalışma, hastaları bazı prognostik faktörlere dayandırarak farklı risk gruplarına ayırma üzerine yoğunlaşmıştır. Böylelikle düşük risk grubunda bulunan hastalar, daha az yoğun protokollerle tedavi edilerek, tedavinin geç yan etkileri ve toksisitelerinden korunmuş olacaklardır. Yüksek riskli hastalarda ise daha agresif veya farklı tedavi protokolleri uygulanmaktadır (11).

Klasik olarak olumsuz risk faktörleri, erkek cinsiyet, siyah ırk, organomegali ve mediastinal kitle varlığı, kemik iliği dışı tutulumlar ve lenfadenopatinin derecesi, tanı anındaki normale yakın hemoglobin seviyesi, tanıdaki düşük trombosit sayısı, L3 tipi FAB morfolojisi, olumsuz sitogenetik ve immünofenotipik alt grup, miyeloid seri antijen pozitifliği şeklinde sıralanmaktadır. Ayrıca MSS tutulumunun varlığı, beslenme durumu, HLA tipleri, lenfoblastların taşıdığı glukokortikoid reseptör düzeyi ve remisyona girme süresi de diğer prognostik faktörler arasındadır.

Yaş ve lökosit sayısının temel prognostik faktörler olmasına karşın, güncel risk sınıflama sistemleri, tanı anında klinik ve laboratuvar bulguları, lösemik hücre karakteristikleri ve başlangıç tedavisine cevap gibi bazı parametreleri de sınıflamaya dahil etmiştir (11,12).

2.3.3.1. Tanı Anındaki Klinik ve Laboratuvar Bulguları

İlk tanı yaşı önemli bir prognostik faktör olarak bilinmektedir. Diğer yaş gruplarına göre bir yaşından küçük süt çocukları en kötü prognoza sahip iken, 2-6 yaş grubu en iyi prognoza sahiptir. Adölesanlar, çocuklarla karşılaştırıldığında daha kötü prognoza sahiptirler.

Tanı anında lökosit sayısı $20.000/\text{mm}^3$ altında olan hastalar iyi prognoza sahip iken, lökosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ üzerinde olan hastalar kötü prognoza sahiptir. B hücreli ALL'de prognoz T hücreli ALL'ye göre daha iyidir. Çoklu hücum tedavisine veya bir haftalık steroid monoterapisine yanıt, periferik kanda mutlak lösemik blast sayısı ya da

7 veya 14.günde kemik iliğindeki blastların yüzdesi, son yapılan birçok çalışmada prognozun önemli bir göstergesi olarak tanımlanmaktadır.

Genel olarak kızlarda prognoz, erkeklere göre daha iyi olduğu bilinmektedir. Beyaz ırkta prognoz siyah ırka göre daha iyidir. Tanı anında merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu, prognozun kötü olacağını gösterir (11).

Tablo 3. ALL’de Prognostik Faktörler

Faktör	İyi prognoz	Kötü prognoz
Yaş	1-6 yaş	< 1 yaş
Lökosit sayısı (/mm ³)	<20	>100
Steroid tedavisine yanıt	İyi yanıt	Yavaş yanıt
Hücum tedavisine yanıt	M1 kemik iliği	M2,M3 kemik iliği
Kromozom sayısı	>50	<45
DNA indeksi	≥1.16	≤1.16
Kromozomal translokasyon	<i>t</i> (12;21)	<i>t</i> (9;22), <i>t</i> (4;11)
5 yıllık EFS	>%80	%10-60

2.3.3.2. Lösemik Hücre Karakteristikleri

2.3.3.2.1. Morfoloji

Fab Sınıflaması

Günümüzde ALL’nin morfolojik ayrımında en sık kullanılan ve lenfoblastları hücre boyutu, çekirdek ve sitoplazma görünümü gibi morfolojik özelliklere göre L1, L2 ve L3 alt gruplarına ayıran sınıflama Fransa, Amerika ve Büyük Britanyanın baş harflerini taşıyan FAB sınıflamasıdır (Tablo 4). Akut lenfoblastik lösemiler içinde %85 oranı ile en sık görülen L1 morfolojisi, L2 (%14) ve L3 (%1) morfolojisine göre prognozu en iyi olandır (13).

Tablo 4. Akut lenfoblastik lösemide morfolojik sınıflama (FAB sınıflaması)

Lenfoblast	L1	L2	L3
Büyüklik	Küçük	İri, değişken	Büyük
Kromatin	Yoğun	Değişken	İnce
Çekirdek	Düzgün	Düzensiz, çentikli	Düzgün
Çekirdekcik	Yok, küçük	Büyük, belirgin	Belirgin
Sitoplazma	Çok dar	Daha geniş	Geniş
Stoplazmik bazofili	Hafif, orta	Değişken	Koyu
Stoplazmik vakoul	Değişken	Değişken	Belirgin

FAB L1: Hücreler homojen ve küçük olup, sitoplazmaları hafif bazofilik ve dardır. Çekirdek sınırları düzenlidir ve çekirdekcik yoktur ya da çok küçük ve belirsizdir.

FAB L2: Hücreler heterojen ve daha büyük olup, stoplazmaları daha geniştir. Değişken derecelerde bazofilik boyanır. Çekirdek sınırları düzensizdir ve çekirdekcik belirgin olup, bir veya daha fazla sayıdadır.

FAB L3: Hücreler homojen ve büyük olup, sitoplazmaları koyu bazofilik ve geniştir. Sitoplazmada belirgin vakuolizasyon vardır. Çekirdek yuvarlak, sınırları düzenlidir. Çekirdekcik büyük ve belirgin olup veziküller içerir. Bu hücrelerde mitoz sıktır. L3, Bukitt lenfomasının lösemik şekli olarak kabul edilmektedir.

Bu sınıflamaya göre çocukluk çağı ALL'lerinin % 85'i L1, % 14'ü L2 ve % 1'i L3 morfolojisine uymaktadır. Geniş seri çalışmaları ALL' de FAB morfolojisinin remisyon indüksiyonu, EFS ile genel sağkalım (Overall Survival (OS)) süresi açısından oldukça belirgin bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir. ALL-L1 alt tipi daha yüksek remisyon ve daha uzun süreli EFS'ye sahiptir (14-17).

2.3.3.2.2. İmmünofenotip

Lösemik lenfoblastlar spesifik morfolojik ve sitokimyasal özelliklerden yoksun olduklarından immünofenotipleme tanısal değerlendirmenin temelidir. Lösemi tanısını koymak ve immünolojik subklonlar arasında ayırım yapabilmek için bir antikor paneli kullanılmaktadır. Bu panel en azından soya spesifik bir işaretleyici içermelidir, örneğin B hücre serisi için CD19, T hücre serisi için CD7 ve myeloid hücreler için CD33 gibi

(18). Her ne kadar ALL, B serisi (erken pre-B, pre-B, geçiş pre-B, matür B) veya T serisi (erken, orta, geç timosit) yolaklarında bilinen normal matürasyon basamaklarına göre alt gruplara ayrılabilirse de terapötik önem açısından farklılık sadece T hücreli, matür B hücreli ve diğeri B hücreli (B hücreli prekürsör) immünfenotipler arasındadır (19). ALL'nin altı immünolojik alt tipi ve onların klinik özellikleri Tablo 5'te sunulmuştur (4). Bazı çalışmalarda B hücreli prekürsör ALL vakaları CD10 pozitif (Common ALL diye adlandırılan) ve CD10 negatif olarak iki gruba ayrılırken, T hücreli seri ise pre-T (pro-T) ve matür T hücreli lösemi olarak ayrılır (20,21). Prognostik önemlerine rağmen, bu kategoriler tedavi seçiminde kullanılmamıştır.

Tablo 5. İmmünolojik alt tipe göre klinik özellikler (4).

Alt tip	Tipik markerlar	%	İlişkili özellikler
B hücreli prekürsör	CD19+, CD22+, CD79a+, sIg±, ylg -, HLA-DR+	% 5	Yüksek lökosit sayısı, tanıda SSS lösemisi, psödoploidi, MLL gen yeniden düzenlemeleri, kötü prognoz
Pre pre B	CD10-		
Erken pre B	CD10+	% 63	1-9 yaş grubu, düşük lökosit sayısı, hiperploidi İyi prognoz
Pre B	CD10±, sIg+		
		% 16	Yüksek lökosit sayısı, psödoploidi, siyah ırk
B hücreli	CD19+, CD22+, CD79a+, sIg+, ylg +, sIg±+ veya sIg±+	% 3	Erkek predominansı, tanıda SSS lösemisi, abdominal kitle, renal tutulum
T hücre serisi	CD7+, sCI3+	% 12	Erkek predominansı, hiperlökositoz, ekstra medüller hastalık
T hücreli	CD2+, CD1±, CD4±, CD8±, HLA-DR-, TdT ±		
Pre-T hücreli	CD2-, CD1-, CD4-, CD8-, HLA-DR±, TdT+		
		% 1	Erkek predominansı, hiperlökositoz, ekstramedüller hastalık, kötü prognoz

2.3.3.2.3. Sitogenetik

Günümüzde genetik alanındaki yeni gelişmelerin kullanılması ile ALL'de % 90'ın üzerindeki hastada kromozomal anomaliler tespit edilebilmektedir. Özellikle akım sitometrisi kullanımı ile hücrelerin DNA miktarı tespit edilebilmekte ve hücrenin hangi fazda olduğu belirlenebilmektedir. Bu yöntemle belirlenen ve 50'den fazla kromozoma sahip hücrelerin bulunduğu hiperdiploidik ALL vakalarında prognoz daha iyi olduğu bildirilmektedir. Hipodiploidi yani 46'dan az kromozoma sahip ALL vakalarında ise prognoz kötüdür. Yapısal kromozom anomalileri ALL'de sık olarak bulunmakta ve vakaların yaklaşık % 40'ında translokasyon tespit edilmektedir. ALL'de % 3-5 oranında pozitif olan ve Philadelphia kromozomu olarak bilinen t(9;22) ile t(4;11) iki önemli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Bu iki translokasyon kötü prognostik kriterlerdendir (14,22).

2.3.3.3. Tedaviye Erken Yanıt

Tedavinin başlangıcını takiben lösemik hücrelerin eliminasyon hızı da hastalığın sonucunu etkiler. Tedaviye erken yanıt çok güçlü prognostik öneme sahiptir ve değerlendirmede farklı kriterler kullanılır.

a. 7. gün ve 14. gün kemik iliği cevabı: Multiajan kemoterapi ile tedaviye başladıktan sonra, 7 veya 14. günde kemik iliğinde, lösemik hücre yükünde hızlı bir azalma olan hastalarda prognoz çok daha iyidir.

b. Steroide periferik yanıt: 7 gün prednizonla profaz indüksiyonu ve bir doz intratekal metotreksat sonrası periferik blast sayısı $1000 /\text{mm}^3$ altına inmiş hastalar iyi prednizon cevabı olarak tanımlanır. Periferik blast sayısı $>1000 /\text{mm}^3$ olanlar ise kötü prednizon cevabı olarak adlandırılır ve prognoz çok daha kötüdür. Alman Berlin-Frankfurt-Münster klinik araştırma grubu tedavi protokolünü 7. gün steroid yanıtına göre planlamaktadır.

c. Multiajan induksiyon tedavisine periferik yanıt: Multiajan kemoterapinin başlangıcından 7-10 gün sonra lösemik hücrelerin periferik dolaşımda persiste etmesi artmış relaps riski ile ilişkilidir. Periferik blastların temizlenme hızı, B hücreli ALL'de olduğu gibi T hücreli ALL'de de prognostik öneme sahiptir.

d. indüksiyon tedavisi sonrası minimal rezidüel hastalık: İndüksiyon tedavisi sonrası klinik remisyonda olan hastalarda minimal rezidüel hastalık olabilir ve sadece PCR

veya flow sitometri gibi yüksek sensitiviteye sahip teknikler tarafından tesbit edilebilir. Birçok çalışmada minimal rezidüel hastalık ile hastalığın seyri arasında güçlü ilişki bulunmuştur (12).

Risk Gruplarının Belirlenmesi

Tedavi stratejisi hastaların 3 alt gruba ayrılmasına göre belirlenir ve gruplandırma aşağıdaki kriterlere göre yapılır (Tablo 6) (23,24);

1. Lökosit sayısı (Tanı anındaki)
2. Yaş (Tanı anındaki)
3. 8. gün periferdeki blast sayısı (1. gün prednizonun verildiği ilk gündür)
4. 33.gün kemik iliği
5. Kromozomal translokasyon t (9;22)
6. Kromozomal translokasyon t (4;11)

Tablo 6. TR ALL-2000 protokolü risk sınıflaması (23,24)

I. Standart Risk Grubu (SRG) (6 kriterin tümüne birden uymalıdır.)
1. Yedi günlük prednizon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $<1000/\text{mm}^3$ 2. Lökosit sayısı $<20.000/\text{mm}^3$ ve $1 < \text{yaş} < 6$ 3. Otuzüçüncü günde tam remisyon. 4. t(9;22) yok 5. t(4;11) yok 6. T- immünolojisi göstermeyecek
II. Orta Risk Grubu (MRG)
1. Yedi günlük prednizon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $<1000/\text{mm}^3$ 2. Otuzüçüncü günde tam remisyon 3. t(9;22) yok 4. t(4;11) yok 4 kriterin tümüne birden uymalı, ancak aşağıdaki kriterlerden en az biri bulunmalıdır; • Lökosit sayısı $>20.000/\text{mm}^3$ • Yaş <1 • Yaş >6
III. Yüksek Risk Grubu (HRG)*
1. Tedavinin 8. gününde periferik kanda lösemik hücre sayısı $>1000/\text{mm}^3$ 2. Otuzüçüncü günde tam remisyon elde edilememesi 3. t(9;22) mevcut 4. t(4;11) mevcut

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

MRD (Minimal Residüel Hastalık)

Tedavi etkinliğinin ölçülmesidir. Morfolojik olarak blast saptanmadığı durumlarda bile organizmada lösemi olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle akım sitometrik olarak 10^{-4} ve PCR yöntemi ile 10^{-4} - 10^{-6} oranında var olan blastlar saptanabilmektedir. Bu yöntemle MRD tayini denilmektedir. MRD tespit edilmeyen olguların prognozu %90' ların üzerinde iken $>10^{-2}$ MRD pozitifliği olan olgularda prognoz kötüdür. MRD çalışmaları ALL tedavi protokollerinde tedavi yanıtını değerlendirmek üzere alınmaktadır.

2.4. TEDAVİYE GENEL BAKIŞ

ALL'de riske dayalı tedavi yaklaşımı çok önemli bir tedavi stratejisidir. Bu yaklaşımla, daha iyi prognostik kriterlere sahip olan çocuklar daha az yoğun tedavi protokolleri alacaklar ve böylelikle tedavinin erken ve geç yan etkilerinden korunmuş olacaklardır. Daha kötü prognostik özelliklere sahip olan çocuklar ise daha yoğun tedavi alarak kür şanslarını arttırabileceklerdir. Yapılan bir çok çalışmada standart ve yüksek risk gruplarında farklı tedavi protokolleri uygulanması gerektiği vurgulanmıştır.

ALL hastalarının başarılı tedavisi için sistemik hastalığın (kemik iliği, karaciğer, dalak, lenf nodları) kontrolü ve ekstramedüller hastalığın (özellikle de merkezi sinir sistemi hastalığının) önlem ve tedavisi gerekmektedir. Tanı anında sadece %3 hastada MSS tutulumu mevcutken, MSS'ye yönelik spesifik tedavi planlanmazsa vakaların %50-70'inde merkezi sinir sistemi hastalığının gelişmesi beklenmelidir (12).

Yüksek doz siklofosfamid, sitarabin, methotreksat ve yoğun intratekal tedaviyi içeren spesifik tedavisi olan B hücreli ALL hariç, çocukluk çağı ALL tedavisinin dört komponenti vardır (25):

Tedavi bölümleri

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

İndüksiyon ve induksiyon sonrası tedavinin yoğunluğu, risk sınıflaması için kullanılan klinik ve biyolojik prognostik faktörlere, tedavinin erken yanıtının değerlendirilmesine ve minimal rezidüel hastalık yüküne bağlıdır (12).

Kötü prognoza sahip hastalara farklı tedavi şekilleri gerekebilir. Örneğin MLL gen rearanjmanına sahip süt çocukları özelleştirilmiş protokollerle tedavi edilmelidir. Süt çocukları dışındaki ALL'li olgularda, güncel tedavi protolleri ile uzun süreli remisyon oranları %50'nin altında bildirilmektedir. Örneğin Philadelphia kromozomu pozitif veya hipodiploidik lenfoblastları olan hastalarda ilk remisyon sonrası allojenik kemik iliği nakli yapılması uygundur.

2.4.1. İndüksiyon (Başlangıç) Tedavisi

Tanı konulur konulmaz başlanan bu tedavide amaç lösemik hücrelerin ortadan kaldırılmasıdır. Ortalama 4-6 haftalık sürenin ardından remisyon değerlendirmesi için kemik iliği alınır. Kemik iliğinde blast sayısı <%5 elde edilmesi amaçlanır. Tam remisyon için ayrıca kan tablosu normal sınırlara ulaşmalıdır (nötrofiller >500/mm³, trombositler >75.000/mm³ ve Hb:10- 12g/dL). Tedavinin bu döneminde kortizon, vinkristin, antrasiklin ve L-asparaginaz kullanılır. Son zamanlarda bu dört ilaca sitozin arabinozid, metotreksat, siklofosfamid ve etoposid'i tedavinin 2. bölümünde (faz 2) ekleyen protokoller vardır (26).

Tüm bu ilaçların kullanılmasına rağmen % 2 olguda remisyon sağlanamayabilir. Yine bu dönem hastaların tedavi komplikasyonları ve enfeksiyonlardan dolayı en sık kaybedildiği dönemdir.

2.4.2. SSS Tedavisi

ALL' den iyileşen hastalarda nükslerin SSS'den kaynaklı olduğunun görülmesi üzerine, verilen kemoterapilerin BOS'a geçmediği fikri ortaya atılmış ve yapılan çalışmalar bunu desteklemiştir. Bu verilerin ışığında SSS'ne yönelik tedavi ALL tedavisinin önemli bir kısmını oluşturmuştur (27).

BOS tutulumu saptandığı takdirde, tanı sırasında başlayan intratekal tedavilere daha da yoğunlaşarak devam edilmektedir. Farmakolojik tedavi yanında hem SSS tutulumu olanlar, hem de profilaksi amacı ile ALL'li çocuk hastaların büyük bir çoğunluğuna

geçmişte oldukça yüksek dozlarda (1800- 2400cGy) radyoterapi uygulandı. Ancak kranio-spinal RT'nin geç yan etkilerinin(hipotalamo-hipofizer aks bozuklukları, kemik gelişim bozuklukları, büyüme hız değişiklikleri, beyin kognitif fonksiyonlarında değişiklikler) saptanması tedavi protokollerinin tekrar gözden geçirilmesini gerektirdi. Beklenen SSS nüklerinin %2-10 olduğunun bilinmesi, ortalama %90 kişi gereksiz RT mi alıyor sorusunu gündeme getirdi. Bu çalışmaların sonucunda son zamanlarda düşük risk grubunda RT tedavi protokolünden çıkarıldı (28).

RT dozu profilaksi olarak 1200, SSS tutulumu olanlarda ise 1800cGy' ye çekildi. İntratekal tedavide metotreksat yanında gerektiğinde sitozin arabinozid ve kortikosteroidlerden yararlanılmaya başlandı (29).

2.4.3. Güçlendirme Tedavisi

Tedavinin bu bölümünün amacı saptanabilen blastların temizlendiğini var sayarak ortalama 4 aylık bir tedaviden sonra, saklı kalabilen tüm blastları temizleyerek olası nüksü engellemektir (30).

Amerikan ve Alman protokollerinde güçlendirme tedavisinin protokol içinde ki yerinde farklılık saptanmaktadır. Kimi protokoller güçlendirmeyi hemen başlangıç sonrasında SSS tedavisinden önce uygulamakta, veya 2 kez hem başlangıçtan hemen sonra hem de SSS tedavisinden sonra vermektedir (31).

Çoğunlukla tedavide başlangıç tedavisinde kullanılan ilaçların benzeri (prednizolon, deksametazon, doksorubisin, daunorubisin, 6-merkaptopürin, 6-tioguanin vb) kullanılır. Dikkat edilmesi gereken ortalama 6 aylık bir tedavi sonrasında hastanın febril nötropeniden kaybedilmemesidir.

2.4.4. İdame Tedavisi

Altı aylık yoğun bir ilaç tedavisi ve düşük risk grupları haricinde kranial ışınlamadan 15-30 gün sonra, iyi klinik ve hematolojik bulgular varlığında yaklaşık 1,5 yıl sürecek olan bir tedavi dönemidir. Tedavi amacı remisyonun devamlılığının sağlanmasıdır. Tedavide 6-merkaptopürin ve metotreksat kullanılır (32).

Hastanın lökosit sayısını 2000-3000/mm³ arasında tutacak şekilde her gün 6-merkaptopürin 50mg/m² ve haftada bir gün metotreksat 20mg/m² ağızdan uygulanır (33).

Günlük alınan 6-merkaptopürin dozunun akşam verilmesi ile biyoyararlanımının daha iyi olduğu belirtilmektedir. Kemoterapi alımı sırasında hastalarda karaciğer fonksiyonlarında bozulma izlenebilir. Ancak bilirubin düzeyi 5g/dL üzerine çıkmadığı takdirde tedavi kesilmesi önerilmemektedir. Hatta karaciğer toksisitesi olan hastalarda nüks oranının daha az görüldüğünü vurgulayan çalışmalar vardır. Bazı Amerikan protokolleri 2 ilaç yerine; vinkristin, prednizolon veya etoposid, sitozin arabinozid tedaviye ilave edilerek güçlendirilmiş idame tedavisi kullanır, İdame tedavisinin kısaltılmasının nüks riskini artırdığı çalışmalarda gözlenmiştir. Erkek ve düşük risk grubu olup RT almayan grup haricinde idame tedavisinin 3 yıla uzatılması ise tedavi başarısını değiştirmemiştir.

2.4.5. ALL Tedavisinde Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Bu amaçla kemik iliği, periferik kan veya umbilikal kordon kanından elde edilen kök hücreler kullanılmaktadır. Morbidite ve mortalitesi yüksek bir tedavi olduğu için bilinen diğer tedavi yöntemleri ile şansı bulunmayan hastalarda uygulanmaktadır. ALL’de KİT genellikle t(9,22), indüksiyon sonrasında M2-3 kemik iliği, hipodiploidi ve steroide yanıtız ve erken nüks saptanan olgulara önerilmektedir.

Nüks/Relaps

Hastalığın, remisyon saptandıktan sonra tekrarlamasıdır. Hastaların %20-30’unda izlenmektedir. Nüksler en sık kemik iliğinden daha nadir olarak MSS, testis ve diğer organlardan kaynaklanmaktadır. Nükslere en sık yoğun tedavi bitiminden sonraki ilk 6 ay ve tüm tedavi sonrasındaki ilk yılda rastlanmaktadır. Kemoterapi alırken veya tanıdan sonraki ilk 18-24 ay içindeki nüksler prognoz açısından daha kötüdür.

2.4.6. Relaps Tedavisi

Tedavideki yetersizliğin en önemli kanıtı relapsdır. Yeni tanı almış olgularda sağ kalım yüksek iken relaps yapmış hastalarda bu oran oldukça düşüktür. Tanıdan sonraki ilk 18 ay içinde gelişen relapslar (erken relaps) ve T-ALL relapslarında prognoz oldukça

kötüdür. Bu hastalarda çoklu kemoterapi ile tam remisyon sağlandıktan sonra akraba veya akraba dışı vericiden allojenik KİT tercih edilmesi gereken tedavi yöntemidir. Relapslarda ilaçlara karşı direnç gelişimi önemli rol oynar. Relaps olan hastalarda genellikle önceden almış olduğu kemoterapi protokolünden daha yoğun bir protokol ile remisyon sağlandıktan sonra relaps zamanına ve türüne göre kemik iliği nakli yapılmalıdır (34).

2.5. TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI

Erken ve geç olarak ikiye bölünerek incelenmesi uygundur.

2.5.1. Erken Komplikasyonlar

2.5.1.1. Hiperürisemi ve Böbrek Yetersizliği

Yüksek lökosit ve organomegalisi olan hastalarda kemoterapi başladıktan sonra blastların yıkılması ile hücre içinden açığa çıkan potasyum, ürik asit ve fosforun yetersiz atıldığı durumda, özellikle ürik asitin böbrek tübüllerinde birikmesi sonucunda oluşur. Tedavide hidrasyon, idrar alkalinizasyonu ve ürik asit azaltmak amacı ile allopurinol veya ürat oksidaz enzimi kullanılmalıdır.

2.5.1.2. Febril Nötropeni

Kemoterapotik ilaçların kullanımı sonrasında mutlak nötrofil sayısının $<500/\text{mm}^3$ olduğu durumlarda birlikte ateş saptandığındaki tablodur. Hastalar kendi floralarındaki veya hastane ortamından edindikleri enfeksiyon etkenleri ile enfekte olurlar. Kanserli hastalar en sık olarak enfeksiyonlar ve tedaviye yanıt vermeyen febril nötropeni atakları nedeni ile kaybedilir. Kemoterapiden sonra ateşlenen hasta acil olarak tedavi edilmelidir. Timpanik yoldan bir kez $>38,5^{\circ}\text{C}$ veya bir saatten uzun süren 38°C vücut ısısı, ateş olarak kabul edilmiştir. Ateşin olmadığı ancak nötropenisi olan hastalarda hipotermi ateşten daha tehlikelidir. Hastalardan olası etkenin belirlenmesi amacı ile mutlaka en az 2 adet kan, varsa kateter (kateter giriş yeri gözden geçirilerek giriş yerinden de (Tünel enfeksiyonu) gereğinde örnekleme yapılmalıdır) ve şikayet olsun olmasın tam idrar bulguları normal olsa bile, mutlaka her hastadan en az bir idrar kültürü alınmalıdır. Kültürler alındıktan hemen sonra geniş spektrumlu bir antibiyotik başlanarak hasta sıkı takip edilmeli, uzun süren nötropeni durumlarında klinik şüphede

varsa antifungaller tedaviye eklenmelidir. Febril nötropenik hastalarda sağ alt kadran ağrısı varsa nekrotizan enterokolit(tiflit) akla gelmelidir. Tanı için ultrasonoŞekil olarak bağırsak duvarında kalınlaşma ve intramural hava kabarcıklarının görülmesi tipiktir.

2.5.1.3. Hemostaz-Tromboz Bozuklukları

Tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri karaciğer toksisitesi olarak ortaya çıktığında, bir çok pıhtılaşma ve antikoagülan maddelerin karaciğerde yapılması nedeni ile hastalarda etkilenmenin oranına bağlı olarak kanama veya tromboz saptanabilir. Özellikle L-aspirin ve steroidin birlikte kullanıldığı dönemlerde tromboz açısından dikkatli olunmalıdır.

2.5.1.4. Nörolojik Yan Etkiler

İntra kranial kanama ve tromboz tedavi komplikasyonu olarak gelişebilir. Sinir kılıfında bulunan tubulinler üzerine toksik olan antimitotiklerin (vinkristin, vindesin, vinblastin) en belirgin yan etkileri ses kısıklığı, çene ağrısı, göz kapağında pitoz, düşük ayak, kabızlık, tendon reflekslerinde azalmadır. Ayrıca intra tekal verilen ilaçlara bağlı şimik menenjit oluşabilir. Steroidlerin kişilik değişikliği, yüksek doz sitozin arabinozidin nistagmus ve halusinasyon, yüksek doz metotreksatın mukozit ve kemik iliği toksisitesi yanında lökoensafalomalazi yapma olasılığı vardır. Kranial radyoterapi sonrasında akut dönemde beyin ödemeine bağlı kusma ve bulantı, 6-8 hafta sonrasında ise uykuya meyil, letarji ile SSS nüksü ile karışabilen bir klinik durum ortaya çıkabilir. Ayrıca kullanılan steroidlerin yan etkisi olarak gelişen hipertansif ensefalopatide nörolojik bulgularla tanı alabilir.

2.5.1.5.Pankreatit ve Hiperglisemi

Pankreatit L-aspirin tedavisinin en korkulan komplikasyonudur. Hiperglisemi ise L-aspirin ve steroidin birlikte neden olduğu bazen insülin kullanılmasını gerektirecek boyutlara varan geçici bir durumdur.

2.6. GEÇ YAN ETKİLER

ALL’de yaşam olasılığının % 80’lere ulaşması sonucunda, iyileşen her olgunun önünde daha yaşayacağı 60-70 yıllık bir süre vardır. ALL’yi alt eden her hastanın yaşamının geri kalanını kaliteli geçirmesi ise, çocukluk çağı kanser tedavisinde göz ardı edilmemesi gereken önemli bir noktadır. Yaşayanların artmasıyla tedavi komplikasyonları izlenmeye ve dikkate alınmaya başlanmıştır. Nörolojik, kardiyak, endokrin, iskelet sistemi, psikiyatrik, seksüel ve fertilite ile ilgili komplikasyonlar saptanmaya başlanmıştır (35). Ayrıca bu hastalarda ikincil tümör gelişme riski de vardır.

2.6.1. Geç Komplikasyonlar

2.6.1.1. SSS Sekeli

Radyoterapi alanlarda uzun dönemde zeka etkilenmeleri, öğrenme güçlüğü, hafıza problemleri sıklıkla izlenir. Yüksek doz methotreksat ve radyoterapi sonrası lökoensefalopati tablosu ortaya çıkabilir.

2.6.1.2. Büyüme Geriliği

Kraniyal ışınlama ve steroid kullanımı, büyüme üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir.

2.6.1.3. Kemik Bulguları

Hastaların yaklaşık 1/3’ünde özellikle steroid kullanımına bağlı olarak osteopeni, kırıklar ve aseptik nekrozlar meydana gelmektedir.

2.6.1.4. Kardiyak Sekel

Özellikle antrasiklin kullanımı ile ilişkilidir. Kümülatif antrasiklin dozunun 450 mg/m²’yi geçmemesi önerilir. Küçük yaş, Down sendromu, kız cinsiyette antrasiklin duyarlılığı daha fazladır.

2.6.1.5. Seksüel Disfonksiyon

Siklofosamid verilen protokollerde daha sık görülür. Kranial ışınlama yapılan kızlarda erken puberte görülebilir.

2.6.1.6. Katarakt

Genelde steroid tedavisi ile beraber radyoterapi alanlarda daha sık görülür.

2.6.1.7. Sekonder Malignansiler

Epipodofilotoksinler ve alkilleyici ajanlara bağlı olarak sekonder AML, glioma, paratiroid ve tiroid karsinomları izlenebilir (36).

2.7. ALL’NİN VE/VEYA TEDAVİNİN KOMPLİKASYONU OLAN OSTEOPOROZ

Osteoporoz kemikte mineral-matriks orantısında değişiklik olmaksızın organik ve mineral matriks kütlelerinde birlikte azalma ile karakterize bir hastalıktır. Kırık riskinde artma ile sonuçlanır. Önemli halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) elli yaş üstü kadınlarda görülme sıklığını %30 olarak bildirmektedir. Yaşam boyu iskelet sağlığının anahtarı pik kemik kitlesidir. Osteoporoz riskinin %60’ı çocukluk dönemindeki yetersiz kemik mineral dansite gelişimi ile açıklanabilir. Yaşamın ilk 3 yılı ve puberte, pik kemik kitlesi için en önemli dönemdir. Bu nedenle senil osteoporoz pediatrik bir hastalıktır (37).

Pubertal bulguları takiben perimenarşiyal 4 yıl kemik kitlesinin kazanılmasında çok önemlidir. Yetişkin kemik mineral içeriğinin (BMC) %47’si bu dönemde kazanılır. Menarştan 2 yıl sonra bu oran %85 iken 7 yıl sonra ise yeni kazanım yoktur. Yaklaşık 20 yaşında pik maksimaldir. Adult yaşamda 30 yaş sonrasında ise kemik kitlesinde fizyolojik azalma başlar (37).

Osteoporoz her yaşta görülebilen bir durumdur. Çocukluk ve adölesan yaş grubunda osteoporoz ve primer genetik kemik matriks defektlerinde yada endokrin, nutrisyonel, kronik hastalıklar ve bazı tedaviler sonucunda sekonder olarak ortaya çıkabilir (tablo 7).

Tablo 7. Çocukluk Yaş Grubunda Osteopeni/Osteoporoz Nedenleri

1. Primer genetik defekt sonucu oluşan nedenler	5. Nutrisyonel hastalıklar
- Osteogenezis imperfekta - Homosistinüri - Ehler Danlos Sendromu - Hipofosfatazya	- Malnütrisyon - Vitamin D,C,K eksiklikleri - Anoreksiya nervroza - Total parenteral nutrisyon - Kalsiyum eksikliği
2. Osteoporozle giden kromozomal bozukluklar	6. Kronik hastalıklar
- Turner Sendromu - Down Sendromu - Klinefelter Sendromu	- Romatizmal hastalıklar (juvenil romatoid artrit, SLE) - Böbrek yetmezliği - Malabsorbsiyon sendromları - İnflamatuvar barsak hastalıkları - Kronik obstruktif akciğer hastalığı - Siyanotik konjenital kalp hastalığı - Kronik asidoz - Kronik anemi (Talasemi major, Orak hücreli anemi) - Lösemi - İmmobilizasyona neden olan tüm sakatlıklar, hastalıklar ve yanık
3. Endokrin hastalıklar	7. İdiopatik juvenil osteoporoz
- Hipogonadizm - Östrojen direnç sendromları - Hipertroidi - Cushing Sendromu - Büyüme hormon eksikliği - Kötü kontrolde tip 1 DM	- Adölesan (yanlış diyet, yanlış yaşam tarzı) - Gebelik (yeterli kalsiyum ve D vitamini alamayanlarda) - Laktasyon - Yapısal puberte gecikmeli çocuklar
4. İlaça bağlı	
- Glukokortikoidler (sistemik veya inhaler) - Antikonvülzanlar (fenobarbital, fenitoin) - Kemoterapi (metotrekstat, ifosfamid) - LT4 ile uzun süreli, yüksek doz tedavi - Heparin	

2.7.1. Patogenez

Kemikte yeniden yapılandırmanın gerçekleştiği alanlara “Kemik Metabolizması Birimi- Bone Metabolism Unit (BMU) ” adı verilir. Bu birim osteoblast ve osteoklast adı verilen hücrelerin fonksiyonuyla işlev görür. Bu nedenle her ne kadar kemik hacminde kapladıkları yer rölatif olarak küçük olsa da, osteoblast ve osteoklastlar işlevsel olarak kemik için büyük öneme sahiptir. Kemik yıkımı osteoklastların fonksiyonu neticesinde başlamaktadır. Osteoklastlar mekanik yük, büyüme faktörleri, hormonlar ve sitokinler gibi çok çeşitli faktörlerin etkisi ile kemik matriksinde harabiyet başlatarak, laküna adı verilen yapıların oluşmasını sağlamaktadır. Rezorpsiyon adı verilen bu süreç ortama osteoblastların gelerek yeni kemik oluşumunu başlatmasıyla son bulmaktadır.

Osteoblastların salgılamaya başladığı yeni kemik matriksi sayesinde, rezorpsiyon neticesinde oluşmuş olan laküna adı verilen kaviteler dolmaktadır. Lakünalar osteoid yapıyla dolduktan sonra yeni oluşmuş olan bu matriks yapısı hidroksiapatit ile mineralize edilir ve kemik metabolizması birimleri kuvvetlendirilmiş olur.

2.7.2. Osteoklastlar

Monosit ve makrofaj serisinden köken alan hücrelerin mononükleer progenitörlerinin füzyonu ile ortaya çıkan multinükleer hücrelerdir. Osteoklastlar salgıladıkları proteazlar sayesinde kemik rezorpsiyonu yaparlar. Kemik iliğinin stromal hücreleri eksprese ettikleri iki molekül sayesinde osteoklastogenezisi stimüle ederler. Bunlar Makrofaj-Koloni Stimülan Faktör (M-CSF) ve Tümör Nekrozis Faktör (TNF) ailesinden Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) adlı moleküllerdir (38,39).

2.7.3. Osteoblastlar

Mezenkimal hücrelerden kökenini alan ve matriks salgılayarak kemik oluşumunu sağlayan hücrelerdir. Kemik Morfogenetik Proteini (Bone Morphogenetic Protein-BMP), osteoblast oluşumu için kritik öneme sahiptir. Buna ek olarak Fibroblast Büyüme Faktörü (Fibroblast Growth Factor-FGF), İnsülin benzeri Büyüme Faktörü Tip I ve II (Insulin Like Growth Factor-IGF Tip I ve II), Transforme Edici Büyüme Faktörü β (Transforming Growth Factor Beta -TGF- β) ve Platelet kökenli Büyüme Faktörü (Platelet Derived Growth Factor-PDGF) de prekürsör hücreleri, osteoblastik yöne doğru hareketlendirir (38).

2.7.4. Osteositler

Kemik içerisinde sayıca en fazla olan, en uzun süre yaşayan hücrelerdir. Osteoblastların kendi sentezledikleri matriksle lakünaların içerisinde hapsedilmesi ile oluşurlar.

Yüksek düzeylerdeki parathormon (PTH), tiroksin (T4), kortizol ve azalmış seviyelerdeki östrojen (E2), testosteron (T), vitamin D, kalsitonin ve insülin kemik kaybını hızlandırmaktadır (39).

ALL'li hastalarda osteopeni tanı anında, indüksiyon tedavisi boyunca ve idame tedavisi boyunca gelişebilmektedir(40-44). Tedavi tamamlandıktan yıllar sonra bile osteopeni gelişebilmektedir (45).

ALL’li hastalarda gelişen iskelet değışiklikleri muhtemelen multifaktöriyeldir. Mevcut hastalığın kendisi, ciddi enfeksiyonlar, beslenme bozukluğu, fiziksel aktivite azlığı, tedavide kullanılan ilaçlardan özellikle de glukokortikoidlerin ve diğer kemoterapotiklerin D vitamini metabolizmasını bozması ve radyoterapi gibi faktörlerden dolayı kemik mineral yoğunluğu azalmaktadır. ALL tedavisinde önemli bir yeri olan steroidlerin osteoporoz gelişmesinde kaydedeğer bir rolü vardır. Steroidler kemik formasyonunu direkt olarak inhibe ederler. Kemiğin yeniden yapılanma siklusunda aktif formasyon süresi kısılır. Osteoblastların sayı ve aktivitelerinde azalma olur (46,47). Kemik matriks yapımı azalır. Serum osteokalsin seviyesi doza bağılı olarak ilk 24 saat içinde düşer. Kemik alkalin fosfatı da azalır (48).

ALL tanısı almış 122 hastanın dahil edildiğı bir çalışmada tanıdan sonra ilk bir yıl içinde fraktür riskinin iki kat arttığı ve yüksek insidanda iskelet komplikasyonlarının geliştiğı bildirilmiştir. Bu periyot boyunca iskelet gelişiminin çok zayıfladığı, küçük çocuklarda büyük çocuklara göre fraktür riskinin daha çok olduğu ve büyük çocuklarda osteonekrozun daha çok geliştiğı belirtilmiştir (49).

Yine kemoterapi alan 188 ALL’ li hastada yapılan bir çalışmada iskelet morbiditelerinden olan kas iskelet ağrıların, kırıkların ve osteonekrozların hastaların %47’ sinde görüldüğü belirtilmiştir (50).

2.8. ALL’Lİ HASTALARDA OSTEOPOROZ NEDENLERİ

2.8.1. Kullanılan Kemoterapotikler

2.8.1.1. Glukokortikoidler

ALL’ li hastaların tedavilerinde steroidlerin çok önemli rolü vardır. Hastaların indüksiyon tedavilerinde; faz 1’de 33 gün boyunca prednizolon oral veya İV yol ile, kümülatif yaklaşık olarak 1.800 mg/m² dozunda kullanılmaktadırlar. Reindüksiyon tedavilerinde ise faz 1’de 33 gün boyunca deksametazon oral veya İV yol ile kümülatif yaklaşık olarak 275 mg/m² dozunda kullanılmaktadırlar.

Kemik gelişimi ve büyümesi steroidlerden, kemoterapiden ve radyoterapiden etkilenir. Steroidler tedavi rejimlerinin bir parçası veya kemoterapi ve radyoterapiye destek olarak verilir. Osteopeni kombinasyonu kemoterapi sonunda sıklıkla ortaya çıkar ve bazı hastalarda kemiğin iyileşmesi kalıcı olarak etkilenmiş olur. Osteonekroz ise lenfoma, lösemi ve kemik iliğı transplantasyon tedavilerinin iyi bilinen bir komplikasyonudur.

Yüksek doz steroide bağlı olduğu ileri sürülür. Özellikle ağırlık taşıyan kemiklerde gelişir. Femur başı osteonekrozlarında kalça eklemine artroplasti gereksinimi yaklaşık % 20 dolayındadır. Steroidler, kemik üzerine indirekt ve direkt olmak üzere iki yolla etki etmektedirler (51,52).

2.8.1.1.1. İndirekt Etkileri

Steroide bağlı osteopeni iki fazda ortaya çıkar. Erken fazda artmış kemik yıkımına bağlı kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma görülürken, geç fazda ise bozulmuş kemik yapımına bağlı azalma ortaya çıkmaktadır. Steroidler, D vitamininin aktivitesini bozarak barsaklardan kalsiyum emilimini azaltırken, böbreklerden de kalsiyum geri emilimini baskırlarlar. Bunun sonucunda sekonder hiperparatiroidizm gelişebilir. Çoğu çalışmada steroid kullanımı ile artmış parathormon (PTH) düzeyleri arasında bir ilişki olduğu gösterilememiştir (51-53).

Bununla birlikte, steroidlerin daha çok trabeküler kemiği etkilediği ve hiperparatiroidizmin ise çoğunlukla kortikal kemik yoğunluğunda azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca steroidler, PTH reseptörlerinin sayılarını ve PTH'a olan affinitelerini değiştirerek, PTH duyarlılığını artırır. Kemiğin yeniden yapılanma hızı artar, ancak osteoblastlar baskılandığı için yetersiz kemik yapımı söz konusudur. Sonuçta kemik rezorbe olmaktadır (52). Steroidlerin bir başka indirekt etkisi ise gonadotropin sekresyonunu baskılayarak seks steroidlerinin düzeylerini azaltmalarıdır. Östrojen ve testosteron üretimini baskırlar ve böylece kemik yıkımı artar (51,53). Ayrıca steroidler, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme hormonu-1 (IGF-1)'in salınımını düzenlerler. Hipotalamustan somatostatin sekresyonunu artırırken büyüme hormonu salınımını baskırlar ve osteoblastlardaki IGF-1 transkripsiyonunu azaltırlar. Ek olarak steroidler, kaslar üzerinde katabolik etki yaparlar ve böylece kas güçsüzlüğüne neden olarak düşme riskini arttırırlar. Düşme sonrası kırık oluşabilmektedir (52).

2.8.1.1.2. Direkt Etkileri

Osteoblastik hücrelerin replikasyon ve değişimlerinin inhibe edilmesi, osteoblast ve osteositlerin apoptozisinin uyarılması sonucunda osteoblastların sayı ve fonksiyonundaki azalmalar, steroide bağlı OP (osteoporoz) patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Steroidler osteoblastların üretimini azaltıp, apoptozisini arttırarak kemik yapımını baskılamaktadırlar (52). Bunun yanında steroidler, osteoblast maturasyonunu

inhibe eden Dickoff-1 ve sklerostin gibi Wnt sinyal ileti yolu antagonistlerinin düzeyini arttırabilirler (52,54). Ayrıca steroidler kemik yapımında anahtar rol oynayan kemik morfogenetik protein 2'yi baskılayarak osteoblastik hücre değişimini inhibe ederler (52,53).

Steroidler, kemik matriks yapımını azaltırlar. Serum osteokalsin düzeyi doza bağlı olarak ilk 24 saat içinde düşmektedir. Kemik alkalen fosfataz düzeyi ise azalmaktadır. Ayrıca osteoklastları direkt olarak inhibe etmektedirler. Steroidlerin diğer direkt etkileri arasında stromal ve osteoblastik hücrelerdeki nükleer faktör kapa B reseptör aktivatörü ligandının (RANKL) salınımını arttırmaları ve RANKL'ın solubl tuzak reseptörü olan osteoprotegerinin (OPG) ekspresyonunu azaltmaları sayılabilir. Bilindiği gibi RANKL osteoklast matürasyonunu sağlarken, OPG ise RANKL aktivitesini azaltmaktadır. Bunun yanı sıra steroidlerin, RANKL varlığında osteoklastogenezi stimüle eden makrofaj koloni stimüle edici faktörün (M-CSF) ekspresyonunu arttırdıkları bilinmektedir (51,55). Ek olarak, osteoklastlar, üzerine direkt etki ile osteoklastogenezi inhibe eden interferon-beta gibi otokrin sitokinlerin salınımını baskıladıkları rapor edilmiştir (52).

Tablo 8. Steroide bağlı osteoporozda patogenez (56).

Sistemik etkiler	İskelet etkileri
Gastrointestinal Ca emilimini azaltır ve renal atılımı arttırarak sekonder hiperparatiroidizme neden olur.	Osteoblast fonksiyonlarını direkt olarak inhibe eder. Replikasyon farklılaşma ve yaşam süresini kısaltır.
Gonadal hormon salgılanmasını (over, testis, adrenal) azaltır.	Sitokinler, prostaglandin E2 ve lokal büyüme faktörlerinin üretimini azaltır.
İnsüline benzer büyüme faktörü (IGF-1) üretimi ve etkisini inhibe eder.	PTH, 1,25(OH) ₂ D ₃ 'ye duyarlılığı artırır.
D vitamini metabolizması üzerine etkiler?	Osteoklastik aktiviteyi uyarır.

2.8.1.2. Metotreksat

ALL tedavisinde metotreksatın önemi büyüktür. Hastalar indüksiyon periyodunda kümülatif olarak ortalama 4gr/m² den MTX tedavisi almaktadırlar. Aynı periyotta metotreksatın yan etkisini nötralize etmek için folinik asit desteğide yapılmaktadır.

Deneyisel çalışmalarda gösterilmiştir ki MTX kullanımı, osteoblast üretimini etkilemeksizin osteoblast proliferasyonu ve aktivitesini azaltır ancak biyokimyasal kemik belirleyicileri değiştirmez (57,58). Aktivitedeki bu azalma nedeniyle osteoblastlar osteoklastların gerisinde kalır ve bu da zayıf yapılı osteopenik kemikle sonuçlanır. Hayvan çalışmalarında, MTX'ın osteoklastik aktiviteyi uyarak kemik kaybına neden olduğu gösterilmiştir (59). Yine yapılan çalışmalarda MTX kullanımının hastalarda kortikal kemik kaybına neden olduğu gösterilmiştir (60).

Folinik asit desteğinin osteoblast benzeri hücrelerde MTX ın uyardığı toksisiteyi önlediği gösterilmiştir ve bunun MTX alan hastalarda oluşabilecek osteopeniyi önleyebileceği de bildirilmiştir (57).

2.8.1.3. Asparginaz

Asparaginaz koagülasyon bozukluğuna neden olarak trombofiliye benzer bir şekilde osteonekroz gelişimine katkıda bulunabilir (61,62).

2.8.2. Hastaların Nutrisyonel Olarak Geriliği

Çocukluk çağı ve adolesan dönem boyunca büyüme ve gelişme takibi yapılmalı, sağlıklı bir beslenme programı izlenmelidir. Böylece kronik hastalıklar erken dönemde saptanabilecek ve kemik sağlığını olumsuz etkileyen aşırı zayıflık ve şişmanlık da önlenebilecektir. Öncelikle, diyetle yeterli Ca ve D vitamini sağlanmalıdır. Adolesan dönemde günlük Ca ihtiyacı 1200-1500 mg olup, bu miktar sağlıklı beslenme ile karşılanabilmektedir. Süt çocukluğu dönemi dışında D vitamininin ilaç olarak alınmasına gerek yoktur ve güneş ışığından yararlanma ile günlük D vitamini gereksinimi karşılanabilmektedir. Diyetin içeriği önemli olup, protein, Na, fitat, kafein ve karbonat içeren besinlerin aşırı tüketilmemesi, bunların yerine kalsiyumdan zengin gıda alımının özendirilmesi ve sigara ve alkol kullanımının önlenmesi gerekmektedir.

Lösemili hastaların hastalığın tabiatı itibarıyla genel olarak bir beslenme sorunu gelişebilmektedir. Ayrıca hastalarda kullanılan kemoterapötiklere bağlı gelişen ağır derecede oral mukozitler ve gastrointestinal yan etkilerden dolayı genellikle nutrisyonel bir gerilik görülebilmektedir.

2.8.3. Fiziksel Aktivite Azlığı

Düzenli egzersizlerin osteoporozdan korunmada önemli olduğu gösterilmiştir. İskeletin sisteminde direnç oluşturan, kasların gerilmesine neden olan ve yerçekimine karşı yapılan aktiviteler (ip atlama, ağırlık kaldırma, basketbol) önerilmelidir. Buna karşılık, kemik sağlığını olumsuz etkileyen ağır egzersizlerden de kaçınılmalıdır. Lösemili hastalarda; hastalığın ve tedavinin vermiş olduğu gerek fizyolojik gerek psikolojik etkilerden dolayı hastaların fiziksel aktivitelerinde azalma görülebilmektedir. Ayrıca ailelerin aşırı korumacı tutumu nedeniyle hastaların fiziksel aktivitelerinde azlık görülmektedir.

2.8.4. Radyoterapi

ALL tedavisinin bazı aşamalarında kullanılan radyoterapiye bağlı osteoporoz geliştiği bilinmektedir. Radyoterapiye bağlı; büyüme kıkırdığındaki hücrelerin sayısının azalması, yaşayan hücrelerin matriks sentez yeteneğinin azalması, kalsifiye olamayan anormal matriks üretimi gibi yan etkilerin olmasından dolayı osteoporoz gelişebilmektedir.

2.8.5. Ciddi Enfeksiyonlar

ALL tedavi süresince kullanılan kemoterapotiklere bağlı immünosüpresif etkilerden dolayı hastalarda dönem dönem ciddi enfeksiyonlar görülebilmektedir. Uzun süre hastanede kalış, fiziksel aktivite azlığı ve nutrisyonel dengesizlik gibi komplikasyonlara neden olduğu için osteoporoza katkıda bulunabilmektedir.

2.9. OSTEOPOROZDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Osteoporoz tanısı ve kırık riskinin saptanmasında yaygın olarak kullanılan ve invaziv olmayan KMD ölçümleri, tedaviye karar verme ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede en etkin ve güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir. Çocuk ve adolesanlarda KMD ölçümü için ideal bir teknik; kolay uygulanmalı, ucuz olmalı, periferik ve vertebral iskelet için kortikal ve trabeküler kemik yoğunluğunu ayrı ayrı vermeli, kemik boyu-vücut ölçüleri yumuşak dokudan etkilenmemeli ve zararsız olmalıdır. Kemik kütlelerini değerlendiren bazı ölçüm yöntemleri ve özellikleri Tablo 9'da gösterilmiştir (63,64).

Tablo 9. Kemik mineral yoğunluğu ölçüm yöntemleri (63,64).

	Ölçüm yapılan bölge	Varyasyon kat sayısı(%)	İşlem süresi (dk)	Alınan Radyasyon dozu(mrem)
SPA (Single Photon Absorbsiometry)	Proksimal-distal radius, kalkaneus	1-3	15	10-20
DPA (Dual Photon Absorbsiometry)	Vertebra, kalça, tüm vucut	2-4	20-40	5
DEXA (Dual Energy X-ray Absorbsiometry)	Vertebra, kalça, tüm vucut	0.5-2	3-7	1-3
QTC (Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi)	Vertebra	2-5	10-15	100-1000
QUSG (Kantitatif Ultrasonografi)	Kalkaneus, patella, tibia, falanks	0.8-2.5	2-5	0

Çocuklardaki KMD ölçümleri erişkinlerdeki endikasyonlara dayandırılmamalıdır. Herbir osteopeni veya osteoporoz nedeni, KMD ölçümü için bir endikasyon oluşturmakla birlikte, bu konudaki karar klinisyenin deneyimine bırakılmalıdır (64).

Diğer yandan, geniş ölçekli kohort çalışmalarda tedavinin değerlendirilmesi veya takip için en az 6 ay ara ile KMD ölçümlerinin yapılması önerilmektedir (65).

Kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde elde edilen sonuçlar Z ve T skorları ile ifade edilmektedir. Hastadan elde edilen kemik kütle değerinin yaş ve cinse göre referans bir kemik kütle değeri ile kıyaslanması ile standart sapma cinsinden “Z skoru” elde edilir. Kemik kütlelerinin genç erişkin referans popülasyonun ortalama doruk kemik kütlesi ile kıyaslanmasının standart sapması ise “T skoru” olarak tanımlanır. Post menopozal kadınlarda omurgada -1 SD ile -2.5 SD arasındaki T skoru osteopeni ve -2.5 SD'den daha düşük T skoru osteoporoz olarak değerlendirilmektedir. Çocuklarda ise ölçülen kemik yoğunluğu Z skoru ile değerlendirilmektedir. Günümüzde, kalça haricinde lomber vertebralar ve tüm iskelet için pediatrik yaş grubuna ait referans değerler mevcuttur. Çocuklarda DEXA yöntemi ile elde edilen verilerin doğru yorumlanabilmesi için hastanın boyu, pubertal evresi, iskelet maturasyonu, ırk ve vücut kompozisyonu yanında ölçüm yapılan kemiğin uzunluğunun da dikkate alınması gerekmektedir.

2.10. OSTEOPOZDA LABORATUVAR BULGULARI

Son zamanlarda kemiğin yapımı ve yıkımı esnasında ortama salınan kemik döngüsü parametreleri osteoporoz tanısı ve takibinde klinik kullanıma dahil edilmiştir. Söz konusu parametreler Tablo 11'de gösterilmiştir (66).

Tablo 10. Kemik döngüsünün yapım ve yıkım parametreleri (66).

Yapım parametreleri

Serumda

Kemiğe spesifik alkalen fosfataz

Osteokalsin

Tip 1 kollajenin karboksi-terminal propeptidi

Tip 1 kollajenin amino-terminal propeptidi

Osteoprotegerin

Yıkım parametreleri

Serumda

Tip 1 kollajenin N ve C telopeptid çapraz bağı

Tartarata dirençli asit fosfataz

Nükleer faktör kappa B reseptör ligandı

İdrarda

Hidroksipirolin

Pridinolin

Deoksi pridinolin

Kollajenin N telopeptid çapraz bağları

Kollajenin C telopeptid çapraz bağları

Yapılan çalışmalarda kemik kaybının ve dolayısıyla kırık riskinin tahmininde kemik döngüsüne ait biyokimyasal parametrelerin, kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümlerine göre daha faydalı bilgiler verdiğini göstermektedir. KMD ön kol ve kalça gibi spesifik bölgeler hakkında fikir verirken; biyokimyasal göstergeler, tüm vücuttaki kemik yapımı ve yıkımı konusunda bilgi vermektedir. Bu parametreler idrarda ve serumda ölçülebilirler. İdrardaki parametreler 24 saatlik veya spot idrar örneğinde tespit

edilebilirler. Ancak spot idrar örneğinde ölçülen parametrelerin düzeyi, idrar kreatinine göre düzeltilmelidir. Çoğu kemik döngü parametresi geniş bir varyasyona sahiptir ve tek bir ölçümle kemik kütesini monitörize etmek olası gözükmemektedir. Bu parametreler daha çok osteoporozda tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılmaktadır (67-69).

Kemik yapım göstergelerinden ziyade, kemik yıkım göstergeleri ile kırık riski arasındaki ilişkinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir. KMD değerlerinden bağımsız olarak idrar serbest deoksipridinolin (DPr) düzeylerindeki her 1 SD'lik artmanın kalça kırığı riskini 4 kat artırdığı gösterilmiştir. Yine, normal referans aralığı üzerinde saptanan idrar serbest DPr düzeylerinin kırık riskini iki kat artırdığı, eğer KMD değeri de düşükse kırık riskinin daha da arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle kemik kütesinin değerlendirilmesinde KMD ile söz konusu parametrelerin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Bazı çalışmalarda ise unkarboksile osteokalsin (OK) ve kemiğe spesifik alkalen fosfataz (K-ALP) gibi kemik yapım parametreleri fraktür riskinin tahmininde etkili bulunmuştur. Bununla birlikte, osteoporotik fraktür riskinin tahmininde KMD ölçümü dikkate alınsın veya alınmasın kemik yıkım parametreleri

(Kollajenin N ve C telopeptid çapraz bağları, serbest DPr) yüksek bir özgünlüğe sahiptirler. Sonuç olarak, KMD ölçümünde elde edilen Z skoru < -2.5 ise osteoporozla işaret eder ve tedavi edilmesi gerekir. Z skoru -1 'in üzerinde ise sonuç normal olarak kabul edilir. KMD Z skoru $(-1 > Z > -2.5)$ arasında ise; bu durum osteopeniye işaret eder. Bu vakalarda kemik döngüsü parametreleri yüksek ise tedavi planlanmalıdır.

2.11. KEMİK YAPIM MARKERLERİ

2.11.1. Total ve Kemiğe Spesifik Alkalen Fosfataz

Alkalen fosfataz (ALP) yıllarca kemik yapımının tek uygun belirleyicisi olarak kullanılmıştır. İskelet alkalen fosfatazı osteoblast membranında lokalize bir enzimdir ve açıklanamayan bir mekanizma ile dolaşıma salınmaktadır. Ayrıca karaciğer, böbrek, barsak ve plasenta gibi çeşitli dokularda önemli miktarlarda alkalen fosfataz izoenzimi içerir. Bunlardan yalnızca kemik ve karaciğer normal erişkinlerdeki serum seviyelerine en fazla katkıda bulunan izoenzimlerdir. Barsak izoenimleri tokluk kan örneklerinde gözlenir. Plasental alkalen fosfataz izoenzimi ise hamilelik döneminde dolaylı olarak bulunmamaktadır (70).

Kemik alkali fosfataz isoformunun, diğeri isoformlardan ayrı olarak ölçülebilmesi, bu proteinler arasındaki sialik asit ve N-asetil glukozamine rezidülerindeki farklılık sayesinde olur (71).

Serumda, kemik alkali fosfataz aktivitesi kemik mineralizasyonunu ve kemik formasyonunu yansıtmaktadır. Kemik demineralizasyonunda, kemik alkali konsantrasyonlarının arttığı bilinmektedir. Ayrıca Paget hastalığında, primer hiperparatiroidizmde, osteomalazi, metastatik karsinomalarda K-ALP konsantrasyonu artmaktadır. Hipotiroidizmde K-ALP değerlerinin azaldığı gözlenmiştir (72).

2.11.2. Osteokalsin (OC) Ve Gammakarboksi Glutamat Kalıntısı Taşımayan Osteokalsin (ucOC)

Osteokalsin sadece osteoblastlar tarafından sentezlenen, serumda bulunan ve kemik dokusu ile diş minesini için özel olan, non-kollojen proteindir (73).

OC, 5800 kDa molekül ağırlığında nonkollajen küçük bir proteindir ve osteoblast ve odontoblastların bir ürünüdür. Kemikte kollajen olmayan proteinin çoğunluğunu oluşturur. OC'nin çoğu, hidroksiapatite bağlanarak kemik matriksinin içine girer. Küçük bir fragman ise, dolaşıma salınır (74).

Birçok çalışmada serum osteokalsin düzeyleri iliak kemik histomorfometrisi ve kalsiyum kinetik verileri ile karşılaştırılarak, kemik yapımı için oldukça spesifik bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (70). Osteokalsin, osteoblastlar tarafından sentez edilirler. Sentezin tamamlanmasından sonra osteokalsinin büyük bir bölümü kemik matriksinde yer alır, kalan kısmı da kan dolasımına katılır. Osteokalsinin kan dolasımına katılan miktarı bize kemik yapımını yansıtmaktadır. Osteokalsin, kemiğin ekstraselüler matrisinde hidroksiapatite bağlı olarak yer almaktadır (71). Kemik döngüsünün arttığı durumlarda serum düzeyi artar. Ayrıca puberte, primer hiperparatiroidi, hipertroidi, renal osteodistrofi, tedavi edilmemiş osteomalazi ve metastatik kemik hastalıklarında serum OC düzeyi artar. Hipoparatiroidi, hipotroidi, Cushing sendromu, Multiple Myelom ve malign hiperkalsemi gibi glukokortikoidle tedavi edilen hastalıklarda ve östrojen kullanımında OC düzeyi düşer (75,76).

Osteoblastlar tarafından OC'nin sentezi, γ -karboksile glutamik asit (Gla) kalıntısının oluşumu için Vitamin K2'yi ve üretimin uyarılması için vitamin D3'ü gerektirir. Yeni sentezlenen OC dolaşıma sekrete edilir ve geri kalanı kemik matriksinde tutulur.

Vitamin K₂'ye bağı karkoksilasyonu ile 17, 21 ve 24. pozisyonlardaki glutamat (Glu) kalıntılarından Gla rezidüleri oluşur. Bu modifikasyon konformasyonel değışime neden olur, proteinin α -helikal yapılarını daha stabilize hale gelir. Kalsiyum ve hidroksiapatit için yüksek affiniteyi sağlar (77,78).

Serum ucOC düzeyleri, yaşla beraber belirgin olarak artmakta, fakat K₂ Vitamin tedavisi ile normal düzeylere getirilebilmektedir. Serum ucOC konsantrasyonları yaşlı kadınlarda kalça kırığının tahmini için kullanılabileceğı ileri sürölmektedir. Ayrıca OC, osteoporotik tedavinin izlenmesi için uygundur. OC, kemik belirteci olarak sıklıkla kullanılır. Serum ucOC artışı ile femur kırığı arasında pozitif korelasyon vardır (79,80).

2.11.3. Prokollajen Tip I Propeptidleri

Kollojen I'in hücre dışında fibril yapımından önce aminoasit içeren (aminoterminal propeptid – PINP) ve karbon içeren (karkoksiterminal propeptid – PICP) peptidler oluşur. Bu peptidler kanda dolanırlar ve kemik yapımı belirleyicileri olarak vücuttaki tip I kollojen sentezi hızı hakkında fikir verirler. Tip I kollojen kemiğin organik matriksinin yaklaşık olarak % 90'ını oluşturur. PICP'ın dolaşımdaki seviyesi kemik yapımının biokimyasal belirleyicisi olarak kullanılmakla birlikte deri, tendon ve dişler gibi diğer dokularda da değışen miktarlarda oluşumu nedeniyle kemik yapımının spesifik belirleyicisi olarak kabul edilmeyebilir (65).

Birçok klinik çalışmada PICP ölçümleri kemik ALP veya osteokalsine göre daha az sensitif ve spesifiktir. Bu durum değışken metabolik klirensin yanı sıra kemik dışı dokuların katkısına da bağı olabilir. Menopoz, serum PICP seviyelerinde belirgin bir artış meydana getirir. Ancak bu değerler sonradan dansitometre ile yapılan kemik kaybı ölçümleri ile korelasyon göstermemektedir. Aminoterminal propeptid (PINP) ölçümleri henüz histomorfometrik incelemeler ve kalsiyum kinetik çalışmaları ile karşılaştırılarak geçerlilik kazanmamıştır. Ancak diğer geçerli bazı yöntemlerle korelasyonu kemik yapımı göstergesi olarak kullanılabileceğı yönündedir.

Bu iki peptid tip I kollajen sentezine spesifik göstergeler olduğundan dolayı 1,25 D tedavisi veya yatak istirahatı gibi serum osteokalsin düzeylerinde yalancı artışların olduğu durumlarda kemik yapımını görmek için kullanılabilir (70).

2.12. KEMİK YIKIM MARKERLERİ

2.12.1. Tartarat Rezistan Asit Fosfataz

İnsan asit fosfotazları en az beş izoenzimi olan heterojen bir enzim grubudur ve primer olarak kemikte; ayrıca prostat, trombositler, eritrositler ve dalakta bulunan lizozomal bir enzimdir. Kemikte ise hem osteoblast hem de osteoklastlarda mevcuttur. TRAP, osteoklastlarda bol miktarda bulunur ve osteoklast fonksiyonunun bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Tartara dirençli asit fosfataz sadece osteoklastlardan salgılanır ve kan dolaşımında bulunur. Multiple myeloma, paget hastalığı, metastatik kemik hastalıkları gibi kemik döngüsü artışı ile seyreden çeşitli kemik hastalıklarında ve kadınlarda ooferektomi sonrası serum TRAP seviyesi yükselir. Postmenopozal osteoporotik kadınlarda TRAP seviyesi yüksek bulunabilir. Tartara dirençli asit fosfataz matriks yıkım ürünlerine ait piridinolin, deoksipiridinolin ve galaktozil hidroksizilin gibi yeni geliştirilen bazı belirleyiciler kadar spesifik değildir ve bu nedenle rutin kullanım için önerilmemektedir (65,81,82).

2.12.2.Rank

2.12.3. Rank-L

2.13. OPG-RANKL-RANK SİSTEMİ

Son 20 yıldır kemik biyolojisi üzerine yapılan araştırmalarda önemli ilerlemeler kaydedildi. 1981 yılında Rodan ve Martin kemikte osteoklastların aktivasyonu ve düzenlenmesinin osteoblast veya stromal hücreler tarafından üretilen lokal etkili faktörler aracılığıyla düzenlendiğini öne sürmüşlerdir (83). Bundan 10 yıl sonra osteoklast uyarılmasının osteoblast hücre yüzeyi ile ilişkili olduğu gösterildi (84) ve 5 yıl sonra osteoklastogenezisin indüklenmesi için osteoklastlarla, osteoblast ve kemik iliği hücreleri arasında bağlantı olması gerektiği savunuldu (85). Son olarak da bu hücreler arası bağlantının, dolayısı ile osteoklastogenezisin düzenlenmesinin OPG/RANK/RANKL sistemi ile sağlandığı bulundu (86).

2.13.1. Osteoprotegerin

Osteoprotegerin (OPG=TR-1=FDCL-1=OCIF=Osteoclast inhibitory factor) 1997 yılında birbirinden farklı iki grup tarafından bulunmuştur (The Amgen, Inc. Group, Japan Snow Brand Milk Group) (86,87). Amgen grubu tarafından sıçanların intestinal

cDNA sıralama projesi sırasında bulunmuş ve TNF reseptör (TNFR) ailesinin bir üyesi olduğu anlaşılmıştır (86).

Snow Brand Milk grubu ise osteoklast uyarıcı ve baskılayıcı faktörleri araştırırken insan embriyonik fibroblastlarından osteoklast baskılayıcı protein (OCIF) ayırtmışlardır (87). Kısa bir süre sonra cDNA sıralaması yapıldığında OCIF'in OPG ile aynı olduğu görülmüştür (88).

380 aminoasitten oluşan glukoprotein yapısında soluble bir sitokin reseptörüdür (86,88).

Osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından üretilir. Kemiğin yanı sıra akciğer, kalp, böbrek, karaciğer, mide, barsaklar, beyin, spinal kord ve tiroid bezinde OPG mRNA'sı gösterilmiştir. Membran üzerinde ve sitoplazmik alanda bulunmaz ve etkilerini tuzak reseptörü olarak salgılanarak yapar, direk sinyal kapasitesi yoktur (86). En önemli biyolojik etkisi osteoklastların farklılaşma ve aktivasyonunu baskılamasıdır (86,88).

Deney farelerinin genlerinde değişiklik yapılarak aşırı OPG üretildiğinde osteopetrozis geliştiği ve bir süre sonra da osteoklastların sayısında belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir (86). Genetik yapısı değiştirilerek OPG üretimi durdurulan farelerde ise şiddetli osteoporoz geliştiği ve osteoklast sayısının arttığı gözlenmiştir (89,90).

Birçok hormon ve sitokin OPG üretimini etkilemektedir. 1,25(OH)₂D₃, PTH, PGE₂,

IL-1 ve glukokortikoidler OPG üretimini azaltırken; östrojen, TNF α , TGF β , artırmaktadır. (91,92).

2.13.2. NF- κ B reseptör aktivatör ligandı (RANKL=OPGL=TRANCE=ODF):

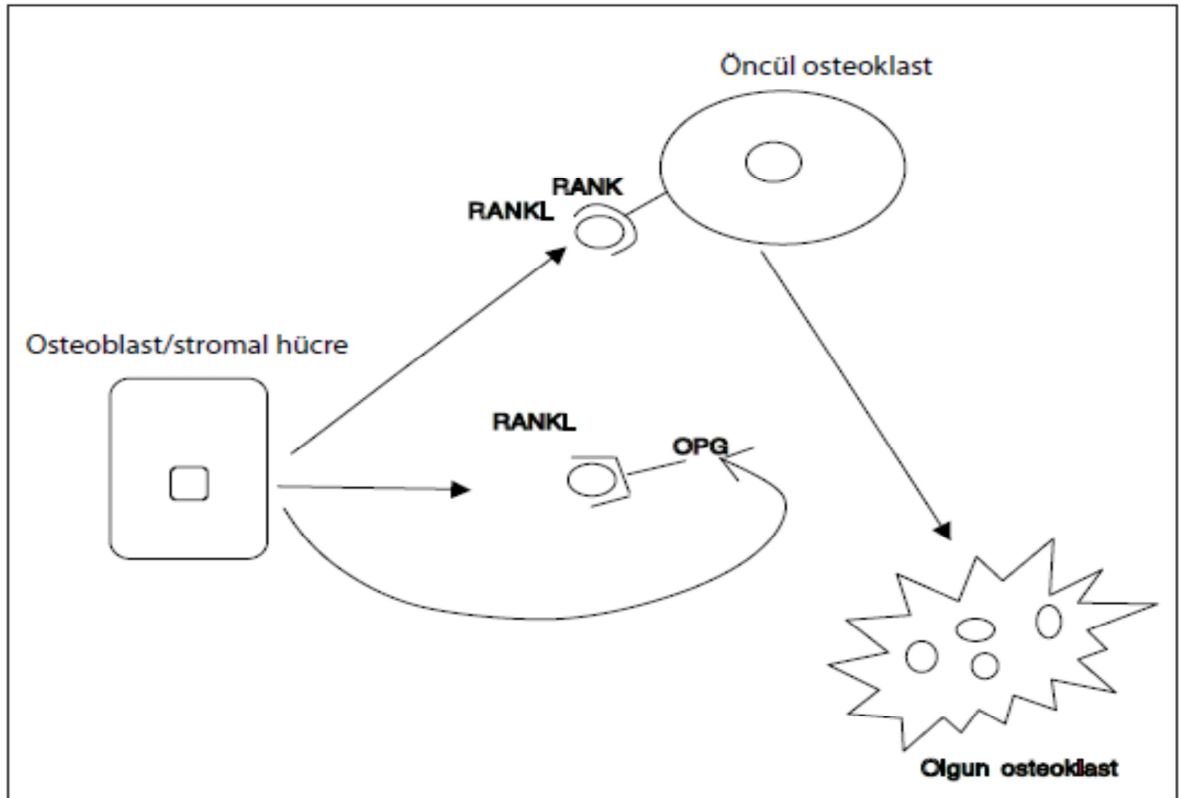
Osteoprotegerinin bulunmasından kısa bir süre sonra yine iki grup tarafından da bulunmuştur. Snow Brand Milk grubu kemik iliği stromal hücrelerinden (ST-2) izole etmişlerdir ve osteoklast farklılaşma faktörü (ODF) olarak adlandırmışlardır (88). Amgen grubu tarafından ise sıçan miyelomonositik hücrelerinden sentezlenmiş ve OPG-Ligand (OPGL) olarak adlandırmışlardır (93). Osteoblast ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından sentezlenen RANK-L TNF ligand ailesi üyesidir ve 317 aminoasitten oluşur. Kemik iliği ve kemiğin yanısıra lenfoid dokuda da (lenf nodu, timus, dalak, peyer plakları) mRNA'sı gösterilmiştir (93,94).

Membrana bağılı ve soluble olmak üzere iki şekilde bulunur. En önemli etkisi osteoklastların aktivitesi ve farklılaşmasının uyarılması ile osteoklast apoptozisinin baskılanmasıdır (93). Etkileri bir tuzak reseptörü olan OPG ile engellenmektedir (86). Birçok hormon ve sitokin RANKL üretimini etkilemektedir. 1,25(OH)2D3, PTH, IL-1 β , TNF α , glukokortikoidler RANKL üretimini artırırken; TGF β azaltmaktadır (91,92).

2.13.3. Nükleer Faktör Kappa B Reseptörü (RANK)

RANK, RANKL'ın etkilerine aracılık eden 616 aminoasitten oluşan reseptördür ve mRNA'sı osteoklastlar, osteoklast öncülleri, T ve B hücreleri, monosit-makrofaj hücreleri, dendritik hücreler ve fibroblastlarda bulunur. İlk tanımlandığında dendritik hücrelerin yaşamsal faktörü olarak tanımlanmıştır. RANK'ın fonksiyonları engellenmiş farelerde şiddetli osteopetrozis ve osteoklast yokluğu saptanmıştır (94,95).

Özetle son yıllarda yoğun bir şekilde üzerinde çalışılan OPG/RANK-L/RANK sisteminin kemik yeniden şekillenmesinde önemli rol oynadığı anlaşılmıştır.



Şekil 1. Öncül osteoklastın olgun osteoklasta farklılaşmasında OPG, RANK ve RANKL'in rolü

2.14. TEDAVİ

Çocukluk çağı ve adolesan dönem boyunca büyüme ve gelişme takibi yapılmalı, sağlıklı bir beslenme programı izlenmelidir. Böylece kronik hastalıklar erken dönemde saptanabilecek ve kemik sağlığını olumsuz etkileyen aşırı zayıflık ve şişmanlık da önlenebilecektir. Öncelikle, diyetle yeterli Ca ve D vitamini sağlanmalıdır. Adolesan dönemde günlük Ca ihtiyacı 1200-1500 mg olup, bu miktar sağlıklı beslenme ile karşılanabilmektedir. Süt çocukluğu dönemi dışında D vitamininin ilaç olarak alınmasına gerek yoktur ve güneş ışığından yararlanma ile günlük D vitamini gereksinimi karşılanabilmektedir. Diyetin içeriği önemli olup, protein, Na, fitat, kafein ve karbonat içeren besinlerin aşırı tüketilmemesi, bunların yerine kalsiyumdan zengin gıda alımının özendirilmesi ve sigara ve alkol kullanımının önlenmesi gerekmektedir.

Düzenli egzersizlerin osteoporozdan korunmada önemli olduğu gösterilmiştir. İskeletin sisteminde direnç oluşturan, kasların gerilmesine neden olan ve yerçekimine karşı yapılan aktiviteler (ip atlama, ağırlık kaldırma, basketbol) önerilmelidir. Buna karşılık, kemik sağlığını olumsuz etkileyen ağır egzersizlerden de kaçınılmalıdır.

Glukokortikoid tedavisinin kaçınılmaz olduğu durumlarda ise hastaya etkili en düşük dozun verilmesi, mümkünse inhaler veya topikal glukokortikoidlerin kullanılması ve sistemik tedavi gerekliyse gün aşırı tedavinin tercih edilmesi, kemik kütlesindeki kayıpları en aza indirebilir. Kortikosteroidler kalsiyumun barsak absorpsiyonunu azaltır ve renal kalsiyum atılımını da artırırlar. Bu nedenle yeterli kalsiyum ve D vitamini önerilmelidir (96).

İlaç tedavisi: Bifosfonatlar, kalsitonin gibi kemik yıkımını azaltan ilaçlar ve tiazid grubu diüretikler, büyüme hormonu, sodyum florid ve PTH gibi kemik yapımını arttıran ilaçlar kullanılmaktadır (97).

Bifosfonatlar: Bifosfonatlar, osteoklastları inhibe eder, osteoblastları uyarırlar. Böylece kemik yapımını uyarıp, yıkımını önleyerek kemik kütlesinde artışa neden olurlar. İkinci jenerasyon bifosfonatlardan pamidronat ve alendronatın çocukluk ve adolesan dönemde güvenli ve etkili kullanımları ile ilgili deneyimler gün geçtikçe artmaktadır. Ağır osteoporozu olan olgularda siklik intravenöz pamidronat ve oral alendronate tedavisi ile kırık sayısında azalma ve KMD'de belirgin artış gözlemlendiğini bildiren yayınlar

bulunmaktadır. Alendronat'ın adolesan osteoporozunda kullanımı ile ilgili deneyimler mevcuttur, bununla birlikte küçük çocuklarda bu amaçla kullanımı sınırlıdır (96).

Kalsitonin: Osteoklastların aktivitesini inhibe eden ve analjezik etkiye sahip olan bir hormondur. Bifosfonatların kullanılamadığı böbrek ve karaciğer hastalıklarında tercih edilmektedir (96).

Thiazid grubu diüretikler: Bu ilaçlar, böbreklerden Ca geri emilimini artırarak kemik yapımına katkıda bulunurlar. Glukokortikoidler böbreklerden Ca atılımına neden olduğu için özellikle kortikosteroid tedavisine sekonder osteoporozun tedavisinde önerilmektedirler (96).

Büyüme Hormonu (BH): BH çocuklarda normal büyüme ve kemik kütlesi için gereklidir. BH eksikliği olan çocuklar düşük kemik yoğunluğuna sahip olabilirler. Ancak bu durum büyüme hormonu tedavisi başladıktan sonraki bir veya iki yıl içerisinde normale dönmektedir. Büyüme hormonu hem kemik yapımını hem de kemik yıkımını uyarmaktadır. BH anabolik bir hormon olup, bu etkisinden kronik hastalıklar ve glukokortikoidler tarafından indüklenen osteoporozda kemik kütlesini korumak amacıyla yararlanılabilir. Bununla birlikte BH tedavisi pahalıdır ve büyüme geriliği bulunan çocuklarda kullanılmalıdır.

Na florid: Flor bileşikleri osteoblastların bir araya gelmesini artırıp, osteoklastların aktivitesini azaltarak kemik yapımını arttırmaktadırlar. Bununla birlikte, kemik kütlesinin artışına katkıları sınırlıdır ve çocukluk çağında tercih edilmemektedirler (96).

PTH: PTH uygulama biçimine bağlı olarak kemik yapımı ve yıkımını uyarmaktadır. Erişkinlerde PTH'nun devamlı infüzyonu daha büyük kemik yıkımına yol açarken, intermitan uygulama biçimi kemik kütlesinde artmaya neden olmaktadır (98,99).

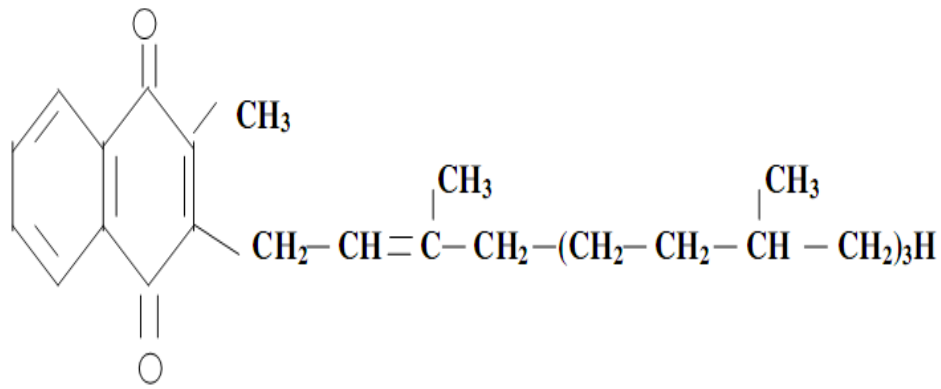
2.14.1. Lösemiye Bağlı Osteopati Tedavisinde K Vitamininin Yeri K Vitamini ve Çeşitleri

K vitamini bir tesadüf sonucu keşfedilmiştir. Danimarka'da Henrick Dam 1929 yılında tavukların diyetinde kolesterolün gerekli olup olmadığını incelemek için deneyler yaparken tavukları, lipid çözücü maddelerle ekstrakte edilmiş bir yemle besliyordu. Yağsız diyetle beslenen tavukların kanama yüzünden öldüğünü gözlemledi. Bir başka gruba yeşil yapraklı kaba yonca verdiğinde kanama olmadığını saptadı. Böylece besinlerde antihemorajik bir faktörün varlığını keşfetmiş oldu. Bu araştırmalar

yayınlandığında “Koagulationsvitamin” kelimesinin baş harfinden gelen K vitamini doğdu (100).

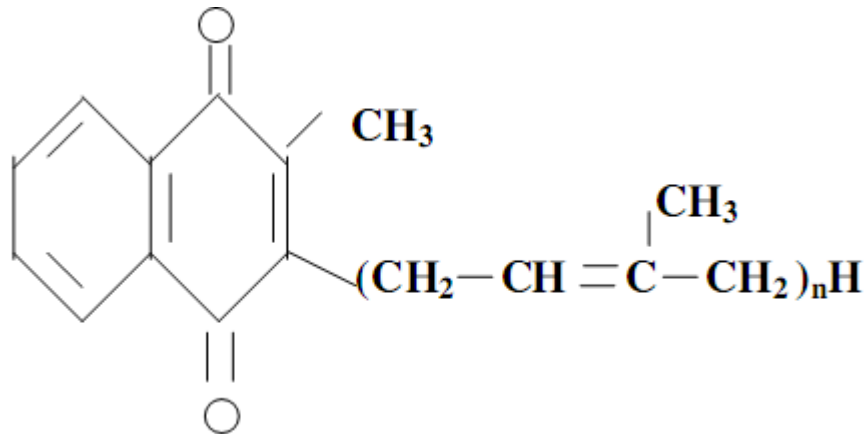
K vitamini yağda eriyen vitaminlerden biridir. Biyokimyasal olarak yapısında 2- metil-1,4-naftokinon grubu içerir. İki tane doğal, bir de sentetik olmak üzere üç tipi mevcuttur (101,102).

K1 vitamini (fitonadion yada filokinon): Yukarıdaki ana gruba bir fitil grubunun bağlanması ile oluşur (2 metil-3-fitil-1,4- naftokinon). Bu vitamin yeşil bitkilerin yapraklarında sentezlenir. Fotosentezde ve fosforilasyonda rol oynar.



Şekil 2. K1 Vitamini (Fillokinon)

K2 vitamini (Menakinon): Naftokinon grubuna eklenmiş difanersil grubu içerir. Bu gruptaki vitaminler MK-n olarak ifade edilirler, (n) alifatik yan zincirdeki izoprenoid kalıntıların sayısını belirler. 13 grup identifiye edilmiştir. İn vitro en etkin şekli MK-4 olarak bildirilmiştir. Fermentasyon yapan mikroorganizmalar ve insanda terminal ileum ve kolonda yerleşmiş olan barsak bakterileri tarafından sentez edilir. (101-103). Yiyeceklerden japon yöresel yiyeceği nattoda bulunur (104).



Şekil 3. K2 Vitamini (Menakinon-n, MK-n)

K3 vitamini (menadion ya da menafton): Sentetik olarak yapılan ve yağda çözünen, en basit yapılı K vitamini türüdür. Bundan türeyen menadion sodyum bisülfat ile menadiol sodyum disülfat, menadionun ve yukarıda sayılan doğal vitaminlerin aksine, suda çözünen K vitaminleridir. Diasetomenafton türevi ilaç olarak kullanılır. Bu sentetik K vitaminlerinin etkinliği yağda çözünen doğal K vitaminlerinininkine göre daha düşüktür ve etkileri daha geç başlar (102).

2.14.2. K Vitamininin Fizyolojik Önemi

Temel fonksiyonu karaciğer hücrelerinde ve karaciğer dışı hücrelerde fonksiyonel önemi olan proteinlere bağlı glutamat rezidülerinin gama-karboksiglutamata (Gla) dönüştürülmesidir. Proteinlerdeki gama-karboksi glutamatın bilinen tek etkisi kalsiyum iyonu bağlamasıdır. Bu bağlama, protein molekülündeki biyolojik etkinlik için gerekli değişikliği sağlar (101,103). Bu dönüşüm karaciğer hücrelerinin endoplazmik retikulumunda glutamat rezidüsünün gama-hidrojeni yerine karboksil grubu getirilmesi suretiyle yapılır. Bu reaksiyon gama-glutamil karboksilaz enzimi tarafından katalizlenir. K vitamini nikotinamid adenin dinükleotit (NADH) veya nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) varlığında aktif formuna (hidrokinon) indirgenir. Hidrokinon, epoksit vitamin K'ya oksitlenir. Bu ikinci reaksiyon, K vitamini bağımlı proteinleri aktive eden karboksilasyon reaksiyonuna bağlıdır. Sonuçta epoksit vitamin K, epoksit redüktaz aracılığıyla K vitaminine dönüşür. Epoksit redüktaz dithiol bağımlıdır ve antikoagülanlar tarafından inhibe edilir (101).

Osteokalsin, olgunlaşmış kemiğin total γ -karboksiglutamil içeriğinin % 80'nini bulundurur. K vitamini osteokalsinin γ -karboksilasyonunun yanı sıra kalsiyum homeostazisi, prostaglandin E2 ve interlökin-6 üretimi gibi kemik metabolizmasının diğer parametrelerini de etkileyebilir (105). Kemik gücünü koruduğu ve geliştirdiği düşünüldüğü için son yıllarda K vitamininin önemi artmıştır. γ -karboksiglutamil artışı içermeyen osteokalsinin (ucOC; undercarboxylated osteocalcin) serum konsantrasyonu kemik metabolizmasında K vitamini durumunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. ucOC için klinik eşik değeri, frajiliteye bağlı kırık riski tespiti için saptanabilir. ucOC ölçümlerinin K vitamini kullanması gereken hastaların tespiti ve K2 vitamini tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (106,107). Kollajen çapraz bağlanmaları kemik kalitesini etkileyen faktörlerdendir. MK-4'ün osteoblastik aktiviteyi uyardığı ve kemik kalitesini iyileştirdiği bilinmektedir. Bu etki

sonucunda kemikte kollajen birikiminin ve lizil oksidaz kontrollü enzimatik çapraz bağlanmaların arttığı gözlenmiştir. Bundan başka K vitamininin fibrilogeneze uygun kollajen bağlayıcı protein denetimi ve sekresyonunu da uyardığı tespit edilmiştir. K vitamini tedavisi ile uyarılan bu çeşit non-kollajen proteinlerin uygun kollajen çapraz bağ oluşumunu etkileyebileceği ve böylece kemik materyal kalitesi üzerinde faydalı etki gösterebileceği kaydedilmiştir (108).

Koagülasyon proteinleri dışında; kemik, kıkırdak, akciğer, böbrek ve başka dokularda da K vitaminine bağlı proteinler izole edilmiştir. Bunlardan iki tanesi iyi bilinen osteokalsin ve matrix Gla protein (MGP) dir. Osteokalsin, osteoblastlar tarafından sentezlenir ve kemiğin kalsifikasyonunda rol oynar. MGP ise, kıkırdak, kemik ve kan damarlarında sentezlenir. Kemik mineralizasyonunu ve arteriyel damar duvarında kalsifikasyonu inhibe etmektedir (103,109).

Osteokalsin düzeyinin K vitamini eksikliğinde düşmesi nedeni ile K vitamini eksikliğinin tespitinde iyi bir gösterge olduğu düşünülmektedir. Postmenapozal osteoporozlu kadınların bir kısmında idrarla K vitamini kaybının artması, gebeliğin ilk üç ayında antikoagülan kullanımının kemik ve kıkırdakta bozukluklar meydana getirmesi ve uzun süre antikoagülan alanların kemiklerinde belirgin kalsiyum kaybının olması, kemik mineralizasyonunda K vitaminin önemini göstermektedir (102).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. HASTA POPULASYONU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Ünitesinde takip edilmekte olan, Mayıs 2011-Mayıs 2012 tarihleri arasında 1-17 yaşları arasındaki 29 yeni tanı Akut Lenfoblastik Lösemi olgusu hasta grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

3.2. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Ünitesinde takip edilmekte olan, TRAL ALL BFM 2000 protokolüne göre kemoterapi başlanan, yeni tanı Akut Lenfoblastik Lösemili hastalar çalışma grubuna dahil edilmiştir.

Kemik metabolizmasını etkileyecek herhangi bir kronik hastalığı olan, ailevi geçişli kemik metabolizması hastalığı olan, başka bir hastalığa bağlı olarak kemik metabolizmasını etkileyecek uzun süreli ilaç tedavisi kullanma gereksinimi olan, herhangi bir iskelet displazisi ve deformitesi mevcut olan, ölen ve çalışmayı kabul etmeyen hastalar çalışma programına dahil edilmemiştir.

Yukarıdaki kriterleri karşılayan randomize olarak seçilmiş 29 hasta ve ailelerine tek tek çalışmanın ayrıntıları anlaşılır bir dille açık olarak anlatılmıştır. Hastaların bir kısmına K2 Vitamini verilmiş, bir kısmına verilmemiştir. Kimlere ilaç verileceği randomize olarak seçilmiştir. Hastaların aile bireylerinden birinci derece akraba olanlarından, daha önceden hazırlanmış olan aydınlatılmış onam belgeleri imzalatılarak hastaların takip dosyalarına eklenmiştir.

Çalışma için Erciyes Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır.

Çalışmanın başlangıcında, 1., 2., 3., ve 6. ayda Ca, P, Mg, ALP, K-ALP, ucOC, TRAP 5b, RANKL, OPG ve PICP tayini için serum örnekleri alındı. Yine aynı aylarda hastaların DEXA yöntemi ile lomber vertebra ve femur boynu kemik mineral yoğunluğu Z skoru değerleri çalışılarak kaydedildi,

İlaç başlanan hastalara K2 vitamini menakinon-7 oral yolla 50 mcg/gün dozunda başlandı. Menakinon-7 (MENA K2) Japon yemeği nattodan elde edilen doğal bir özüttür. Kullanılan preparat kapsül formunda olup hastaların hergün sabah saat: 09'da almaları sağlandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların Dual Enerji X-ışını Absorpsiometrisi (DEXA) yöntemi ile kemik mineral yoğunlukları ölçümü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim dalında gerçekleştirildi ve nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi.

DEXA görüntülemesi ile lomber vertebraların (L1-L4) ve femur boynunun kemik mineral yoğunluğu g/cm² olarak hesaplandı. Elde edilen BMD değerleri çocuk yaş grubunda yaş ve cinsiyete uygun olarak belirlenmiş olan Z skoru olarak ifade edildi. Çocukların kemik mineral yoğunluğunun doğru olarak değerlendirilebilmesi amacıyla aynı yaş ve cinsiyetteki diğer çocuk popülasyonu ile kıyaslanabilmesi açısından Z-skorları dikkate alınarak çalışma yapıldı. -1 ile -2,5 arasındaki değerler osteopeni olarak değerlendirilirken, -2,5 altındaki değerler osteoporoz olarak tanımlandı.

Hastalardan alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi ve serum örnekleri -80°C'de saklandı.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında; TaKara marka Undercarboxylated osteokalsin Human-(Glu-OC) EIA kit (Precoated), E-BIOSIENCE marka Osteoprotegerin Instant Human-ELISA kit, Quidel marka CTX CICP/PICP Human-ELISA kit, Quidel marka Tartarat dirençli asit fosfataz 5b (TRAP 5b) Human-ELISA kit, BIOVENDOR marka Human-ELISA Kit for Receptor Activator Of Nuclear Factor Kappa B Ligand (RANKL) kitleri kullanılarak serum örneklerinden ankarboksileosteokalsin, osteoprotegerin, PICP, TRAP 5b ve RANKL düzeyleri ayrı ayrı çalışıldı. Ca,P,Mg, ALP ve K-ALP ölçümleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS Statistics 20 istatistik paket programında değerlendirildi. Verilerin normalliğine Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılan değişkenler için bağımsız örneklerde t testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grupların tekrarlı ölçümlerinin karşılaştırılması Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi (Repeated Measures Analysis of Variance) ile yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması Ki-kare testi exact yöntemi ile yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Mayıs 2011-2012 tarihleri arasında ALL tanısı alan 29 hasta alındı. Hastaların 17'si (%58.6) erkek, 12'si (%41.4) kız idi. Hastaların yaş ortalaması 6.8 olarak belirlendi (en küçüğü 1 yaş, en büyüğü 17 yaşında idi). Hastaların demografik bulguları tablo 11' de gösterilmiştir. Tanıyı takiben TRALL BFM 2000 tedavi protokolü başlanan hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Bunlardan birinci gruba ailelerine bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak günlük 50 mcgr K2 vitamini ve 200 IU vitamin D3 içeren ilaç başlanırken diğer gruba başlanılmadı. Hastaların 15'ine (%51.7) ilaç başlanırken 14'üne (%48.7) ilaç başlanmadı. Grupların sonuçları karşılaştırılarak 0.05 ve daha düşük *p* değeri olan değerler anlamlı kabul edildi. Çalışmaya alınan ve ilaç verilmeyen gruptan 1 hasta da, altı aylık çalışma takipleri bittikten sonra, femur boynu kırığı gelişti, yine aynı grupta başka bir hastada takip süreleri bittikten sonra relaps gelişti.

Tablo 11. Hastaların demografik verileri

GRUP			
Cinsiyet	İlaç Verilen	İlaç Verilmeyen	Toplam
Erkek	8 (%27,5)	9 (%31,1)	17 (%58,6)
Kız	7 (% 24,2)	5 (%17,2)	12 (%41,4)
Toplam	15 (%51,7)	14 (%48,3)	29 (%100)

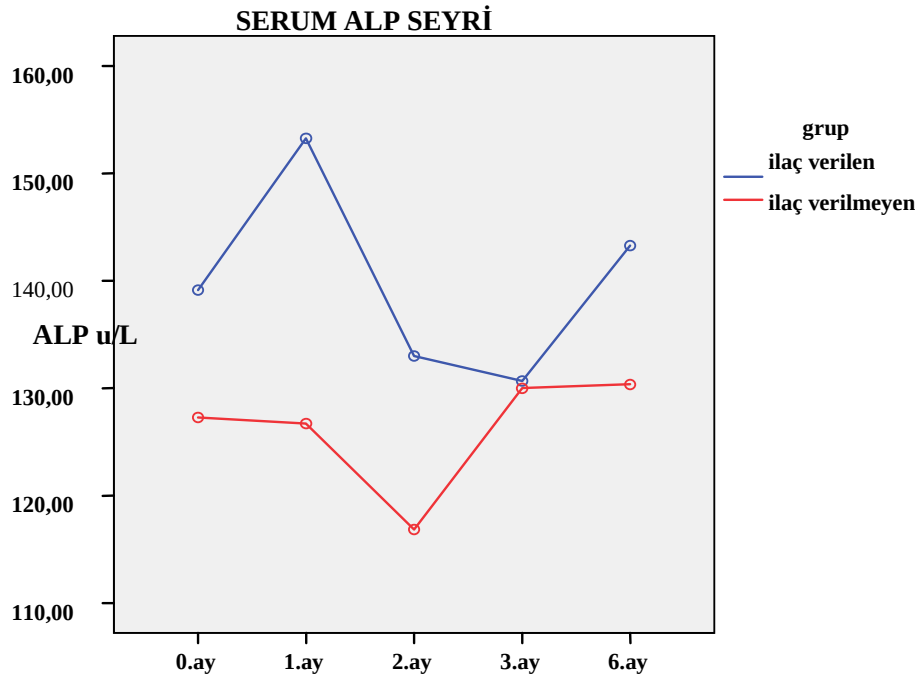
4.1. KALSİYUM, FOSFOR, ALKALEN FOSFATAZ, KEMİĞE SPESİFİK ALKALEN FOSFATAZ VE MAGNEZYUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yapılan istatistiksel analiz sonucuna göre hastaların tanı anında, 1., 2., 3. ve 6. ayda bakılan serum Ca, P, Mg, ALP ve K-ALP parametrelerinin aylara göre değerlendirilmesinde, K2 alan ve K2 almayan grup arasında, anlamlı bir sonuç bulunamamıştır ($p>0.005$) (Tablo 12). Hastaların 3. aydan sonraki takiplerine bakıldığı zaman, istatistiksel olarak anlamı olmasada, kemik yapımının bir göstergesi olan ALP'nin K2 vitamini alan grupta almayan gruba göre yükselişte olduğu görülmüştür (Şekil 4). Yine aynı şekilde hastaların 3. ay ve sonrası için K-ALP değerlerine bakıldığı zaman istatistiksel olarak anlamı olmasada, K2 vitamini alan grupta, almayan gruba göre pozitif yönde bir yükselme vardır (Şekil 5). K-ALP, kemik yapımını değerlendirmede ALP'den daha iyi bir parametredir.

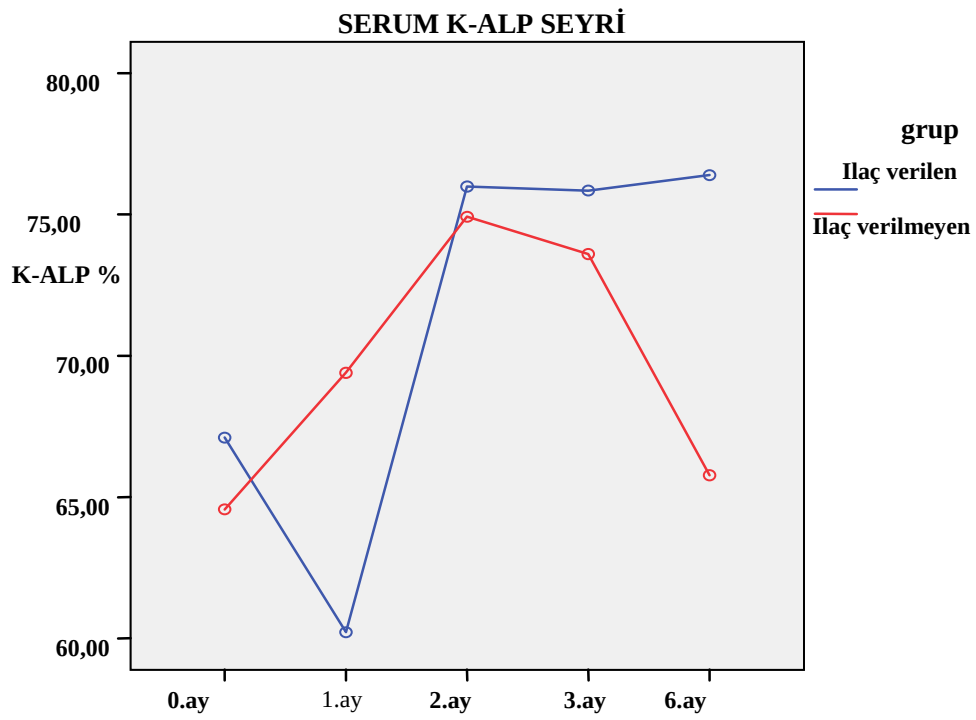
Tablo 12. Ca, P, Mg, ALP ve K-ALP'nin Aylara Göre Dağılımı

Aylar	İlaç	Ca mg/dL	P mg/dL	ALP u/L	Mg mmol/L	K-ALP %
0.ay	K2 alan	9.18±0.49	4.80±1.07	139.13±48.8	0.91±0.15	67.10±17.75
	K2 almayan	9.04±0.59	3.71±0.80	127.28±53.4	0.86±0.13	64.56±17.15
1.ay	K2 alan	8.55±0.59	4.09±0.88	153.26±74.78	0.84±0.09	60.21±19.25
	K2 almayan	8.61±0.69	3.83±1.06	126.71±66.92	0.84±0.09	69.39±17.41
2.ay	K2 alan	9.12±0.27	4.85±0.62	133.00±42.16	0.81±0.10	75.98±10.67
	K2 almayan	9.14±0.54	4.69±0.84	116.85±40.67	0.82±0.12	74.91±17.39
3.ay	K2 alan	9.18±0.50	4.88±0.61	130.66±34.45	0.83±0.11	75.84±18.64
	K2 almayan	9.46±0.60	4.96±0.83	130.00±46.38	0.82±0.18	73.59±14.64
6.ay	K2 alan	9.15±0.49	4.08±1.57	143.26±58.13	0.96±0.12	76.38±15.31
	K2 almayan	9.04±0.49	4.55±0.67	130.35±39.39	0.87±0.15	65.76±20.70

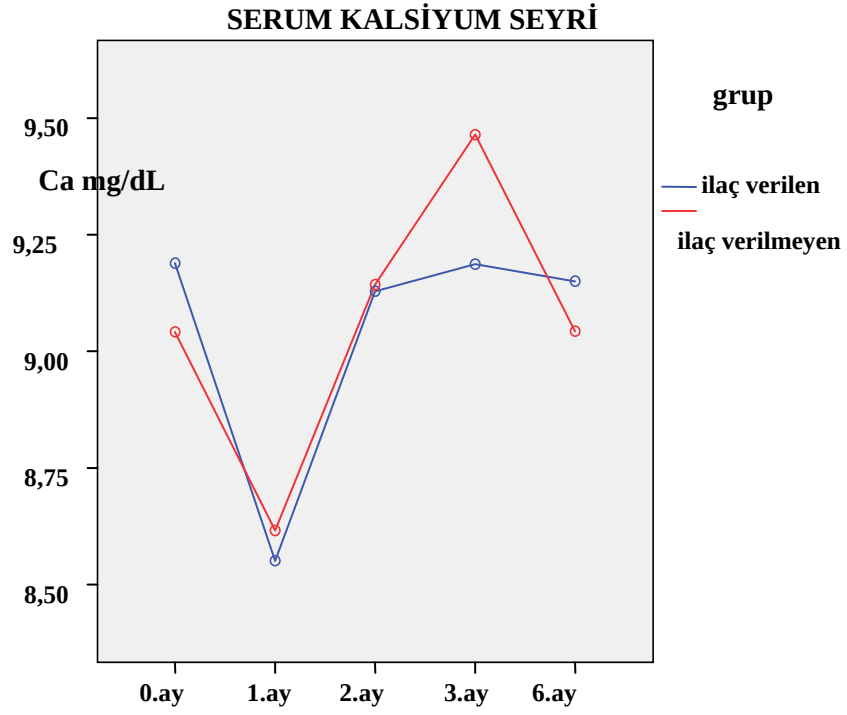
Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, Mg: Magnezyum, ALP: Alkalen fosfataz, K-ALP: Kemikçe spesifik alkalenfosfataz



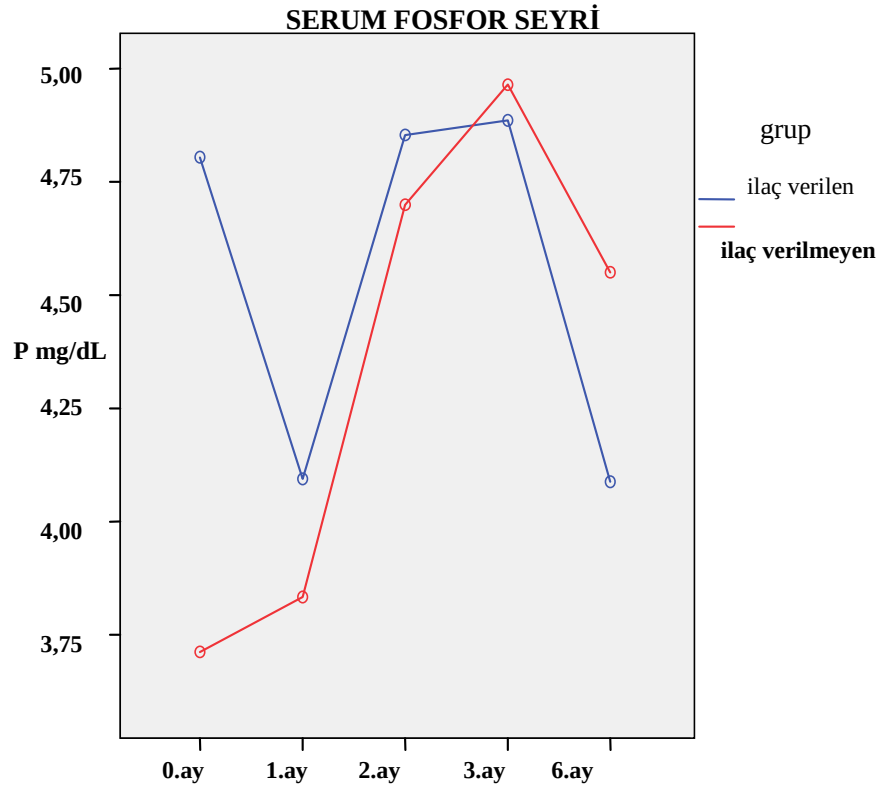
Şekil 4. Serum ALP değerlerinin aylara göre değişimi



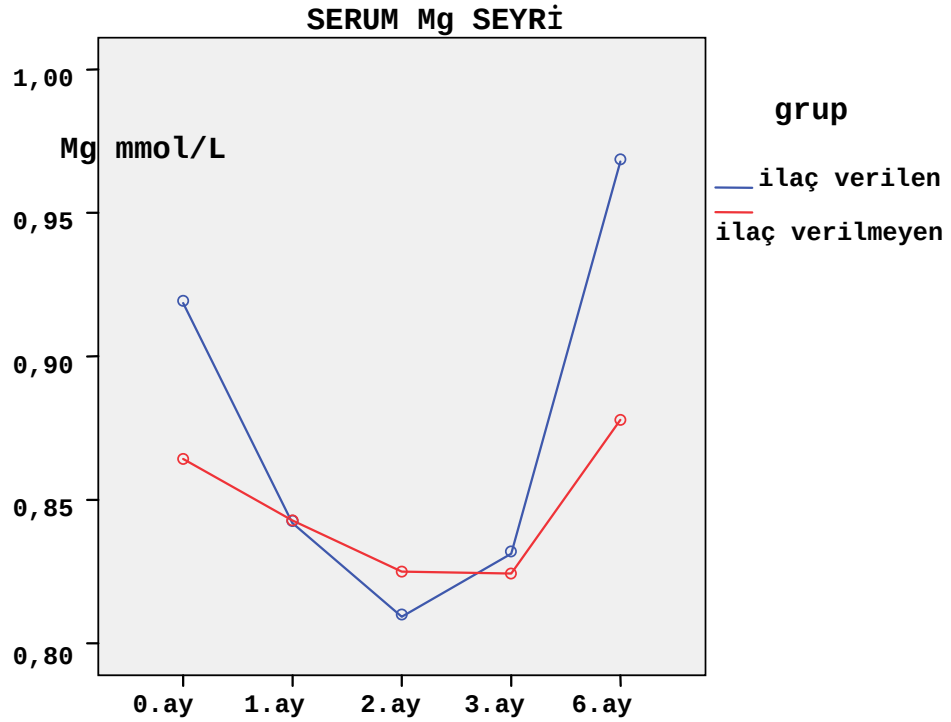
Şekil 5. Serum K-ALP değerlerinin aylara göre değişimi



Şekil 6. Serum Ca değerlerinin aylara göre değişimi



Şekil 7. Serum P değerlerinin aylara göre değişimi



Şekil 8. Serum Mg değerlerinin aylara göre değişimi

4.2. OPG, RANKL, OPG/RANKL ve TRAP 5b’NİN DEĞERLENDİRLMESİ

Yapılan istatistiksel analiz sonucuna göre hastaların tanı anında, 1., 2., 3. ve 6. ayda bakılan serum OPG, RANKL ve TRAP 5b parametrelerinin aylara göre değerlendirilmesinde, K2 alan ve K2 almayan grup arasında, anlamlı bir sonuç bulunamamıştır ($p>0.005$). Yine aynı aylarda hastaların OPG/RANKL oranına bakıldı; K2 vitamini alanlarda, almayanlara göre sadece 1. ayda istatistiksel olarak bir yükseliş görüldü ($p:0.015$) (Tablo 13).

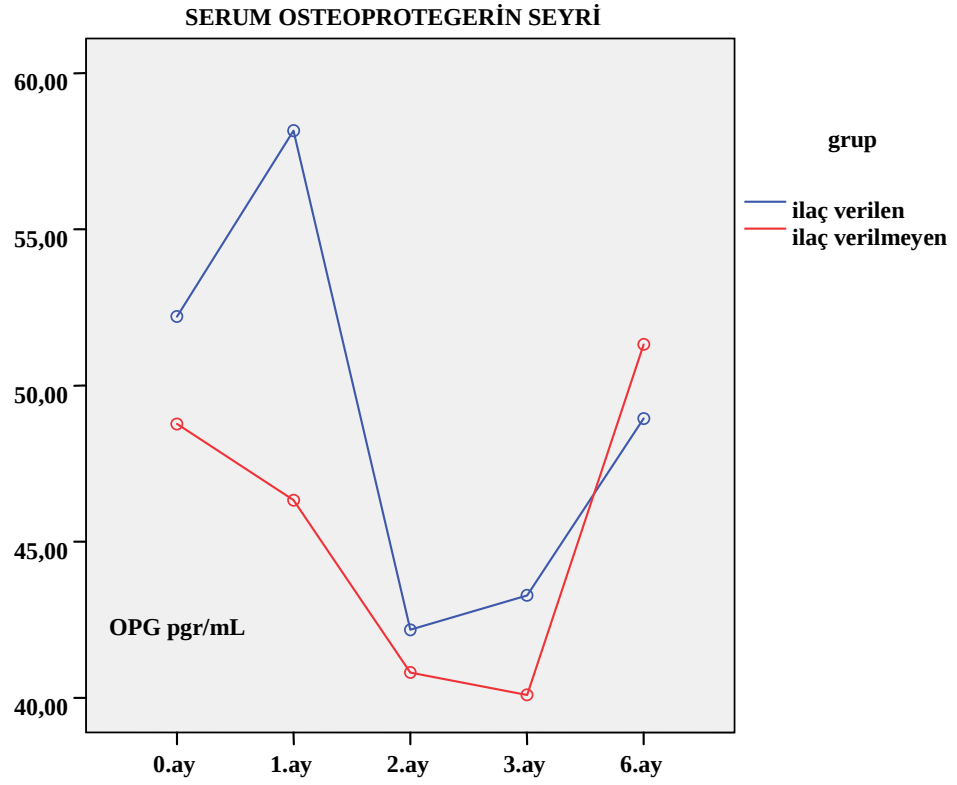
OPG değerlerinin yükselmesi kemik yapımının olumlu bir göstergesidir. Hastaların takiplerine bakıldığında, istatistiksel olarak anlamı olmasada K2 vitamin kullanan grupta K2 vitamin kullanmayan gruba göre OPG değerlerinde 6.ay değerleri dışında yükseliş vardır. RANKL değerlerinin yükselmesi kemik harabiyetinin arttığının bir göstergesi olarak bilinmektedir. Hastaların serum RANKL seyirlerine bakıldığı zaman K2 vitamini kullanan grupta aylara göre değerlendirmesinde gruplar arasında anlamlı bir ilişki olmasada tüm aylarda K2 vitamini kullananlarda serum RANKL değerleri düşük seyretmiştir (Şekil 9,10).

OPG, RANKL'ın aktivitesini engellemede önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. OPG/RANKL dengesinin OPG lehine değişmesi kemik yapımının bir göstergesi olarak bilinmektedir. Hastaların serum OPG/RANKL oranlarına bakıldığında, birinci ay takibinde K2 vitamini kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş vardır ($p:0.015$). Diğer aylarda ise istatistiksel olarak bir sonuç olmasada K2 vitamini kullanan hastaların K2 vitamini kullanmayan hastalara göre OPG/RANKL oranının sürekli olarak yüksek seyrettiği görülmüştür (Şekil11).

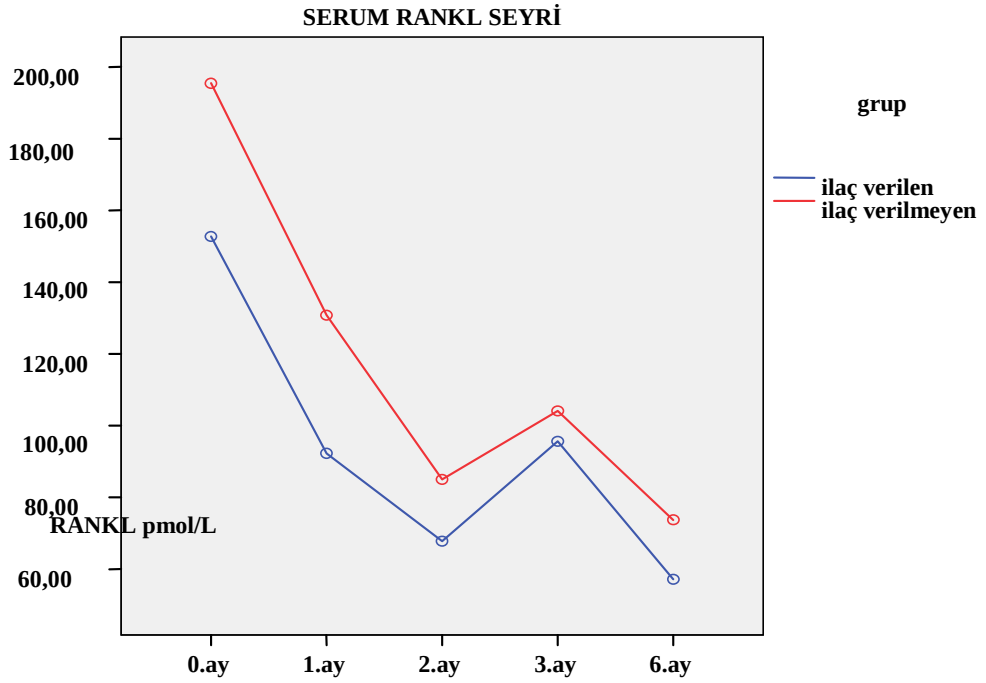
Tablo 13. OPG, RANKL,OPG/RANKL ve TRAP 5b'nin aylara göre değerlendirilmesi.

Aylar	İlaç	OPG pgr/mL	RANKL pmol/L	OPG/RANKL	TRAP 5b u/L
0.ay	K2 alan	52.20±22.71	152.74±74.83	0.44±0.33	11.26±4.46
	K2 almayan	48.76±22.06	195.43±82.58	0.49±0.28	10.24±4.63
1.ay	K2 alan	58,15±17,79	102,29±48,76	λ 0.70±0.24	13,02±5,37
	K2 almayan	46,32±20,57	130,78±66,94	λ 0.45±0.27	10,09±5,10
2.ay	K2 alan	42,18±16,44	67,81±37,89	0.72±0.29	11,63±5,97
	K2 almayan	40.80±16.73	85,02±40,87	0.59±0.34	13,09±5,54
3.ay	K2 alan	43,27±18,95	95,62±69,50	0.63±0.47	12,74±4,43
	K2 almayan	40,09±17,64	104,10±61,54	0.57±0.41	16,22±6,36
6.ay	K2 alan	48,94±24,26	57,17±33,32	0.86±0.38	14,17±5,71
	K2 almayan	51,31±24,73	73,70±23,99	0.79±0.53	14,16±5,49

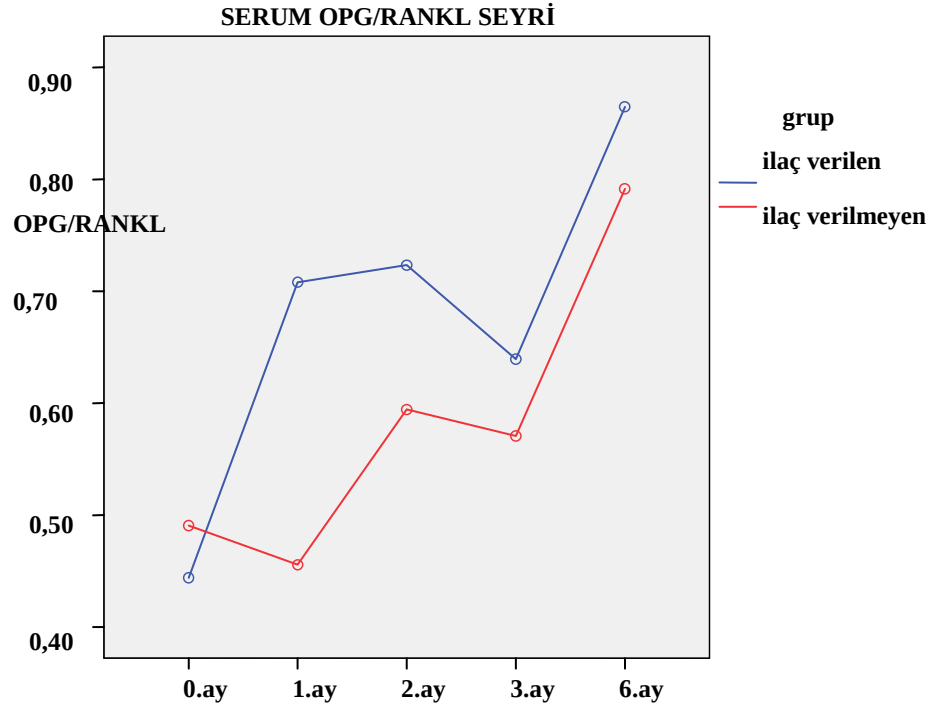
(λ) değerler arasındaki $p:0.015$ OPG: osteoprotegerin, RANKL: Nükleer faktör kappa B reseptör ligandı, TRAP 5b: Tartarat dirençli asit fosfataz 5b



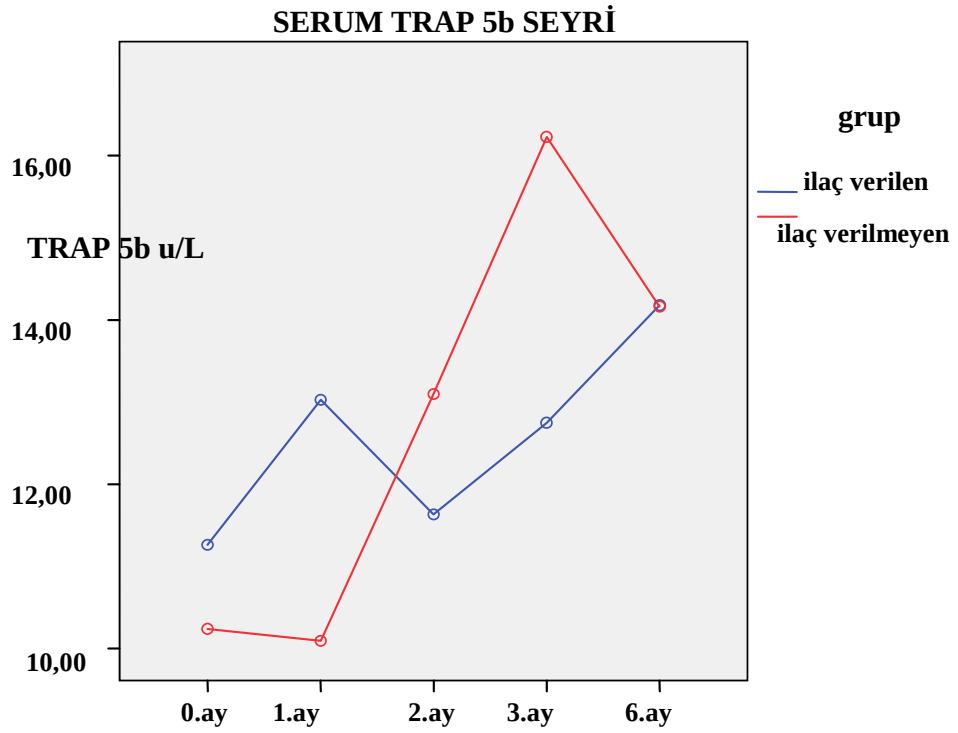
Şekil 9. Serum OPG değerlerinin aylara göre değişimi



Şekil 10. Serum RANKL değerlerinin aylara göre değişimi



Şekil 11. Serum OPG/RANKL değerlerinin aylara göre değişimi



Şekil 12. Serum TRAP 5b değerlerinin aya göre değişimi

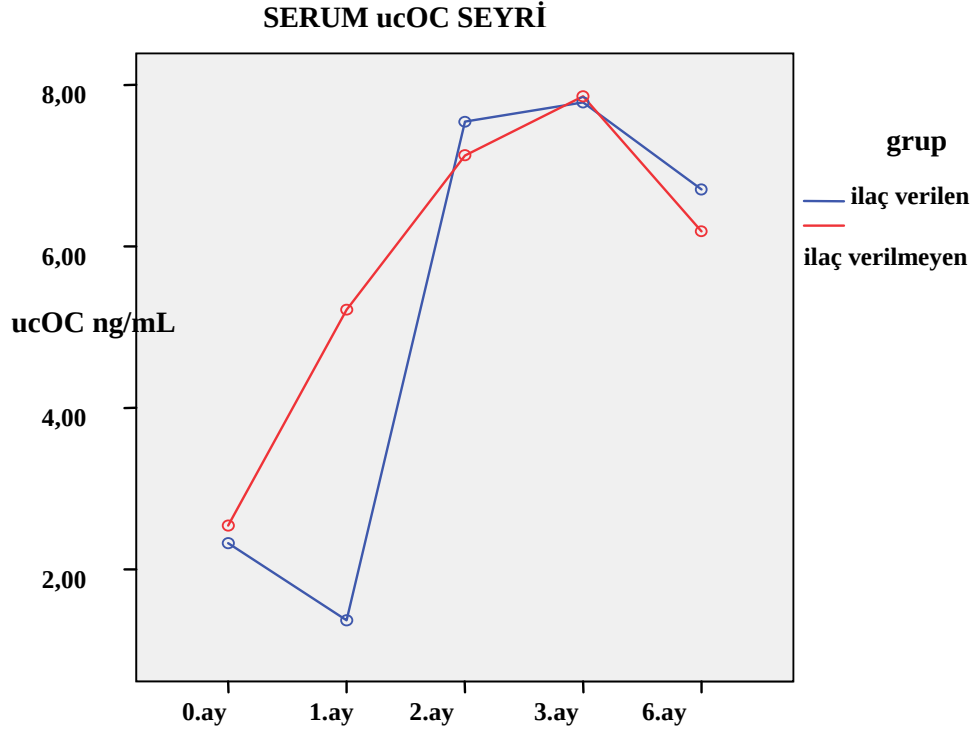
4.3. ANKARBOKSİLE OSTEOKALSİN'İN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların tanı anında, 1., 2., 3. ve 6. ay serum ankarboksile osteokalsin değerlerine bakıldığı zaman hastaların 1. ay değerlerinde K2 vitamini alan grupta almayan gruba göre anlamlı bir düşüş vardır ($p:0.016$). Diğer aylarda ise istatistiksel olarak bir anlam bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 14). K2 vitamini ankarboksile osteokalsinin karboksile osteokalsine dönüşümünde kofaktör rolü oynamaktadır. K2 vitamini verilen grupta, verilmeyen gruba göre ankarboksile osteokalsinin düşmesi beklenmektedir (Şekil 13).

Tablo 14. Ankarboksileosteokalsinin aylara göre değişimi

Aylar	İlaç	ucOC ng/mL
0.ay	K2 alan	2.32±1.15
	K2 almayan	2.54±1.24
1.ay	K2 alan	*1.36±1.09
	K2 almayan	*5.21±1.08
2.ay	K2 alan	7.54±3.44
	K2 almayan	7.12±3.39
3.ay	K2 alan	7.78±4.12
	K2 almayan	7.85±5.16
6.ay	K2 alan	6.70±4.48
	K2 almayan	6.18±3.73

ucOC: Ankarboksile osteokalsin (*)değerler arasındaki $p:0.016$



Şekil 13. Serum ucOC değerlerinin aylara göre değişimi

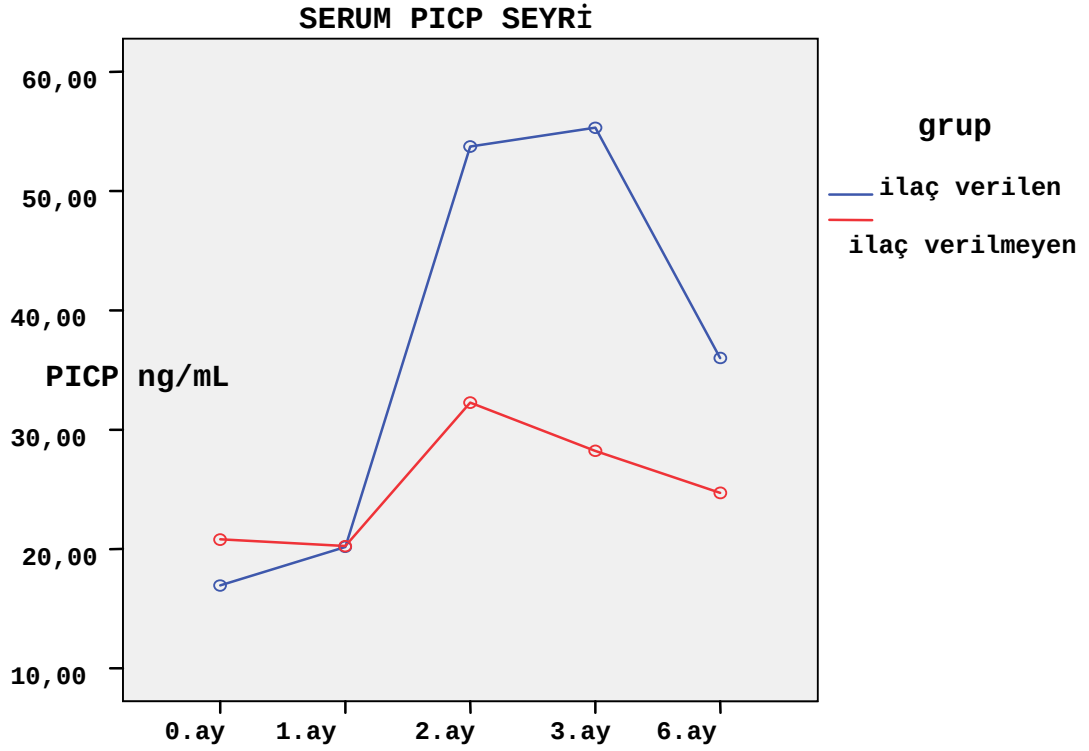
4.4. PICP’NİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların tanı anında, 1., 2., 3. ve 6. ayda bakılan serum PICP değerlerinde K2 vitamini alan ve K2 vitamini almayanlar arasında 2. ve 3. aydaki değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (2. ayda $p:0.05$, 3. ayda $p:0.005$). İlaç alanlarda almayanlara göre 2. ve 3. ayda anlamlı bir yükseklik vardır (Tablo 15). PICP kemik yapım markerlerinden biridir. Hastaların 6. ay takiplerine de bakıldığında istatistik olarak anlamlı olmasada K2 vitamini alanlarda, K2 vitamini almayanlara göre PICP’nin yüksek seyrettiği görülmüştür(Şekil 14).

Tablo 15. PICP'nin aylara göre değişimi

Aylar	ilaç	PICP ng/mL
0.ay	K2 alan	16.93±11.97
	K2 almayan	20.79±14.83
1.ay	K2 alan	20,16±11,94
	K2 almayan	20,23±15,06
2.ay	K2 alan	^γ 53,73±28,86
	K2 almayan	^γ 32,27±27,65
3.ay	K2 alan	^β 55,31±26,54
	K2 almayan	^β 28,21±20,25
6.ay	K2 alan	36,00±24,25
	K2 almayan	24,69±14,77

PICP: Karboksiterminal propeptid (γ)değerler arasındaki $p:0.05$ (β) değerler arasındaki $p:0.005$



Şekil 14. Serum PICP değerlerinin aylara göre değişimi

4.5. LOMBER VE FEMUR BOYNU DEXA Z SKORU'NUN DEĞERLENDİRİLMESİ

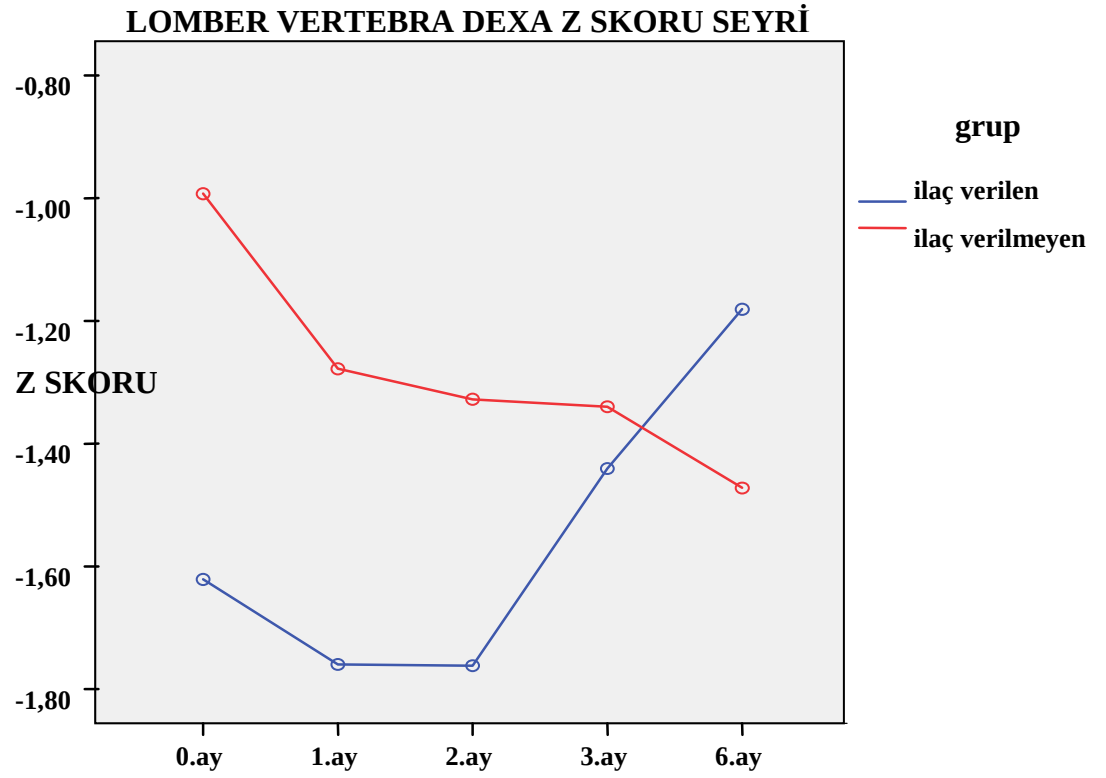
Hastaların tanı anında, 1., 2., 3. ve 6. aylarda bakılan lomber vertebra DEXA'da Z skorları değerlendirildiği zaman K2 vitamini alan ile K2 vitamini almayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 16) . Ancak ilaç alan grupta 2. aydan itibaren ilaç almayan gruba göre lomber vertebra DEXA Z skorlarında istatistiksel olarak anlam olmasada pozitif yönde bir yükseliş vardır. İlaç almayan grupta ise düşme vardır (Şekil 15).

Hastaların tanı anında, 1., 2., 3. ve 6. aydaki femur boynu DEXA Z skoru değerleri karşılaştırıldığı zaman K2 vitamini alan ile K2 vitamini almayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$) (Tablo 16). Ancak hastaların takiplerine bakıldığı zaman 2. aydan itibaren K2 vitamini alan grupta, almayan gruba göre istatistiksel olarak anlam olmasada femur boynu DEXA Z skorunda pozitif yönde bir iyileşme vardır (Şekil 16).

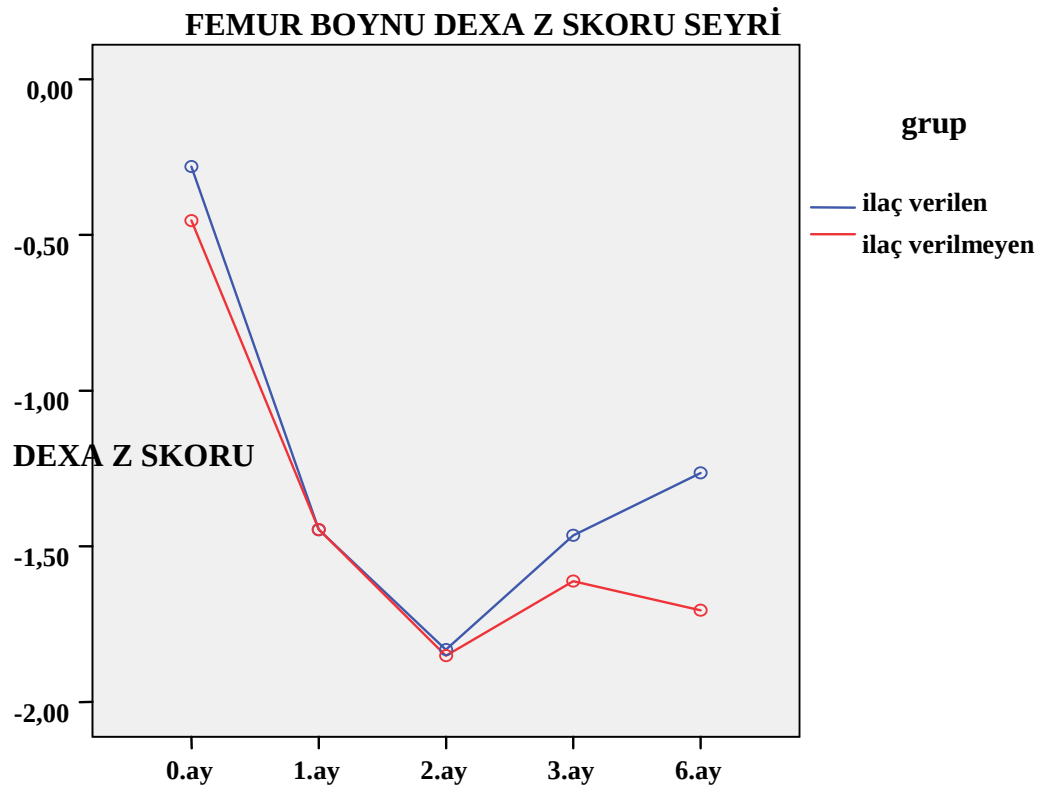
Tablo 16. Lomber vertebra ve femur boynunun DEXA Z skorunun aylara göre değişimi.

Aylar	İlaç	DEXA LV Z skor	DEXA FN Z skor
0.ay	K2 alan	-1.62±0.40	-0.28±0.15
	K2 almayan	-0.99±0.42	-0.45±0.24
1.ay	K2 alan	-1,76±1,16	-1,44±1,65
	K2 almayan	-1,27±0,97	-1,44±1,00
2.ay	K2 alan	-1,76±1,03	-1,83±1,17
	K2 almayan	-1,32±0,90	-1,85±1,70
3.ay	K2 alan	-1,44±1,02	-1,46±1,25
	K2 almayan	-1,34±1,03	-1,61±1,21
6.ay	K2 alan	-1,18±1,03	-1,26±1,15
	K2 almayan	-1,47±1,05	-1,70±1,24

DEXA: Dual Energy X-ray Absorbsiometry, LV: Lomber vertebra, FN: Femur boynu



Şekil 15. Lomber vertebra DEXA Z skorunun aylara göre değişimi



Şekil 16. Femur boynu DEXA Z skorunun aylara göre değişimi

Tablo ve şekillerde görüldüğü üzere, hastaların tedavilerinin başladığı ilk bir aylık süreçte, ağırlıklı olarak steroid kullanımı ve hastanede immobilize kalmanın kemik harabiyetine neden olduğu görülmektedir. K2 vitamininin ALP, K-ALP, OPG, OPG/RANKL oranı ve PICP gibi kemik yapım göstergelerinde artış, yine kemik yapım göstergelerinden olan ucOC'de azalma üzerine önemli rol oynadığı görülmektedir. Kemik yıkım göstergelerinden olan RANKL düzeyinde azalma üzerine olumlu etkilerinin olduğu görülürken yine yıkım göstergelerinden olan TRAP 5b üzerine olan etkisi net olarak görülememiştir. Hastaların 2. aydan sonraki takiplerinde K2 vitamini kullananlarda lomber vertebra ve femur boynu KMY'nda K2 vitamini kullanmayanlara göre sürekli bir yükseliş vardır.

5. TARTIŞMA

Daha yoğun tedavi rejimlerinin kullanılması ile birlikte akut lenfoblastik lösemili çocuklarda prognoz özellikle son 30 yıldır dramatik olarak gelişmiş ve sağ kalım oranları %70'lerin üzerine ulaşmıştır. Bu başarılı oranlar, büyük oranda kemoterapotikler ile daha yoğun sistemik tedaviye ve radyoterapi ile merkezi sinir sistemi profilaksisine bağlıdır. Uzun süreli yaşam oranlarının artması ile hastalığa ve tedavisine bağlı geç yan etkiler giderek önem kazanmaktadır. Özellikle genç yaşta ve yüksek dozda verilen kraniyal radyoterapinin yan etkileri iyi bilinmektedir (110).

Tedaviye bağlı geç yan etkiler içinde en iyi bilienler, iskelet sistemi bulguları, endokrinolojik yan etkiler, sekonder malignite gelişimi, kardiyak toksisite, nörokognitif fonksiyon bozukluğu, akciğer ve böbrek toksisiteleridir (42).

İskelet sistemi bulguları özellikle osteoporoz, hastaların yaşam kalitesini etkilemesi, morbidite ve mortaliteyi artırması açısından giderek önem kazanmaktadır. Hastalar sıklıkla kemik ağrısı, eklem ağrısı ve kırıklardan yakınmaktadır. Kemik yoğunluğundaki azalma tanı anında, tedavi sırasında veya tedavi bitiminden yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir (42).

Akut lenfoblastik lösemili hastalarda kemik morbiditesinin etyolojisi multifaktöriyeldir. Kortikosteroidler, metotrekset ve radyoterapi gibi uygulamalar ve hastalığın kendisi osteopeni/osteoporoza neden olabilmektedir (42). D vitamini metabolizmasındaki değişiklikler büyüme hormonu eksikliği, insülin benzeri büyüme faktörleri ve bağlayıcı proteinlerde olan değişiklikler, kötü beslenme, malnütrisyon ve fiziksel aktivitede azalma da kemik mineral yoğunluğunu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir (111,112).

Kemik kitlesi ve yoğunluğu özellikle çocukluk çağı ve adölesan dönem boyunca kazanılmaktadır. Vertebra ve femurda ulaşılan maksimal kemik kitlesi, pubertal gelişimin tamamlanması ile birlikte elde edilmektedir. Vakaların çoğunda ALL tanısı erken çocukluk döneminde konmakta ve tedavi 2-3 yıl içinde tamamlanmaktadır. Bu dönemde tedavi nedeni ile kemik kitlesi gelişimindeki geçikme, erken erişkin dönemde ulaşılması gereken pik kemik kitlesini etkileyecek ve erişkin yaşta osteoporoz ile kırıklara zemin hazırlayacaktır (111, 113, 114).

Kemik metabolizması iki zıt olay ile karakterizedir; osteoblastlar ile yeni kemik yapımı ve osteoklastlar ile mevcut kemiğin yıkımı. Normal şartlar altında iki olayda aynı anda ve aynı bölgede meydana gelmektedir. Son yıllarda kemik yapımını ve yıkımını yansıtan biyokimyasal göstergeler geliştirilmiş ve ‘kemik döngüsü göstergeleri’ olarak isimlendirilmiştir (115).

Kemik kitlesini ve gelişimini değerlendirmek için kullanılan tanısal metotlar kemik mineral yoğunluğu ölçümü ve kemik döngüsü boyunca salınan biyokimyasal göstergelerin kan ve idrarda ölçümüdür. KMY ölçümünün, kemik döngüsü göstergelerinin ölçümüne olan üstünlükleri şöyle sıralanabilir; KMY değişiminin çok yavaş olması dolayısıyla kemik kitlesinin statik değerlendirilmesinde olanak sağlaması, KMY kişiye özel değişkenliklerinin az ve ölçümlerin daha kesin olması, KMY ölçümünün Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine uygun osteoporoz/osteopeni tanı olanağı sağlaması (116).

Ancak KMY değişiklikleri bir-iki yıl gibi uzun süreler alabileceği için tedavi etkinliğini değerlendirmede çok uygun değildir. Kemik döngüsü göstergeleri ise iskelet sisteminin dinamik değerlendirilmesine imkan sağlar. Tedavi ile birkaç ay içinde değişiklikler gözlenir. Ancak kemik döngüsü göstergeleri çok yüksek oranda kişiye özel değişkenlik gösterir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü’nün osteoporoz/osteopeni tanımlamasında bu göstergelerin yeri yoktur (116).

Kemik döngüsünü biyokimyasal göstergeleri diurnal dalgalanmalara, menstürel sıklusa ve mevsimsel değişikliklere bağlı olarak çok kısa sürede değişkenlik gösterebilir. Kemik göstergelerindeki bu kişiye özel değişiklikler, hastaların tedavilerinin izleniminde kullanımlarını sınırlamaktadır. Biyokimyasal göstergeler hastalığa sipesifik değildir

ve sadece neden olan hastalığın yol açtığı metabolik değişikliği yansıtır. Ayrıca başka dokularda da yapılan biyokimyasal göstergeler aynı zamanda iskelet sistemi dışı hastalıklardan da etkilenebilir. Dahası hiçbir göstergenin çocukluk dönemine ait referans aralığı yoktur. Bu göstergelerin klinik değerlendirme ve radyolojik bulgularla birleştirilmesi başlangıç araştırmasında ve tedavinin izleminde kullanılabilir (115-117).

Bu çalışmamızda, merkezimizde çocuk hematoloji ve onkoloji servisinde yeni tanı almış ALL hastalarının serumlarından; kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalen fosfataz, kemiğe spesifik alkalen fosfataz K-ALP), ankarboksile osteokalsin, osteoprotegerin, nükleer faktör kappa B reseptör ligandı (RANKL), tartarat dirençli asit fosfataz 5b ve karboksiterminal propeptid (PICP) çalışıldı. Ayrıca lomber ve femur boynu kemik mineral yoğunluğu DEXA yöntemi ile ölçülüp Z skorları hesaplanılarak, kemik hastalıklarının derecesi ve K2 vitamininin kemik hastalığı üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Çalışmamızda ALL' li hastalarımızın kemik mineral yoğunluğu, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2004 yılında temel aldığı değerler üzerinden değerlendirilmiştir. Bu sınıflamaya göre elde edilen Z skorları, hasta yaş ve cinsiyetine göre ortalama Z skorunun -2SD ($Z < -2,5$) altında ise osteoporoz olarak sınıflandırılmakta, -1SD ($Z < -1$) altında ise osteopeni olarak kabul edilmektedir.

5.1. ALL'YE BAĞLI GELİŞEN KEMİK METABOLİZMA DEĞİŞİMLERİNDE Kİ ANKARBOKSİLE OSTEOKALSİN VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE K2 VİTAMİNİNİN ETKİSİ

K vitamini ailesi üç gruptan oluşur. Fillokinonlar (K1), menakinonlar (K2) ve menadion(K3). K vitamini ailesinden en iyi bilinen fillokinonlardır. Bitkilerde yüksek oranda bulunurken özellikle yeşil sebzelerde (ıspanak, brokoli) çok fazla miktarlarda bulunduğu tespit edilmiştir.

Menakinonlar ise bakteriler tarafından sentez edilirler. Peynir benzeri fermente gıdalar ve ette bulunurlar. Son yapılan çalışmalarda K vitamininin diğer formlarından dönüştürülmek koşuluyla hayvanlarda ve insanlarda sınırlı miktarlarda üretildiği tespit edilmiştir.

45 mcg vitamin K2; 4 kg ette, 5 litre sütte, 8 yumurtada, 80 gr beyaz peynirde bulunmaktadır. Bu nedenle K2 vitamininin diyetle karşılanması mümkün olmamaktadır.

Dışarıdan destek tedavisi şeklinde alınması gerekmektedir. Bu çalışmada hastalara 50mcg/gün dozunda K2 vitamini oral yoldan verildi.

Menadion (K3) ise doğal olarak bulunmayıp, provitamin gibi etki gösteren sentetik analogtur. Buna rağmen Billeter ve arkadaşları çok küçük miktarda bağırsak bakterileri tarafından üretildiğini bulmuşlardır (118).

Vitamin K biyokimyasal yollarda çok önemli bir kofaktördür. Bunlar sıklıkla K vitamini bağımlı karboksilasyon reaksiyonlarıdır. Diğer vitamin K analoglarıyla kıyaslandığında gama karboksilasyon aktivitesi en güçlü olan K2 vitaminidir.

Osteokalsindeki glutamik asidin gama karboksilasyonu, K vitamini bağımlıdır ve glutamik asit rezidülerinin gama karboksi glutamik asit rezidülerine dönüşümünü sağlar. Gama karboksiglutamat içeren osteokalsin kalsiyum alımı ve kemik mineralizasyonunda rol alır. Osteokalsin sadece osteoblastlarda sentezlenir.

Osteokalsinin gama karboksilasyonu için gerekli olan K vitamini düzeyi yüksek iken, kan koagülasyon proteinlerinin gama karboksilasyonu için ihtiyaç duyulan K vitamini düzeyi çok düşük seviyelerdedir (119,120).

Binkley ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 219 sağlıklı erişkinin ortalama bir Amerikan dietinde aldığı K vitamini normal protrombin zamanını sağlarken, osteokalsinin gama karboksilasyonu için yetersiz bulunmuştur.

Yine aynı çalışmada sağlıklı erişkinlerde osteokalsinin karboksilasyonu değişen oranlarda olurken, diyetle alınan K vitamini tam bir osteokalsin karboksilasyonu için yetersiz bulunmuştur. Vitamin K alımının artışıyla osteokalsin karboksilasyonunda belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir (80).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 6-18 yaş arası sağlıklı çocuklar ile erişkinlerin serum ankarboksile osteokalsin düzeyleri karşılaştırılmış ve çocuklarda daha yüksek bulunmuş. Yine ankarboksile/karboksile osteokalsin oranı K vitamini için bir gösterge olarak tanımlanmış. Bu oranın yüksek olması diyetle alınan ve kemikte bulunan K vitamini düzeyinin düşüklüğüyle ilişkili bulunmuş (121).

Yine benzer bir çalışmada 45 mcg/gün dozunda menakinon-7 sekiz hafta boyunca sağlıklı prepubertal çocuklara verilmiş. Ankarboksile/karboksile osteokalsin oranının K vitamini düzeyi ile ilişkisi bulunmuş. Menakinon-7 verilen grupta ankarboksile osteokalsin miktarının dolaşımında azaldığı tespit edilmiş (122).

Ankarboksile osteokalsinin serum düzeyinin K vitamin eksikliğini gösterdiği, sağlıklı yaşlı kadınlarda kemik mineral yoğunluğunda azalma ve kırık riskinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir(123).

Bu çalışmada hastalardan tanı anında, 1., 2., 3., ve 6. ayda, alınan serum örneklerinden ankarboksile osteokalsin düzeyi çalışıldı. K2 vitamini alan ve almayan grup karşılaştırıldığında sadece 1. ayda K2 vitamini alan grupta, K2 vitamini almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş var idi ($p:0.016$). Diğer aylarda K2 vitamini alan ve K2 vitamini almayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır ($p>0.05$). Hastaların daha uzun süre takibi sonrasında ve K2 vitamininin daha uzun süre kullanımından sonra serum ankarboksile osteokalsin değerlerinin değerlendirilmesi daha sağlıklı olabileceği düşünülmüştür. Ankarboksile osteokalsin azalmasının kortikosteroidin günlük kullanıldığı birinci ayda olması kemik yapımına katkı açısından daha bir önem arz etmektedir.

Bir çalışmada ALL'li hastalarda uygulanan kemoterapiler ile birlikte hastanede yatışın (immobilitenin) uzaması ile iskelet morbiditesi gelişmesi arasında anlamlı derecede ilişki bulunmuş (124).

Bizim hastalarımızda tedavinin ilk bir aylık zaman diliminde indüksiyon fazında, yoğun bir şekilde kemoterapi almakta ve üç ay süresince hastanede kalmaktadırlar. Diğer dönemlerde ise ciddi bir komplikasyon olmadığı sürece hastanede yatışlar daha kısa süreli olmaktadır. Tedavi başlangıcıyla birlikte immobilizasyon, kortikosteroid ve diğer kemoterapotiklerin etkisine bağlı olarak bir aylık süreçte kemik rezorpsiyonunun daha yoğun olması beklenirken, K2 vitamini alanlarda ankarboksile osteokalsinin ilaç almayanlara göre anlamlı olarak daha düşük düzeylerde bulunması (Şekil 13), K2 vitamininin osteokalsini daha fazla karboksile halde tutarak kemikte kalsiyumun tutulmasını artırarak rezorpsiyonu azalttığı söylenebilir. Birinci ayın sonunda ilaç

alanlarda kalsiyum düzeyinin en aşağı düzeyde (Şekil 6) bulunuyor olmasının kemikte kalsiyumun oturulması sonucunda olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Pichler ve ark. yaptıkları bir çalışmada; prednizolon alan ve fizik aktivitesi fazla olan ratlarda, fiziksel aktivitesi az olan ratlara göre RANKL aktivitesinin inhibe olduğu ve serum OPG düzeylerinin ise arttığı gösterilmiştir (125).

Aşağıda da bahsedileceği üzere, bizim hastalarımızdan K2 vitamini alanlarda 1. ayda bakılan OPG/RANKL oranında istatistiksel olarak anlamlı bir artış vardır ($p:0.015$). Diğer aylarda ise istatistiksel olarak bir anlam yoktur. İlk bir aylık tedavi döneminde alınan yoğun steroid ve kemoterapi tedavisi ve uzun süre hastanede yatışa bağlı olarak hastalarda iskelet morbiditesi gelişme ihtimali çok artmaktadır. K2 vitamininin ise bu morbiditeye ilk 1 aylık dönemde olumlu bir katkısının olduğu düşünülebilir.

K2 vitamini insan osteoblastlarında kemik mineralizasyonunun en önemli indükleyicisi olarak gösterilmiştir(126). Ayrıca Vitamin K2 ve vitamin D3 kombinasyonunun osteokalsin üretimini arttırdığı bulunmuştur (127).

Yine invitro çalışmalarda K2 vitamininin osteoklastogenezis üzerinde inhibitör etkisi de gösterilmiştir (128).

K2 vitamininin osteoklastik inhibisyona yol açma mekanizması hücre toksisitesi veya hücre proliferasyonunu etkileme üzerinden değildir. K2 vitamin aracılığıyla osteoklastik inhibitör etki onun yapısal özelliğiyle ilişkilidir (119).

Fare hücre kültürleriyle yapılan in vitro çalışmalarda prostaglandin E2 sentezinin K2 vitamini aracılığıyla doz bağımlı inhibisyonu ve kemik rezorbsiyonunun inhibisyonu uğradığı gösterilmiştir (129).

İnsanlar üzerinde yapılan birçok çalışmada K2 vitamininin osteoporoz tedavisinde K2 vitamininin etkili olduğu belirlenmiştir.

Randomize bir çalışmada, 241 osteoporotik kadının 120 'sine 45 mg/gün K2 vitamini ve 150 mg elementel kalsiyum geri kalan 121 'ne ise sadece 150 mg elementel kalsiyum verilmiş. 2 yıl sonra K2 vitamini verilenlerde lomber vertebra KMY'nun gösterilmiş.

Yine kırık insidansının K2 alan grupta %10, kontrol grubunda %30 olduğu tespit edilmiştir (130).

Çift kör, plasebo kontrollü, 24 haftalık bir çalışmada osteoporotik 80 hastaya 90 mg/gün K2 vitamini veya plasebo verilmiş. Plasebo ile karşılaştırıldığında ikinci metakarpal kemik mineral yoğunluğunda 2.20 ± 2.48 artış olduğu bulunmuş (131).

Osteoporoz insidansının yüksek olduğu bir grupta postmenopozal kadınlardır. Kontrollü klinik bir çalışmada, 172 osteoporotik veya osteopenik ($BMD < 0.98 \text{ g/cm}^2$) kadına randomize olarak vitamin K2 (45 mg/gün), 1-alfa-hidroksikolekalsiferol vitamin D3, her ikisi veya plasebo 24 ay boyunca verilmiş. Kombinasyon tedavisi alan grupta BMD’de önemli bir artış (4.92 ± 7.89) olurken, sadece K2 vitamini alanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan (0.135 ± 5.44) bir artış görülmüş. Fakat 18. ve 24. aylar değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre K2 verilen grupta önemli bir artış bulunmuş. Bu çalışma K2 ve D3 kombinasyonunun tek başına verilen desteğe göre daha koruyucu olduğunu göstermiştir (132).

17 postmenopozal kadına 1 yıl boyunca K2 vitamini 45mg/gün dozunda verilmiş spinal kemik mineral yoğunluğunda azalmayı baskıladığı ve hafif artış olduğu (0.23 ± 0.47), 19 postmenopozal kadından oluşan kontrol grubunda ise BMD’de azalma (-2.87 ± 0.51) olduğu bulunmuş (133).

55 ile 81 yaşlarında 92 postmenopozal kadından randomize olarak seçilen 4 gruba: K2 vitamini (45 mg/gün), 1-alfa-hidroksivitamin D3 (0.75 mcg/gün), K2 ve D3 vitamini birlikte ve kalsiyum laktat (2g/gün) verilmiş. 2 yıl sonra K2 ve D3 vitamini verilen grup kalsiyum verilen grupla kıyaslandığında BMD’de önemli düzeyde artış olduğu, kombine tedavi verilen grupta ise lomber BMD’de çok daha fazla artış olduğu görülmüş (134).

Glukokortikoidler ilaca bağlı osteoporozun en yaygın nedenlerinden biridir. Yapılan birkaç çalışmada prednizolon tedavisi alan hastaların kemik mineral yoğunluğundaki azalmayı önlemede etkili olduğu tespit edilmiştir. Prospektif bir çalışmada prednizolon tedavisi başlanan 20 çocuktan; bir gruba vitamin D3 (0.03 mcg/kg/gün), diğer gruba D3 ile birlikte K2 vitamini (2 mg/kg/gün) verilmiş. K2 ve D3 alan grup sadece D3 alan

grupla kıyaslandığında osteokalsin ve lomber BMD’de önemli derecede artış olduğu görülmüş (135).

Anoreksi; genelde kadınlarda görülen kilo kaybı, osteopeni, osteoporoz ile ilişkili bir yeme bozukluğudur. Anoreksi tanısı alan 21 hastada, 11 ay boyunca, vitamin K2 (45 mg/gün) 10 hastaya verilmiş. 11 hastaya ise kontrol grubu olarak herhangi bir şey verilmemiş. Tedavi verilen grupta kontrol grubuna göre BMD’de azalmada önemli derecede farklılık görülmüş (sırasıyla %-2.8 ve %-6.9)(136).

Hastalarımızın çalışmanın başlangıcında, tanı anında, 1., 2., 3. ve 6. aylarda DEXA yöntemi ile lomber vertebra ve femur boynu kemik mineral yoğunluğu Z skorları belirlendi. Z skoru > -1 normal KMY olarak kabul edilirken, Z skoru -1 ile -2,5 arasında iken osteopenik, Z skoru < -2,5 olan değerler ise osteoporotik olarak kabul edildi. Bu çalışmanın başlangıcında lomber vertebra ve femur boynu DEXA Z skoru ile tüm hastaların kemik mineral yoğunluğuna bakıldı. Lomber vertebra DEXA Z skoruna göre 29 ALL’li hastanın 12’si(%42) normal, 13’ü(%44) osteopenik, 4’ü(%14) osteoporotik idi. Femur boynu DEXA Z skoruna göre ise; 29 ALL’li hastanın 20’si(%69) normal, 4’ü(%14)osteopenik, 5’i(%17) osteoporotik idi.

Z-skör: Hastanın KMY değerini kendi yaş grubu KMY değeri ile karşılaştıran ölçütü belirtir. Birimi standart sapmadır (137).

Z-skör = Hasta KMY - Kendi yaş grubu ortalama KMY

Standart sapma (Kendi Yaş Grubu)

K2 vitamini alan ve almayan grup arasında her iki Z skoru için aylara göre değişimlerde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır ($p>0.05$). Hastaların lomber vertebra DEXA Z skorlarının aylara göre değişimlerine bakıldığında istatistiksel olarak bir anlam olmasa da K2 vitamini alan grupta 2. aydan itibaren Z skorunda yükseliş gözlenirken, K2 vitamini almayan grupta Z skorunda sürekli bir düşme gözlenmiştir (Şekil 15). Bu sonuca göre, K2 vitamininin uzun süre kullanımından sonra lomber vertebra DEXA Z skorunu değerlendirmek daha sağlıklı bilgiler verebileceği öngörülebilir. Yine aynı şekilde hastaların femur boynu DEXA Z skorlarının aylara göre değişimine bakıldığında istatistiksel olarak bir anlam olmasa da K2 vitamini alan ve

almayan grupta 2. Aya kadar sürekli bir düşüş görülürken 2. Aydan itibaren K2 vitamini alan grupta Z skorunda yükseliş görülürken, K2 vitamini almayan grupta sadece 3. ayda biraz yükseliş ve ardından sürekli bir düşüş gözlenmektedir (Şekil 16). Bu sonuca göre, femur boynu DEXA Z skorunu daha sağlıklı değerlendirebilmek için K2 vitamininin daha uzun süre kullanımından sonra bakılması gerektiği öngörülebilir. Ayrıca hastalarımızdan K2 vitamini almayan gruptaki çocuklardan birisinde çalışma bitiminden sonra femur boynu kırığı gelişmiş olmasında anlamlı olabilir.

Günde 40 mg'ın üzerinde K2 vitamini verilen geniş çaplı araştırmalarda hiperkoagülabilitenin herhangi bir tipiyle ilgili yan etki rapor edilmemiştir (130-132).

Yapılan klinik çalışmalarla K2 vitamininin anormal hemostatik aktiviteye neden olmadığı desteklenmiştir. Bir çalışmada 10 gün boyunca 250 mg/kg dozunda K2 vitamini verilen ratlarda trombosit agregasyonunda veya kan koagülasyon özelliğinde bir değişikliğe yol açmadığı belirlenmiştir (138).

Postmenopozal kadınlarda K2 vitamini (45 mg/gün) ve D3 (1 mcg/gün) vitamininin kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkisini araştırmak amaçlı yapılan başka bir çalışmada hemostatik parametreler incelenmiş. Koagülasyon ve fibrinolitikte artış veya başka herhangi bir yan etki gözlenmemiştir (132).

Bu çalışmada K2 vitamininin hemostatik parametreler üzerine olan etkisi incelenmemiştir.

5.2. ALL'YE BAĞLI GELİŞEN KEMİK METABOLİZMA DEĞİŞİMLERİNDE Kİ SERUM ELEKTROLİTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE K2 VİTAMİNİNİN ETKİNLİĞİ

ALL'nin tanı, tedavi ve takip sürecinde; hastalığın kendisi, kullanılan kemoterapi ajanları, beslenme bozukluğu, uzunsüre hastanede yatmaya bağlı fiziksel aktivite azlığı gibi multifaktöriyel sebeplerden dolayı serum elektrolitlerinde değişim ve osteopeni yahut osteoporoz görülebilmektedir. Özellikle steroid başta olmak üzere kemoterapötik kullanımı ve beslenme sorunları hastalarda serum elektrolitlerinde değişime yol açar. Kemik formasyonunun oluşumunda kalsiyum başta olmak üzere fosfor ve magnezyumun önemi büyüktür. Bu elektrolitlerin serumdaki değişimleri osteoporoza

katkıda bulunabilir. Kemoterapotik ajanlardan özellikle steroidin kalsiyum metabolizmasına etkisi büyüktür. Glukokortikoidler osteoblast genleri yada osteoblast büyüme faktörleri üzerinden etki göstererek kemik matriks yapımını azaltarak kemik yapımını inhibe ederler. Glukokortikoidler barsaktan kalsiyum emilimini azaltıp idrar kalsiyum atılımını arttırarak serum kalsiyum degerini düşürmenin yanında osteoblastlardaki PTH reseptör sayısında da artış yaparak PTH salınımını ve aktivitesini artırırlar. Bunun sonucunda kemik yıkımında artma, kemik kütleinde ve kemik yapımında azalma meydana gelir (139-141).

Glukokortikoidler D vitamininin aktivitesini bozarak barsaklardan kalsiyum emilimini azaltır, böbreklerden kalsiyumun geri emilimini inhibe ederler. Yine aynı şekilde ALL tedavisi alan hastalarda kullanılan steroidlere bağlı böbrekten Mg kaybı olabilmekte ve hastalarda hipomagnezemi olabilmektedir (142).

Ayrıca glukokortikoidler serum osteokalsin düzeyinide düşürebilmektedir. K2 vitamininin serum kalsiyum düzeyi üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda olumlu sonuçlar alınabilmektedir.

Kobayashi ve çalışma arkadaşları overektomi uyguladıkları sıçanlarda K vitamininin kalsiyum dengesi üzerine etkisini incelemişler. Günlük 31mg/kg K vitamini verilen sıçanlardaki zayıf kalsiyum dengesinin önemli ölçüde düzelebildiğini gözlemlemişler ve K vitamininin in vivo olarak kemik kaybını önleyebileceği sonucuna varmışlardır (143).

Kortikosteroid tedavisi serum osteokalsin düzeyini azalttığından dolayı vitamin K2'nin kortikosteroid uyarımlı osteoporoz tedavisi için etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda yapılmış birkaç çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların sonuçlarına göre kortikosteroid tedavisi alan hastalar 4 alt gruba ayrılmış, gruplar 2 yıl boyunca ayrı ayrı etidronat, vitamin K2, aktif vitamin D3 ve tedavi almayan grup olarak izlenmiş. Etidronat ve vitamin K2 alan 2 grupta vertabral kırık riskinin önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (144).

Çevresel veya ekzojen faktörler ise DKK'nin (Doruk kemik kütlesi) kazanılmasında sadece %20-25 oranında katkı sağlamaktadır. Bu faktörler arasında erken çocukluk ve adolesan beslenmesi önemlidir. Programlanmış DKK'ne ulaşılabilmesi için süt çocuğu, çocukluk ve adolesan dönemlerinde yeterli Ca desteği sağlanmalıdır. Bir çalışmada

özdeş ikizlerden birisine adolesan dönemde günde 1200 mg Ca, diğerine ise plasebo uygulanmış, kalsiyum verilen çocukta 3 yıl sonra radyal kemik dansitesinde %5 artma saptanmıştır (145).

Güneş ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada ALL' li hastalara günlük olarak kalsiyum takviyesi sonrasında KMY değerlendirmesi yapmışlar. KMY' u Ca alan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar (146).

13 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ALL tanısı almış çocuklarda remisyon indüksiyon tedavisi boyunca serum elektrolitleri değerlendirilmiş. 9 hastada hipomagnezemi, 11 hastada hipokalsemi ve 9 hastada hipofosfatemi görülmüştür. Hastaların hiçbirisinde böbrek yetmezliği yokmuş. Bu anormalliklerin löseminin kendisinden veya tedavinin bir komplikasyonu olabileceği düşünülmüştür (147).

ALL tedavisi alan hastalarda iskelet morbiditesinin araştırıldığı bir çalışmada, iskelet morbiditesi fazla olanlarda serum Mg değerlerinin düşük olduğu gösterilmiş (124).

ALL kemoterapisi alan çocuklarda siklik siteroid uygulanmasında intrasellüler Mg konsantrasyonu bozulmakta ve renal yol ile Mg kaybı olmaktadır (142,148).

Osteoporotik hastalarda Mg desteğinin kemik dansitesini arttırabileceği ve kemik kaybını engelleyebileceği gösterilmiştir (149) ALL tanısı alan ve hipomagnezemisi olan hastalarda Mg desteğinde bulunmak, serum Mg ile beraber osteokalsin değerinde arttırabilir (142).

Bu çalışmada hastaların tanı anında, 1., 2., 3. ve 6. ayda bakılan kalsiyum, fosfor ve magnezyum değerlerinde K2 vitamini alan ve K2 vitamini almayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Hem K2 vitamini alan hem de K2 vitamini almayan grupların aylara göre ortalama kalsiyum, magnezyum ve fosfor değerleri normal aralıkta seyretmiştir (Tablo 12).

Yukarıdaki bazı çalışmalarda da bahsedildiği gibi özellikle glukokortikoid kullanımında ve beslenme bozukluğunda hastalara dışarıdan kalsiyum, magnezyum ve D vitamini takviyesinde bulunmak kemik formasyonu için faydalı olabilmektedir.

5.3. ALL'YE BAĞLI GELİŞEN KEMİK METABOLİZMA DEĞİŞİMLERİNDE ALP VE KEMİĞE SPESİFİK ALP'NİN ÜZERİNE K2 VİTAMİNİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Alkalen fosfatazın kemik spesifik izoenzimi olan bone alkalen fosfataz (BSALP) osteoblast membranına yerleşik bir protein olup osteoblast aktivasyonu varsa dolaşıma salınır. BSALP'nin ölçümü, kemik dışı patolojilerden daha az etkilenir ve kemik oluşumunu değerlendirmede iyi bir markerdir (150). Osteoporoz tanısı için osteoblastlardan kaynaklanan bu enzim fraksiyonunu ölçmek gereklidir. 13 ile 17 yaşları arasındaki çocuklarda total alkalen fosfataz düzeyinin %87'sinin kemik izoenzimine, %8.5'inin karaciğer izoenzimine, %1.5'inin barsak fraksiyonuna ait olduğu gösterilmiştir (151). Dolayısıyla serum total alkalen fosfataz düzeyleri eğer karaciğer-safra bozuklukları dışlanabilirse sadece kemik yapımının bir indeksi olarak kullanılabilir.

Sakamoto ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada yaşlı ratlar da K2 vitamininin antioksidanlar ve kemik metabolizması üzerine olan etkinliğini araştırmış. Yaşlı ratlarda serumda antioksidanların (antioksidanlar; 17beta-estradiol, makrofaj migrasyon inhibisyon faktör (MIF) ve glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesi), osteokalsinin ve alkalenfosfatazın genç ratlara göre ciddi derecede düşük olduğunu saptamışlar. Yaşlı ratların bir grubuna K2 vitamini verilmiş bir grubuna verilmemiş. K2 vitamini verilen grupta serum ALP ve bazı antioksidanlardan verilmeyen gruba göre anlamlı derecede yükselişte olduğu bulunmuş (152).

Sun ve arkadaşları proteinden fakir diyetle beslenen sıçanlarda gelişen osteoporozun vitamin K2 ve D3'ün ayrı ayrı veya birlikte kullanılarak baskılabileceğini kaydetmişlerdir. Bu sıçanlarda kemik oluşum belirteci olan idrar alkalen fosfataz aktivitesinin artmadığı tespit edilmiştir (153).

Brinkley ve arkadaşları 381 postmenapozal kadını dahil ettikleri çift kör plasebo kontrollü çalışmalarında; 12 ay süresince filokinon (günlük 1 mg), MK-4 (günlük 45 mg) veya plasebo uygulamışlar. Bütün katılımcılara günlük kalsiyum ve vitamin D3 desteği de yapılmış. Çalışmanın başında 1, 3, 6 ve 12. aylarda kemiğe spesifik alkalen fosfataz (BSALP) ve tip 1 kollajen n-telopeptid (NTX) ölçümü yapılmış. Ayrıca

çalışmanın başında, 6 ve 12. aylarda lomber omurga, proksimal femur BMD ve proksimal femur geometrisi DXA ile ölçülmüş. Çalışmanın sonunda filokinon ve MK4 tedavisinin serumdaki ucOC seviyesini azaltırken BSALP veya NTX düzeylerinde değişiklik yapmadığı tespit edilmiştir. Bundan başka her iki vitamin tedavisinin lomber omurga veya proksimal femur BMD/geometrik parametrelerine etkisi olmadığı gözlenmiştir. Çalışmacılar postmenapozal osteoporozdan korunmada kalsiyum ve vitamin D yanında vitamin K'nın verilmesinin bir yararı olamayacağı sonucuna varmışlardır (154).

Mikrogravit ortam nedeniyle astronatlarda kemik yıkımı görülebilmektedir (155).

EUROMIR-95'e katılan bir astronot üzerinde yapılan çalışmada, 6 aylık uzay uçuşunun ilk bölümünde kemik yıkım belirteçlerinin arttığı bulunmuş. Aynı astronota vitamin K (bu vakada K1 vitamini kullanılmış) 10 mg/gün dozunda 6 hafta boyunca verilmiş. Kemik yapım markerlerinden osteokalsinde %14'lük bir artış, kemiğe spesifik ALP'de %23'lük bir artış saptanmıştır (156).

Bu çalışmada hastaların tanı anında, 1., 2., 3. ve 6. ayda bakılan ALP ve kemiğe spesifik ALP değerlerinde K2 vitamini alan ve K2 vitamini almayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). K2 vitamini alan ve K2 vitamini almayan grubun aylara göre karşılaştırmasına bakıldığı zaman, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, K2 vitamini alan grupta ALP'de 3. aydan itibaren ve kemiğe spesifik ALP'de 2. aydan itibaren bir yükseliş varken, K2 vitamini almayan grupta ise aynı aylarda sürekli bir düşüş vardır (Şekil 4-5). Hastaların ilk bir aylık dönemde steroid başta olmak üzere almış oldukları yoğun kemoterapiler, uzun süre hastanede kalış ve bu süreçte uygulanan kemoterapotiklere bağlı olarak hastaların beslenme bozukluğu yaşaması gibi sebeplerden dolayı ilk bir aylık süreçte kemik rezorpsiyonu yoğun olabilmektedir. Hastaların bu bir aylık süreçten sonra gerek steroid etkisinden kurtulma gerekse daha aktif bir dönem yaşamlarından dolayı kemik rezorpsiyonunun daha az olması beklenmektedir. Bu bir aylık süreçten sonra 1. aydan itibaren K2 vitamini kullananlarda K-ALP değerleri artarken, K2 vitamini almayan grupta 2. aydan itibaren K-ALP'nin azalması dikkat çekicidir. Bu sonuca göre her ne kadar istatistik olarak anlamlı bir ilişki olmasada K2 vitamini alanlarda kemik yapım markerlerinden olan K-ALP'nin K2 vitamini almayanlara göre daha da yüksek seyretmesi K2 vitamininin K-

ALP üzerine olumlu bir etkisinin olduğunu göstermektedir. ALL'ye bağı osteoporozda, K2 vitaminin uzun süre kullanımından sonra ALP ve kemiğe spesifik ALP değerlerinin analiz edilmesi daha sağlıklı sonuçlar verebileceği düşünülmektedir.

Yapılan bir çalışmada osteoporoz ve osteopeni olan olgularda KMY ile ALP seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf korelasyon tespit edildi (157).

Çesitli nedenlerle 12 hafta prednizolon tedavisi alan hastalarda, serum ALP düzeyi takip edildiğinde ALP'nin ilk haftada yavaş yavaş düştüğü, 2-12. haftalar arasında sabit kaldığı, tedavi kesildikten sonra yavaş yavaş yükseldiği, 5 hafta sonra ise tamamen normale geldiği gösterilmiştir (158).

Kronik glomerülonefrit tanılarıyla takibe alınan ve glukokortikoid tedavisi verilen 20 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların bir grubuna sadece glukokortikoid tedavisi bir grubuna ise glukokortikoid ve K2 vitamin tedavisi verilmiş. BSALP değerleri sadece glukokortikoid tedavisi alanlarda anlamlı derecede düşük seyretmiş, Glukokortikoid ve K2 vitamin tedavisi alanlarda ise düşme tespit edilmemiş (159).

5.4. ALL'YE BAĞLI GELİŞEN KEMİK METABOLİZMA DEĞİŞİMLERİNDE OSTEOPROTEGERİN VE RANKL'IN DEĞERLENDİRİLMESİ VE K2 VİTAMİNİNİN ETKİNLİĞİ

Osteoprotegerin (OPG), reseptör aktivatör nükleer kappa B (RANK) ve reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand'ın (RANKL) keşfi ve osteoklastojenezisteki rollerinin belirlenmesi kemik biyolojisinin anlaşılmasına çok önemli katkılar sağlamıştır. Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand preosteoklastların üzerindeki reseptörü reseptör aktivatör nükleer kappa B'e bağlanarak, onların osteoklastlara dönüşmesini uyarır ve böylece kemik rezorpsiyonu oluşur. Osteoprotegerin ise reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand için yalancı reseptör görevi görür ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eder.

Kemik yapımı ve yıkımı sürekli bir denge halindedir, bu yapım ve yıkıma birçok faktör farklı mekanizmalar üzerinden sebep olabilmektedir. Final etki tümör nekrozis faktör (TNF) süper ailesi ve TNF üyelerine ait bazı peptidler tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu peptidler osteoblastlar tarafından sentez edilirler ve osteoprotegerin (OPG)/osteoklastojenezis inhibitör faktör (OIF) ve osteoprotegerin-ligand (OPGL,

RANKL)/osteoklast farklılaşma faktörleridir. Bu peptitler çeşitli hormon ve sitokinlerin etkisi altında osteoklast prekürsörleri üzerinde bulunan nükleer faktör kappa B aktivasyon (RANK) reseptörü üzerinden etki yaparak osteoklast farklılaşmasını etkilerler. Bu durum kemik formasyonu ve yıkımının bir denge halinde işlev görmesini sağlamaktadır. Bir başka deyişle OPG, osteoklastojenezisi inhibe ederken, OPGL (RANKL) stimüle etmektedir. Yani, dengenin OPGL lehine bozulması osteoklastlar üzerinden kemik yıkımının artmasına neden olmaktadır (97).

Steroidlerin OPG/RANK-L oranını azaltması steroide bağlı osteoporozda olası bir patogenetik faktör olarak düşünülmüştür (160).

Bu çalışmada hastaların tanı anında, 1., 2., 3. ve 6. aylarında bakılan OPG/RANKL oranlarında sadece 1. ayda K2 vitamini alan grupta istatistiksel olarak bir artış vardı ($p:0.015$). Diğer aylarda K2 vitamini alan ve K2 vitamini almayan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç yoktu.

Bizim hasta grubumuzun almış olduğu tedavide ilk bir aylık süreçte steroidinde dahil olduğu yoğun bir kemoterapi rejimi uygulanmakta, hastalar bu süreçte sürekli immobilize kalmakta ve kemoterapotiklere bağlı beslenme sorunları yaşamaktadırlar. Hastalar bu süre zarfında, diğer tedavi programlarına göre uzun dönem hastanede kalabilmektedirler. Dolayısıyla bu ilk bir aylık süreçte iskelet morbiditesinin görülme ihtimali artmaktadır. Bizim hastalarımızdan K2 vitamini alanlarda ilk bir ayda OPG/RANKL oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede artması K2 vitamininin iskelet morbiditesi üzerine olumlu bir etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca diğer ayların incelenmesine bakıldığında 2., 3. ve 6. aydaki OPG/RANKL oranlarında K2 vitamini alnlarda K2 vitamini almayanlara göre istatistiksel olarak bir anlam olmasada sürekli bir yükseliş görülmektedir (Şekil 11). Buradan K2 vitamininin OPG/RANKL oranını olumlu yönde etkileyerek kemik yapımının arttığı, yıkımının ise azaldığı sonucuna varılabilir.

Steroidlerin osteoblastları uyarıcı etkileri ile RANK-L/M-CSF oluşumu artar ve es zamanlı olarak OPG mRNA üretimi baskılanır. Bunun sonucu olarak osteoklast olgunlaşması ve aktivitesi artar (93).

Sonuçta RANKL/OPG oranını artırarak osteoklastogenezisin artmasına neden olurlar (56)

Sasaki ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada, glukokortikoidlerin sebep olduğu OPG azalması ile gelişen kemik kaybının K2 vitamini ile engellendiği ortaya konulmuştur (159).

Yapılan bir çalışmada prednizolon tedavisi alan romatoid artritli hastalarda K2 vitamininin tek başına veya K2+etidronat, K2+risedronat kombinasyonlarının kemik kaybı üzerine olan etkileri irdelenmiş. BMD nin K2+etidronat ve K2+risedronat alanlarda düştüğü görülmüş. OPG açısından gruplar arasında anlamlı bir değişim görülmemiş. Her üç grupta da RANKL değerinin anlamlı derecede düştüğü gözlenmiş. Romatoid artritli ve osteoporozu olan hastalarda K2 vitamininin tek başına veya bifosfanatlar ile kombine edildiğinde osteoklast indüksiyonunun inhibe edilebileceği ve bundan dolayı da serum RANKL düzeylerinin düşebileceği sonucuna varmışlardır (161).

Yapılan bir çalışmada K2 vitamininin pro-anabolik ve antikatabolik farklı bir mekanizma ile RANK ve RANKL aktivasyonunu baskılama yolu ile osteoblastogenezi stimüle ettiği, osteoklastogenezi süprese ettiği gösterilmiştir (162).

Bu çalışmada hastaların tanı anında, 1., 2., 3. ve 6. ayda bakılan RANKL ve OPG değerlerinde K2 vitamini alan ve K2 vitamini almayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Bizim hasta gruplarımızın sonuçlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasada K2 vitamini alanlarda, K2 vitamini almayanlara göre sadece 6. ay takibi hariç diğer aylarda serum OPG düzeyinin daha yüksek seyrettiği görülmüştür(Şekil 9). Hastalarımızın RANKL değerlerine bakıldığında yine istatistiksel olarak bir anlamlı olmasada K2 vitamini alanlarda, K2 vitamini almayanlara göre serum RANKL değerlerinin tüm aylarda düşük seyrettiği görülmüştür(Şekil 10). Bu sonuçlara göre, her ne kadar istatistiksel olarak yeterince anlamlı sonuçlar alınamasada, kemik yapımının bir göstergesi olan OPG'nin genel olarak K2 vitamini alanlarda daha yüksek seyretmesi ve kemik yıkım göstergesi olan RANKL'nin K2 vitamini alanlarda daha düşük seyretmesi K2 vitamininin OPG-RANKL üzerinden kemik yapımına katkıda bulunabileceğini, kemik yıkımını ise engelleyebileceğini göstermiştir. Hasta takiplerinin ve K2 vitamininin daha uzun dönem

kullanımı sonrasında RANKL ve OPG'nin değerlendirilmesi daha sağlıklı sonuçlar verebileceği düşünülmektedir.

5.5. ALL'YE BAĞLI GELİŞEN KEMİK METABOLİZMA DEĞİŞİMLERİNDE SERUM TRAP 5b VE PICP'NİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE K2 VİTAMİNİ İLE OLAN İLİŞKİSİ

TRAP 5b kemik yıkımının bir belirteci olarak bilinirken PICP kemik yapımının bir belirteci olarak bilinmektedir. TRAP 5b kemik yıkım sürecinde osteoklastlarca salgılanmakta ve kemik yıkımı için bir marker olarak bilinmektedir (163-168).

Kollajen 1'in ekstrasellüler yapılanması sırasında fibril formasyonu oluşmadan önce aminoterminal ve karboksiterminal ekstansiyon peptidlerinin uçlarında bir ayrılma olur. Kollajen, kemiğin organik matriksinde bol miktarda bulunduğu için oluşumu sırasında ayrılan bu parçaların ölçümü formasyon hakkında bilgi verebilir. Bu testler kemik histomorfometresi ya da kalsiyum kinetik çalışmaları ile ölçülen kemik formasyonu ile korele olduğu gösterilmiştir (169,170).

Sasaki ve ark. yapmış oldukları çalışmada steroid ilişkili osteoporozda K2 vitamininin kemik yapım ve yıkım belirteçleri üzerine olan etkisi değerlendirilmiş. K2 vitamini alan ve almayan olarak iki gruba ayrılmış. Heriki grupta TRAP değerinin yüksek seyrettiği ancak K2 vitamin tedavisi almayanlarda istatistik olarak daha da yüksek seyrettiği görülmüştür (159).

Yonemura ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada glomerülonefritli hastalarda prednizolona bağlı kemik mineral yoğunluğu kaybında K2 vitamininin etkinliği araştırılmış. Grup 1 sadece prednizolon alan, grup 2 prednizolon ve K2 vitamini alan olarak sınıflandırılmış. Hastalar yaklaşık olarak 6 hafta boyunca takip edilmiş. Grup 1'de takip sonrasında lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunun DEXA değerlerinde grup 2'ye göre anlamlı bir azalma bulunmuş (p:0.0029). Yine grup 1'de osteokalsin ve PICP'de azalma bulunmuş. Grup 2'de KMY da düşme görülmemiş ve PICP'de de azalma görülmemiş. K2 vitamininin steroide bağlı kemik kaybını önlemede anlamlı olabileceği gösterilmiş (171).

Bu çalışmada hastaların tanı anında, 1., 2., 3. ve 6. ayda bakılan TRAP 5b değerlerinde K2 vitamini alan ve K2 vitamini almayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

sonuç bulunamamıştır ($p>0.05$). Daha geniş çapta ve daha uzun süreli çalışmalardan alınan sonuçlar daha sağlıklı olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada hastaların tanı anında, 1., 2., 3. ve 6. ayda bakılan PICP değerlerinde K2 vitamini alan ve K2 vitamini almayan grup arasında 2. ve 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuçlar bulunmuştur. K2 vitamini alan grupta, K2 vitamini almayan gruba göre 2. ayda ($p:0.05$) ve 3. ayda ($p:0.005$) anlamlı bir yükseliş vardır. Ancak 6. ay değerlendirmesinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen K2 vitamini alanlarda serum PICP değeri K2 vitamini almayanlara göre daha yüksek seyretmiştir (Şekil 14). Bu sonuçlara göre kemik yapım markerlerinden olan PICP üzerine K2 vitamininin olumlu etkisinin olduğu söylenebilir. Daha geniş çapta ve daha uzun süreli çalışmalardan alınan sonuçlar daha sağlıklı olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda K2 vitamininin hepatosellüler karsinomda, özellikle rekürrensi önlemede faydalı olduğu aptanmıştır (172). İlerde yapılacak geniş çaplı ve uzun süreli çalışmalar K2 vitaminin kanser tedavisindeki önemini keşfetmede faydalı olabilir. Bizim hastalarımızdan K2 vitamini kullanmayan hastalardan bir tanesine çalışma takipleri bittikten sonra relaps gelişmiştir. Bu konuyla ilgili ileride yapılacak geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.6. ÇALIŞMAYI SINIRLAYAN KRİTERLER

- Çalışmaya alınan hasta sayısının yeterince fazla olmaması,
- Hasta sayısının az olmasından dolayı hastaların risk gruplarına göre ayırıp her bir grubun ayrı ayrı takibinin yapılamaması,
- Hastalara başlanan K2 vitaminin uygulanma süresinin kısa olması,
- Hastaların daha uzun dönem takiplerinin olmaması,
- Bakılan kemik yapım ve yıkım markerlerinin çocuk yaş grubuna göre normal referans aralıklarının olmaması, ve bu markerlerin güvenilirliğinin yeterli olmaması,
- Araştırma konusu ile ilgili yeterince çalışma olmaması.

6. SONUÇLAR

1. ALL'ye bağlı olarak ortaya çıkan osteopeni ve osteoporoz, günümüzde bu hastalığın major komplikasyonlarından biri olarak kabul görmektedir.
2. n vitro çalışmalar hem kemik kaybının azalmasında hem de kemik yapımında K2 vitamininin K1 vitamininden daha etkili olduğunu göstermiştir.
3. alışmalar postmenopozal osteoporoz, Parkinson hastalığı, prednizolon kullanımı, biliyer siroz, anoreksi gibi BMD'de azalmaya neden olan çeşitli durumlarda K2 vitamininin etkinliğini kanıtlamıştır.
4. Çalışmada yer alan ALL'li hastaların 12'si (%41.4) kız, 17'si (%58.6) erkek, yaşları 1-17 (6.8) yıl idi.
5. Bu çalışmanın başlangıcında lomber vertebra ve femur boynu DEXA Z skoru ile tüm hastaların kemik mineral yoğunluğuna bakıldı. Lomber vertebra DEXA Z skoruna göre 29 ALL'li hastanın 12'si(%42) normal, 13'(%44) osteopenik, 4'(%14) osteoporotik idi. Femur boynu DEXA Z skoruna göre ise; 29 ALL'li hastanın 20'si(%69) normal, 4'(%14)osteopenik, 5'i(%17) osteoporotik idi.
6. Hastaların tanı anında, 1. 2., 3. ve 6. ayda bakılan lomber vertebra ve femur boynu kemik mineral yoğunluğu DEXA Z skoruna bakıldığında K2 vitamini alan ve K2 vitamini almayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Ancak hastaların takiplerine bakıldığı zaman ilerleyen aylarda istatistiksel olarak bir anlam olmasada K2 vitamini alan grupta Z skoru yükselirken K2 vitamini almayan grupta Z skoru düşmektedir. Bu sonuç bize her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasada, K2 vitamininin KMY zerine olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir.

7. Hastaların tanı anında, 1., 2., 3. ve 6. aylarda serum ankarboksile osteokalsin değerlerine bakılmıştır. K2 vitamini alan grupta 1. Ayda K2 vitamini almayan gruba göre istatistiksel olarak bir düşüş vardır ($p:0.016$) diğer aylarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. ALL'li hastalar tedavilerinin ilk bir aylık zaman diliminde indüksiyon fazında yoğun bir şekilde başta steroid olmak üzere yoğun bir şekilde kemoterapi almakta ve en az bir ay süresince hiç taburcu olmadan hastanede kalmaktadırlar ve sürekli immobilize kalmaktadırlar. Diğer dönemlerde ise hastanede yatışlar, ciddi bir komplikasyon olmadığı sürece, daha kısa süreli olmaktadır. Birinci ayda ilaç alanlarda ankarboksile osteokalsinin ilaç almayanlara göre daha düşük seyretmesi bu bir aylık süreçte K2 vitamini almayanlarda kemik rezorpsiyonun daha yoğun olduğunu ve K2 vitaminin bu rezorpsiyonu azalttığı düşünülebilir.
8. K2 vitamininin verildiği geniş çaplı araştırmalarda hiperkoagülabilitenin herhangi bir tipiyle ilgili yan etki rapor edilmemiştir.
9. Normal protrombin zamanını sağlayan K vitamin düzeyi, yeterli kemik osteokalsin aktivitesini sürdürmede etkili değildir.
10. Hastaların tanı anında, 1., 2., 3. ve 6. aylarda serum ALP ve BSALP değerlerine bakıldı. K2 vitamini alan ve K2 vitamini almayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Kemik yapımının bir göstergesi olan ALP ve BSALP değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmasada K2 vitamini alan grupta ALP ve BSALP değerlerinde ilerleyen aylarda yükseliş görülürken K2 vitamini almayan grupta düşüş söz konusudur. Özellikle 1. aydan sonra BSALP değerlerinde K2 alanlarda sürekli bir yükseliş görülürken, K2 vitamini almayanlarda 2. Aydan itibaren BSALP'de sürekli bir düşme görülmektedir. Bu sonuç kemik yapımının iyi bir göstergesi olan BSALP üzerine K2 vitamininin olumlu bir etkisinin olduğunu göstermektedir.
11. Hastaların tanı anında, 1., 2., 3. ve 6. aylarda serum Ca, Mg ve P değerlerine bakılmıştır. K2 vitamini alan ve K2 vitamini almayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Yoğun kemik rezorpsiyonunun ve beslenme problemlerinin yaşandığı ilk bir aylık süreçte hem K2 vitamini alanlarda hemde K2 vitamini almayanlarda serum Ca değerleri normal sınırlar içinde kalacak şekilde düşme göstermiştir.

12. Glukokortikoidler D vitamininin aktivitesini bozarak barsaklardan kalsiyum emilimini azaltır, böbreklerden kalsiyumun geri emilimini inhibe ederler. Yine aynı şekilde ALL tedavisi alan hastalarda kullanılan steroidlere bağlı böbrekten Mg kaybı olabilmekte ve hastalarda hipomagnezemi olabilmektedir.
13. Yapılan çalışmalarda RANKL'nin osteoklastogenezi stimüle ettiği, OPG'nin ise osteoklastogenezi inhibe ettiği, osteoblastogenezi stimüle ettiği gösterilmiştir.
14. Yapılan çalışmalarda steroidlerin OPG/RANKL oranını azalttığı gösterilmiştir.
15. Hastaların tanı anında, 1., 2., 3. ve 6. aylarda serum OPG ve RANKL değerlerine bakılmıştır. K2 vitamini alan ve K2 vitamini almayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Ancak hastaların OPG seyirlerine bakıldığında genel olarak K2 vitamini alanlarda yüksek serderken K2 vitamini almayanlarda düşük seyretmektedir. Yine hastaların RANKL değerlerinin seyrine bakıldığında K2 vitamini alanlarda, K2 vitamini almayanlara göre RANKL değerleri sürekli düşük seyretmektedir. Bilindiği gibi OPG kemik yapımının bir göstergesi RANKL ise kemik yıkımının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu çalışma sonuçlarına göre K2 vitaminin, OPG-RANKL üzerinden kemik yapımına olumlu bir etkisinin olduğu, kemik yıkımına ise olumsuz etkisinin olduğu söylenebilir.
16. Hastaların tanı anında, 1., 2., 3. ve 6. aylardaki OPG/RANKL oranına bakılmıştır. K2 vitamini alanlarda, K2 vitamini almayanlara göre 1. ayda bu oranda istatistiksel olarak bir artış bulunmuştur ($p:0.015$). ALL'li hastalar tedavilerinin ilk bir aylık zaman diliminde indüksiyon fazında yoğun bir şekilde steroidinde dahil olduğu kemoterapi almakta ve en az bir ay süresince hiç taburcu olmadan hastanede kalmaktadırlar ve sürekli immobilize kalmaktadırlar. Diğer dönemlerde ise hastanede yatışlar, ciddi bir komplikasyon olmadığı sürece, daha kısa süreli olmaktadır. Birinci aydaki OPG/RANKL oranının K2 vitamini alanlarda daha yüksek görülmesi yoğun iskelet morbiditesinin görüldüğü 1. ayda K2 vitamininin osteoporoza olumlu yönde etki ettiğini düşündürebilir. Diğer aylarda da K2 vitamini alanlarda K2 vitamini almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasada OPG/RANKL oranları yüksek seyretmektedir. Bu çalışma sonuçlarına göre K2 vitaminin, OPG/RANKL oranı üzerinden kemik yapımına olumlu bir etkisinin olduğu, kemik yıkımına ise olumsuz etkisinin olduğu söylenebilir.

17. Yapılan çalışmalar sonucunda TRAP 5b'nin kemik yıkımının, PICP'nin ise kemik yapımının bir belirteci olduğu ispatlanmıştır.
18. Hastaların tanı anında, 1., 2., 3. ve 6. aylardaki serum TRAP 5b ve PICP değerlerine bakıldı. K2 vitamini alan ve K2 vitamini almayan grup arasında TRAP 5b için istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. PICP için ise K2 vitamini alanlarda, K2 vitamini almayanlara göre 2. ($p:0.05$) ve 3. ayda ($p:0.005$) istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş vardı. Hasta takiplerine bakıldığında kemik yapım markerlerinden biri olan PICP'nin 6.ayda da istatistiksel olarak anlamlı olmasada K2 vitamini alanlarda K2 vitamini almayanlara göre daha yüksek seyrettiği görülmektedir. Bu sonuca göre K2 vitamininin PICP üzerinden kemik yapımına katkısının olduğu söylenebilir.
19. Çalışma bitiminden sonra K2 vitamini almayan hastalaradan bir tanesinde femur boynu kırığı gelişti. Yine aynı grupta bir hastada çalışma takibi bittikten sonra lösemik relaps gelişmiştir.
20. Yüksek dozda K2 vitamini insanlarda toksik duruma veya hiperkoagülabileiteye neden olmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Steven MD, Richard AL. Acute leukemia in adults: Recent development in diagnosis and treatment. CA Cancer J Clin 1994;44:326-52.
2. Prabhas M, Kenneth RM. The acute leukemias. Hosp Physician 2001;37(5):37-44.
3. Donald P. Historical perspective In: Pui CH editor. Childhood Leukemias. Cambridge: Cambridge University Press, 1999;3-18.
4. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Mechanism of disease: Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2004;350(15):1535-48.
5. Arceci RJ, Hann IM, Smith OP. Pediatric Hematology 3th ed Malden, Massachusetts Blackwell, 2006 pp450-81.
6. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2006 jan 12; 354(2):166-78.
7. Soycan YL. Akut lenfoblastik lösemi: tanı,klinik. Aydoğan G, İrken G, Öztürk G, Yeşilipek MA, Çetin M, Anak SS (Editörler). Pediatrik hematoloji. 1.Baskı. İstanbul: Medikal Yayıncılık;2011.s.595-640.
8. Greaves M. Childhood Leukemia: Backtracking its origins. Pediatr Blood and Cancer 2004;43:307-8.
9. Redner A. Leukemias: In Lanzkowsky P (ed). Manual of Pediatric Hematology and Oncology. San Diego: Elsevier Academic Press, 2011; 518-66.
10. Margolin JF, Rabin KR, Steuber CP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia: In Pizzo AP, Poplack DG (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2011: 518-66.
11. Friedman AM, Weinstein HJ. The Role of Prognostic Features In The Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. The Oncologist 2000;5:321-8.
12. Childhood acute lymphoblastic leukemia. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional>

13. Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, et al. Cytomorphology of childhood lymphoblastic leukaemia: a prospective study of 2000 patients. United Kingdom Medical Research Council's Working Party on Childhood Leukaemia. *Br J Haematol* 1992; 81: 52-7 (abstract).
14. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG (Eds.). *Principles and practice of pediatric oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2006.p.539-80.
15. Silverman BL. Acute lymphoblastic leukemia. In: Orkin SH, Fisher DE, Look TA, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG (Eds.). *Oncology of infancy and childhood* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.p.297-317.
16. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Fladrin G, Galton DAG, Gralnick HR et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981;47:553-61.
17. Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, Eden OB, Richards SM. The French American British morphological classification of childhood lymphoblastic leukemia and its clinical importance. *J Clin Pathol* 1986;39:998-1002.
18. Leukemias In: Lanzkowsky P editor, *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*: Elsevier Academic Press. San Diego, 2005;415-53.
19. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998;339(9):605-15.
20. Béné MC, Bernier M, Castoldi G, et al. Impact of immunophenotyping on management of acute leukemias. *Haematologica* 1999;84(11):1024-34.
21. Ludwig WD, Reiter A, Löffler H, et al. Immunophenotypic features of childhood and adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): experience of the German Multicentre Trials ALL-BFM and GMALL. *Leuk Lymphoma* 1994;13 Suppl 1:71-6.

22. Lansowsky P. Leukemias. In: Lanzowsky P. (Eds.). Manual of peadiatric hematology and oncology. 5 th ed. New York: Churchill Livinstone;2011.518-49.
23. Akçay A, Ağaoğlu L. Akut lenfoblastik lösemi: tedavi. Aydoğan G, İrken G, Öztürk G, Yeşilipek MA, Çetin M, Anak SS (Editörler). Pediatrik hematoloji'de. 1.Baskı. İstanbul: Medikal Yayıncılık;2011.s.611-22.
24. Soycan LY. TR ALL-BFM 2000. Türk Çocuk Hematoloji Dergisi 2007;1:63-70.
25. Rubnitz JE, Pui CH. Childhood acute lymphoblastic leukemia. The Oncologist 1997;2:374-80.
26. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, et al. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL 97 randomized trial. Br J Haematol. 2005;129:734-45.
27. Clarke M, Gaynon P, Hann I, et al. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials. J Clin Oncol. 2003;21:1798-809.
28. Kamps WA, Bokkerink JP, Hakvoort- Cammel FG, et al. BFM-oriented treatment for children with acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation and treatment reduction for standard risk patients: results of DCLSG protocol ALL-8 (1991-1996). Leukemia 2002;16:1099-111.
29. Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, et al. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared to intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia. A report from the Children's Oncology Group. Blood. 2006;108:1165-73.
30. Hutchinson RJ, Gaynon PS, Sather H, et al. Intensification of therapy for children with lower risk acute lymphoblastic leukemia: long-term followup of patients treated on Children's Cancer Group Trial 1881. J Clin Oncol. 2003;21:1790-7.

31. Lange B, Bostrom B, Cherlow JM, et al. Doubledelayed intensification improves event free survival for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*. 2002;99:825-33.
32. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*. 2003;101:3809-17.
33. Harms DO, Göbel U, Spaar HJ, et al. Thioguanine offers no advantage over mercaptopurine in maintenance treatment of childhood ALL: results of the randomized trial COALL-92. *Blood* 2003; 102: 2736- 40.
34. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012;120:2807-16.
35. Pui C-H, Cheng C, Leung W, et al. Extended follow up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2003; 349:640-9.
36. Loning L, Zimmermann M, Reiter A, Kaatsch P, Henze G, Riehm H, et al. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Munster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood* 2000;95(9):2770-5.
37. Vander Sluis IM, Keizer-Schrama SMPF. Osteoporosis in childhood: Bone density of, children in health and disease. *JPEM* 2001;14:817-32.
38. Lanzkowsky P, Atlas M. Hemolytic Anemia; Thalassemias. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 4th ed. New York 2005: 181-91.
39. Sanctis V, Angastiniotis M, Eleftheriou A: Thalassemic Bone Disease, An Overview. *Pediatric Endocrinology Reviews*; Vol.6,2008 Oct Sup.1, 71-80.
40. Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, et al. Mineral homeostasis and bone mass at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1995;126(4):557-64.

41. Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, et al. Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res* 1996;11(11): 1774–83.
42. Van der Sluis S, Heuvel-Eibrink MM, Hahlen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatrics* 2002;141(2):204–10.
43. Boot AM, van den Heuvel-Eibrink M, Hahlen K, Krenning E, de Muinck Keizer-Schrama S. Bone mineral density in acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Cancer* 1999;35:1693–7.
44. Crofton PM, Ahmed SF, Wade JC, et al. Bone turnover and growth during and after continuing chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Res* 2000;48(4): 490–6.
45. Kaste SC, Jones-Wallace D, Rose SR, et al. Bone mineral decrements in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: frequency of occurrence and risk factors for their development. *Leukemia* 2001;15(5):728–34.
46. Demster DV. Bone histomorphometry in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J. Bone Miner Res*, 1989;4:137-41.
47. Sambrook PN, Jones G. Corticosteroid osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1995;34:8-12.
48. Reid IR: Glucocorticoid-induced osteoporosis and other forms of secondary osteoporosis. *Osteoporosis: Diagnosis and Management* Ed. Meunier PJ. Martin Dunitz Ltd. London. 1998, S:233-50.
49. Wolfgang Högler, Incidence of Skeletal Complications During Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Comparison of Fracture Risk With the General Practice Research Database *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:21–7.
50. M Elmantaser, et al. Skeletal morbidity in children receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia *Arch Dis Child* 2010;95:805–9.

51. De Nijs RN. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options. *Minerva Med* 2008;99:23-43.
52. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:144-9.
53. Cohen D, Adachi JD. The treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;88:337-49.
54. Silverman SL, Lane NE. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2009;7:23-6.
55. Pennisi P, Trombetti A, Rizzoli R. Glucocorticoid-induced osteoporosis and its treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2006;443:39-47.
56. Lukert BP, Raisz GL. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352-64.
57. Cranney AB, Mckendry RJ, Wells GA, et al. The effect of low dose methotrexate on bone density. *The Journal of Rheumatology* 2001;28:2395-2399.
58. Zonneveld IM, Bakker WK, Dijkstra PF, et al. Methotrexate osteopathy in long term, low-dose methotrexate treatment for psoriasis and rheumatoid arthritis. *Arch Dermatol* 1996;132: 184-7.
59. May KP, Mercill D, Mcdermott MT. The effect of methotrexate on mouse bone cells in culture. *Arthritis Rheum* 1996;39:489-94.
60. Taşcıoğlu F, Öner C, Armağan O. The effect of low-dose methotrexate on bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2003; 23:231-5.
61. Hanada T, Horigome Y, Inudoh M, et al. Osteonecrosis of vertebrae in a child with acute lymphocytic leukaemia during L-asparaginase therapy. *Eur J Pediatr*. 1989;149(3):162–71.
62. Watson RM, Roach NA, Dalinka MK. Avascular necrosis and bone marrow edema syndrome. *Radiol Clin North Am*. 2004;42(1):207–19.

63. Carrie Fassler AL, Bonjour JP. Osteoporosis as a pediatric problem. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42:811-24.
64. Bachrach LK. Osteoporosis and measurement of bone mass in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2005;34:521-35.
65. Kutsal YG. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri. In: Kutsal YG, editor. Osteoporoz. İstanbul: 1998. p. 81-103.
66. Khosla S, Kleerekoper M. Biochemical markers of bone turnover. In Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. Philadelphia: 1999. p.128-34.
67. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Cinquanta L, DiNero G. Twenty-four-hour osteocalcin, carboxyterminal propeptide of type I procollagen, and aminoterminal propeptide of type III procollagen rhythms in normal and growth-retarded children. *Pediatr Res* 1994; 35:409-15.
68. Gertz BJ, Clemens JD, Holland SD, Yuan W, Greenspan S. Application of a new serum assay for type I collagen cross-linked N-telopeptides: assessment of diurnal changes in bone turnover with and without alendronate treatment. *Calcif Tissue Int* 1998; 63:102-6.
69. Kruse K, Kracht U. Evaluation of serum osteocalcin as an index of altered bone metabolism. *Eur J Pediatr* 1986; 145:27-33.
70. Sepici V.; Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri; 104-118, Kutsal Y.G.(ed.) Osteoporoz. Roche, 1998
71. Rosalki S.B., Foo Y.A.; Two new methods for separating and liver alkaline phosphatases isoenzymes in plasma; *Clic. Chem.*1984;30; 1182-6.
72. Gülbaba G.; Osteoporozda biokimyasal markerler; *Aktüel Tıp Dergisi*. 1997;2(8); 496-8.
73. Kanis J. A.; Osteoporosis and its consequences; 1-21, Kanis J. A.(ed.) *Osteoporosis*. Blackwell Healthcare Communications Ltd., London. 1997.

74. Greer FR. Vitamin K status of lactating mothers and their infants. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88(430):95-103.
75. Price CP, Thompson PW. The role of biochemical tests in the screening and monitoring of osteoporosis. *Ann Clin Biochem* 1995;32:244-60.
76. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:303-23.
77. Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. Serum undercarboxylated osteocalcin and the risk of hip fracture. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Mar;82(3):717-8.
78. Colford J., Sailer D., Langham C.,: Five osteocalcin assay compared tracer specificity, fragment interference and calibration. *Clin. Chem.* 1997;43:1240-1
79. Garnero P., Grimux M., Sequin P., Delmas P. D.: Characterization of immunoreactive forms of osteocalcin generated in vivo and in vitro. *Bone Miner Res.* 1994;92:255-64.
80. Neil C Binkley, Diane C Krueger, Jean A Engelke, Andre L Foley, and Jhon W Suttie. Vitamin K supplementation reduces serum concentrations of under- γ -carboxylated osteocalcin in healthy young and elderly adults. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2000 Dec: 72(6): 1523-8.
81. Delmas P.D.; Markers of bone formation and resorption; 108-112, Favus M.J.(ed.) *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* Lippincot – Raven, Philadelphia-New York, 1993.
82. Delmas P. D.; The role of markers of bone turnover in the assessment of fracture risk in postmenopausal women; *Osteoporosis Int.* 1998; 8(Suppl. 1); 32-36.
83. Rodan GA, Martin TJ. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption a hypothesis. *Calcif Tissue Int* 1981;33:349-51.
84. Fuller K, Gallagher AC, Chambers TJ. Osteoclast function is activated by osteoblastic cell through a mechanism involving cell-to-cell contact *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1991;181:67-73.

85. Jimi E, Nakamura I, Amano H, Taguchi Y, Tsurakai T, Tamura M, Takahashi N, Suda T. Osteoclast resorption-stimulating activity is associated with the osteoblast cell surface and/or the extracellular matrix. *Endocrinol.* 1996;137:2187-90.
86. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Benett L, Bone T, Shimamoto G, DeRose M, Eliot R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davey E, Bucay N, Renshaw-Gregg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Boyle WJ. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-19.
87. Tsuda E, Goto M, Mochizuki S, Yano K, Kobayashi F, Morinaga T, Higashio K. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;234:137-42.
88. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizucki SI, Yano K, Fujise N, Sato Y, Goto M, Yamaguchi K, Kuriyama M, Kanno T, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology.* 1998;39:1329-37.
89. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12:1260-8.
90. Mizuno A, Amizuka N, Irie K, Murakami A, Fujise N, Kanno T, Sato Y, Nakagawa N, Yasuda H, Mochizuki S, Gomibuchi T, Yano K, Shima N, Washida N, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Ozawa H. Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:610-5.
91. Khosla S. The OPG/RANKL/RANK System. *Endocrinology* 2001;142(12):5050-5.
92. Kostenuik P, Shalhoub V. Osteoprotegerin: a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption. *Current Pharmaceutical Design.* 2001;7:613-35.

93. Lacey DL, Timms E, Tan H-L, Kelly MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy F, Capparelli C, Eli A, Quian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-76.
94. Anderson MA, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Comsan D, Galibert L. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997;390:175-9.
95. Li J, Sarosi I, Yan XQ, Morony S, Capparelli C, Tan HL, McCabe S, Elliott R, Scully S, Van G, Kaufman S, Juan SC, Sun Y, Tarpley J, Martin L, Christensen K, McCabe J, Kostenuik P, Hsu H, Fletcher F, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1566-71.
96. Bas F. Çocuk ve adolesanlarda osteoporoz: Tedavi yaklaşımı, prognoz ve korunma. 26. pediatri günleri ve 5. pediatri hemşireliği günleri, 20-22 Nisan 2004, İstanbul.
97. Hartman C, Hochberg Z, Shamir R. Osteoporosis in Pediatrics. *IMAJ* 2003; 5;509-15.
98. Slovik DM, Rosenthal DI, Doppelt SH, Potts JT Jr, Daly MA, Campbell JA, Neer RM. Restoration of spinal bone in osteoporotic men by treatment with human parathyroid hormone (1-34) and 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res* 1986; 1:377-81.
99. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OL, Courpron P, Edouard C, Klenerman L, Neer RM, Renier JC, Slovik D, Vismans FJ, Potts JT Jr. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *Br Med J* 1980; 280:1340-4.

100. Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int.* 1999;9 Suppl 2:S66-80.
101. Dam H. Antihemorrhagic vitamin of the chick; occurrence and chemical nature. *Nature* 1935;135:652-3.
102. Booth S, Saltzman EA. Vitamin K: Structure and function. In: *Encyclopedia of Life Sciences*. London, England: 2001.
103. FAO/WHO. Human Vitamin and Mineral Requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation, Bangkok, Thailand; Rome, Italy. 2002.
104. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı, Hacettepe-Taş, Ankara 2002: 1480-4.
105. Weber P. Management of osteoporosis: Is there a role for vitamin K? *Int J Vitam Nutr Res* 1997;67(5):350-6.
106. Suzuki A, Sekiguchi S, Asano S, Itoh M. Pharmacological topics of bone metabolism: Recent advances in pharmacological management of osteoporosis. *J Pharmacol Sci* 2008;106:530-5.
107. Hosoi T. Clinical implications of undercarboxylated osteocalcin. *Clin Calcium* 2009;19(12):1815-21.
108. Saito M. Effect of vitamin K on bone material properties. *Clin Calcium* 2009;19(12):1797-804.
109. Schurgers, LJ, Geleijnse, JM, Grobbee, DE, et al. Nutritional intake of vitamins K1 (phylloquinone) and K2 (menaquinone) in the Netherlands. *J. Nutr. Environ. Med.* 1999;9: 115–22.
110. Weid Von Der N, Swiss Pediatric Oncology Group (SPOG). Late effects in long term survivors of ALL in childhood: experiences from SPOG late effects study. *Swiss med wkly* 2001;131:180-7.

111. Arikoski P, Kröger H, Riikonen P, Parviainen M, Voutilainen R, Komulainen J. Disturbance in bone turnover in children with a malignancy at completion of chemotherapy. *Med pediatr oncol* 1999; 33:455-61.
112. Brennan B, Mughal Z, Roberts SA, Ward K, Shalet SM, Eden TOB et al. Bone mineral density in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation. *J clin endocrinol met* 2005; 90:689-94.
113. Root AW. Bone strength and the adolescent. *Adolescent medicine* 2002 Feb; 13(1): 53-72.
114. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2004 (Apr); 22(7): 1215-21.
115. Szulc P, Delmas D. Biochemical markers of bone turnover in men. *Calcif Tissue Int* 2001;69:229-34.
116. Looker AC, Bauer DC, Chesnut III CH, Gundberg CM, Hockberg MC, Klee G et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: Current status and future directions. *Osteoporos Int* 2000; 11:467-80.
117. Steelman J, Zeitler P. Osteoporosis in Pediatrics. *Pediatrics in Review* 2001; 22(2):56-65.
118. Davidson RT, Foley AL, Engelke JA, Suttie JW. Conversion of dietary phylloquinone to tissue menaquinone-4 in rats is not dependent on gut bacteria. *J Nutr* 1998;128:220-3.
119. Hara K, Akiyama Y, Nakamura T, et al. The inhibitory effect of vitamin K2 (menatetrenone) on bone resorption may be related to its side chain. *Bone* 1995;16:179-84.
120. Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr* 1998;128:785-8.
121. Van Summeren MJH, Braam LAJLM, Noirt F, et al. Pronounced elevation of undercarboxylated osteocalcin in healthy children. *Pediatr Res* 2007 61, 366–70.

122. Marieke J. H. van Summeren, Lavienja A. J. L. M. Braam, Marc R. Lilien et al. The effect of menaquinone-7 (vitamin K₂) supplementation on osteocalcin carboxylation in healthy prepubertal children. *British Journal of Nutrition* (2009), 102, 1171–8.
123. Bitensky L, Hart JP, Catterall A, et al. Circulating vitamin K levels in patients with fractures. *J Bone Joint Surg Br* 1988;70:663-4.
124. Elmantaser ME, Young D, Gibson B, Ahmed SF. Skeletal morbidity in children receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia and its association with mineral homeostasis and duration of inpatient stay. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011Oct;33(7):516-20.
125. Pichler K, Loreto C, Leonardi R, Reuber T, Weinberg AM, Musumeci G. In rat with glucocorticoid-induced osteoporosis, RANKL is downregulated in bone cells by physical activity (treadmill and vibration stimulation training). *Histol Histopathol*. 2013 Apr 4.
126. Yamaguchi M, Taguchi H, Gao YH, et al. Effect of vitamin K₂ (menaquinone-7) in fermented soybean (natto) on bone loss in ovariectomized rats. *J Bone Miner Metab* 1999;17:23-9.
127. Koshihara Y, Hoshi K, Ishibashi H, Shiraki M. Vitamin K₂ promotes 1 α ,25(OH)₂ vitamin D₃-induced mineralization in human periosteal osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 1996;59:466-73.
128. Akiyama Y, Hara K, Tajima T, et al. Effect of vitamin K₂ (menatetrenone) on osteoclast-like cell formation in mouse bone marrow cultures. *Eur J Pharmacol* 1994;263:181-5.
129. Hara K, Akiyama Y, Tajima T, Shiraki M. Menatetrenone inhibits bone resorption partly through inhibition of PGE₂ synthesis in vitro. *J Bone Miner Res* 1993;8:535-42.

130. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Miura M. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15:515-21.
131. Orimo H, Shiraki M, Tomita A, et al. Effects of menatetrenone on the bone and calcium metabolism in osteoporosis: a double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Metab* 1998;16:106-12.
132. Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M. Effect of continuous combined therapy with vitamin K(2) and vitamin D(3) on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturitas* 2002;41:211-21.
133. Iwamoto I, Kosha S, Noguchi S, et al. A longitudinal study of the effect of vitamin K2 on bone mineral density in postmenopausal women a comparative study with vitamin D3 and estrogen-progestin therapy. *Maturitas* 1999;31:161-4.
134. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of combined administration of vitamin D3 and vitamin K2 on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* 2000;5:546-51.
135. Inoue T, Sugiyama T, Matsubara T, et al. Inverse correlation between the changes of lumbar bone mineral density and serum undercarboxylated osteocalcin after vitamin K2 (menatetrenone) treatment in children treated with glucocorticoid and alfacalcidol. *Endocr J* 2001;48:11-8.
136. Iketani T, Kiriike N, Murray, et al. Effect of menatetrenone (vitamin K2) treatment on bone loss in patients with anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 2003;117:259-69.
137. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose T: Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. *J Clin Densitom* 2006;9:84-90.
138. Ronden JE, Groenen-van Dooren MM, Hornstra G, Vermeer C. Modulation of arterial thrombosis tendency in rats by vitamin K and its side chains. *Atherosclerosis* 1997;132:61-7.

139. Adachi JD, Olszynski WP, Hanley DA. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum*, 2000; 29(4): 228-51.
140. Canalis E. Clinical Review. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81(10): 3441-7.
141. Orcel P, Krane SM. Secondary osteoporosis and glucocorticoid-induced osteoporosis. *Ann Med Interne*, 2000; 151(6): 497-503.
142. Atkinson SA, Fraher L, Gundberg CM, et al. Mineral homeostasis and bone mass in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*. 1989;114:793–800.
143. Kobayashi M, Hara K, Akiyama Y. Effects of vitamin K2 (menatetrenone) on calcium balance in ovariectomized rats. *Jpn J Pharmacol* 2002;88(1):55-61.
144. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis. *Yonsei Med J* 2005;46(4):456-63.
145. Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327:82-7.
146. Gunes AM, Can E, Saglam H, İlçöl YO, Baytan B. Assessment of bone mineral density and risk factors in children completing treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Apr;32(3):e102-7.
147. Benítez H, Arreguín L, Velásquez L, Bernaldez R, Juan L, Farfán J, Díaz S, Gaona A, Martínez MC. [Electrolytic changes in children with acute lymphoblastic leukemia during remission induction]. *Sangre (Barc)*. 1995 Jun;40(3):213-7.
148. Arikoski P, Komulainen J, Riikonen P, et al. Impaired development of bone mineral density during chemotherapy: a prospective analysis of 46 newly diagnosed children with cancer. *Osteoporos Int*. 2000;11:16.
149. Sojka JE, Weaver CM. Magnesium supplementation and osteoporosis. *Nutr Rev*. 1995;53:71-4.

150. Magnusson P, Hager A, Larsson L: Serum osteocalcin and bone liver alkaline phosphatase isoforms in healthy children and adolescents. *Pediatr Res.*1995;38(6):955-61.
151. Şen TA, Derman O, Kınık E:Erkek adölesanlarda cinsel gelişme evrelerine göre alkalin fosfataz düzeyleri.*Türk Pediatri Arşivi.*2002;37:33-8.
152. Sakamoto W, Isomura H, Fujie K, Iizuka T, Nishihira J, Tatebe G, Takahashi K, Osaki Y, Komai M, Tamai H. The effect of vitamin K2 on bone metabolism in aged female rats. *Osteoporos Int.* 2005 Dec;16(12):1604-10.
153. Sun L, Tamaki H, Ohta Y, Katsuyama Y, Ishimaru T, Chinen I. Inhibition of osteoporosis induced by protein deficient (PD) food intake by active vitamin D3 and vitamin K2 in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2004;68(6):1385-7.
154. Binkley N, Harke J, Krueger D, Engelke J, Vallarta-Ast N, Gemar D, et al. Vitamin K treatment reduces undercarboxylated osteocalcin but does not alter bone turnover, density, or geometry in healthy postmenopausal North American women. *J Bone Miner Res* 2009;24(6):983-91.
155. Vermeer C, Ulrich MM. The effect of microgravity on plasma-osteocalcin. *Adv Space Res* 1986;6:139-42.
156. Vermeer C, Wolf J, Craciun AM, Knapen MH. Bone markers during a 6-month space flight: effects of vitamin K supplementation. *J Gravit Physiol* 1998;5:65-9.
157. Nuriye GÜRER, Reyhan BAŞAK, Cengiz BAHADIR ve ark. Kemik Mineral Yoğunluğu ile Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Göstergelerinin ilişkisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005;51(2):54-7.
158. Prummel MF, Wiersinga WM, Lips P, Sanders GTB, Sauerwein HP. The course of biochemical parameters of bone turnover during treatment with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:382-6.

159. Sasaki N, Kusano E, Takahashi H, Ando Y, Yano K, Tsuda E, Asano Y. Vitamin K2 inhibits glucocorticoid-induced bone loss partly by preventing the reduction of osteoprotegerin (OPG). *J Bone Miner Metab.* 2005;23(1):41-7.
160. Sasaki N, Kusano E, Ando Y, Yano K, Tsuda E, Asano Y. Glucocorticoids decreases circulating osteoprotegerin (OPG): Possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 479-82.
161. Morishita M, Nagashima M, Wauke K, Takahashi H, Takenouchi K. Osteoclast inhibitory effects of vitamin K2 alone or in combination with etidronate or risedronate in patients with rheumatoid arthritis: 2-year results. *J Rheumatol.* 2008 Mar;35(3):407-13.
162. Yamaguchi M, Weitzmann MN. Vitamin K2 stimulates osteoblastogenesis and suppresses osteoclastogenesis by suppressing NF- κ B activation. *Int J Mol Med.* 2011 Jan;27(1):3-14.
163. Halleen JM, Alatalo SL, Suominen H, Cheng S, Janckila AJ, Va"ä"nä"nen HK (2000) Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. *J Bone Miner Res* 15:1337–45.
164. Va"ä"nä"nen HK, Zhao H, Mulari M, Halleen JM (2000) The cell biology of osteoclast function. *J Cell Sci* 113:377–81.
165. Halleen JM, Hentunen TA, Karp M, Kakonen SM, Pettersson K, Va"ä"nä"nen HK (1998) Characterization of serum tartrate-resistant acid phosphatase and development of a direct two-site immunoassay. *J Bone Miner Res* 113:683–7.
166. Chamberlain P, Compston J, Cox TM (1995) Generation and characterization of monoclonal antibodies to human type-5 tartrateresistant acid phosphatase: development of a specific immunoassay of the isoenzyme in serum. *Clin Chem* 41:1495–9.
167. Miyazaki S, Igarashi M, Nagata A, Tominaga Y, Onodera K, Komoda T (2003) Development of immunoassays for type-5 tartrate-resistant acid phosphatase in human serum. *Clin Chim Acta* 329:109–15.

168. Nakasato YR, Janckila AJ, Halleen JM, Vaananen HK, Walton SP, Yam LT (1999) Clinical significance of immunoassays for type-5 tartrate-resistant acid phosphatase. Clin Chem 45:2150–7.
169. Ataman fi: Kemik döngüsü ve biyokimyasal faktörler. In: Gökçe-Kutsal Y, ed: Osteoporoz. Günefl Kitapevi, Ankara, 2001: 57-65.
170. Garnero P, Delmas PD: Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds: Osteoporosis. Academic Press, California, 2001: 459-77.
171. Yonemura K, Kimura M, Miyaji T, Hishida A. Short-term effect of vitamin K administration on prednisolone-induced loss of bone mineral density in patients with chronic glomerulonephritis. Calcif Tissue Int. 2000 Feb;66(2):123-8.
172. Mizuta T, Ozaki I, Eguchi Y, Yasutake T, Kawazoe S, Fujimoto K, et al: The effect of menatetrenone, a vitamin K2 analog, on disease recurrence and survival in patients with hepatocellular carcinoma after curative treatment. Cancer 2006, 106(4):867–72.

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

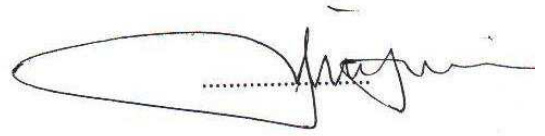
Dr. İsmail SOLMAZ'a ait "Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemili Olgularda K2 Vitamininin Osteoporozdaki Etkinliğinin Değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 03/05/2013

Başkan :Prof. Dr. M. Akif ÖZDEMİR



Üye :Doç. Dr. Hakan GÜMÜŞ



Üye :Doç. Dr. Meda KONDOLOT

