



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

**ÇOCUKLUK ÇAĞI SOLİD TÜMÖR VE LENFOMA SAĞ
KALANLARINDA KEMİK SAĞLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

[UZMANLIK TEZİ]

Dr. Medis ÇÖLLÜ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Deniz TUĞCU

İSTANBUL
2020



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

**ÇOCUKLUK ÇAĞI SOLİD TÜMÖR VE LENFOMA SAĞ
KALANLARINDA KEMİK SAĞLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

[UZMANLIK TEZİ]

Dr. Medis ÇÖLLÜ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Deniz TUĞCU

İSTANBUL
2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bana destek olan, bilgi ve birikimlerini paylaşan, İ.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm değerli öğretim üyeleri ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Zeynep Karakaş'a,

Tez çalışmamın teorik ve pratik her alanında bana destek olan, yoğun çalışma temposu içerisinde bana değerli vaktini ayıran tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Deniz Tuğcu'ya,

Sıkça fikir aldığım, bana hep değerli zamanından güler yüzüyle ayıran Sayın Prof. Dr. Firdevs Baş'a,

Asistanlığımın en sevdiğim ve vazgeçilmez parçası olan eş kudemlerim, İrem, Pınar, Muhammed, Mehmet, Meltem, Zeynep, Osman ve liseden bugüne yol arkadaşım Deniz'e,

Tez verilerimin toplanmasında bana çok büyük desteği olan sevgili Gözde'ye,

Beraber çalışmaktan çok keyif aldığım, zorlu anların yükünü hafifleten çok sevgili asistan ve hemşire arkadaşlarım ve değerli uzmanlarıma,

Her zaman olduğu gibi eğitim ve tez sürecim boyunca da desteğini hissettiğim dört elementin parçaları canım kardeşlerim, annem ve babama,

Canıgönülden ve Minnetle teşekkür ediyorum.

Dr. Medis Çöllü

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
KISALTMALAR	V
TABLolar LİSTESİ	VI
GRAFİKLER LİSTESİ	VIII
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 LENFOMA VE SOLİD TÜMÖRLER.....	4
2.1.1. Hodgkin Lenfoma	4
2.1.2 Hodgkin dışı Lenfomalar	6
2.1.2.a Burkitt Lenfoma	7
2.1.2.b Diffüz büyük B hücreli lenfoma.....	7
2.1.2.c Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma	7
2.1.2.d Anaplastik büyük hücreli lenfoma	7
2.1.2.e Lenfoblastik lenfoma.....	8
2.1.3. Nöroblastom, Ganglionöroblastom, Ganglionörom	8
2.1.4. Wilms Tümörü	11
2.1.5. Hepatoblastom	12
2.1.6. Rabdomiyosarkom ve diğer Yumuşak Doku Tümörleri.....	12
2.1.7. Osteosarkom	13
2.1.8. Germ Hücreli Tümörler	13
2.1.9. Langerhans Hücreli Histiositoz.....	14
2.2. KEMOTERAPİDE KULLANILAN İLAÇLAR.....	15
2.2.1. Alkilleyici Ajanlar	15
2.2.2. Sitotoksik Antibiyotikler.....	15
2.2.3. Antimetabolitler	16
2.2.4. Vinka Alkaloidleri	16
2.2.5. Monoklonal Antikorlar	16
2.3. KANSER VE TEDAVİSİNİN UZUN DÖNEM KOMPLİKASYONLARI VE TAKİBİ	16

2.3.1. Görme ve İşitme Sistemleri	16
2.3.2. Nörolojik Sistem	17
2.3.3. Kardiyolojik Sistem	17
2.3.4. Solunum Sistem	17
2.3.5. Gastrointestinal Sistem	17
2.3.6. Endokrinolojik Sistem	17
2.3.7. Genitoüriner Sistem	17
2.3.8. Kas ve İskelet Sistemi	18
2.3.9. İkincil Malinite.....	18
2.4. KEMİK SAĞLIĞI	19
2.4.1. Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum, Alkalen Fosfataz ve Parathormon	19
2.4.2. D Vitamini	20
2.4.3. Kemik Mineral Yoğunluğu	21
2.4.4. D vitamini, Kemik Mineral Yoğunluğu ve Kemik Kırığı Riski	21
2.5. KANSER HASTALARINDA OLUMSUZ ETKİLENEN KEMİK SAĞLIĞININ ETİYOLOJİSİ	22
2.5.1. Kemoterapi, Radyoterapi ve düşük KMY ilişkisi.....	22
2.5.1a. Kortikosteroid kullanımı	22
2.5.1b. Metotreksat kullanımı	22
2.5.1c. Radyoterapi yan etkileri	23
2.5.1d. Diğer kemoterapötikler	23
2.5.2. Gonadal disfonksiyon ve büyüme hormonu eksikliği	23
2.5.3. Fiziksel aktivite ve güneş maruziyetinin kısıtlanması	24
2.5.4. Beslenme yetersizlikleri, düşük tartılı olma.....	24
2.5.5. Kemik iliği nakli	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	25
3.1. Çalışmaya dâhil edilen hasta ve kontrol grubu.....	25
3.2. Antropometrik Ölçümler	25
3.3. Hasta Bilgi Formu	25
3.4. Tıbbi Özgeçmiş Bilgileri	26
3.5. Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi	26
3.6. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü.....	27
3.7. İstatistiksel Analiz	27
3.8. Etik Kurul Onayı	27
3.9. Mali Destek.....	27

4. BULGULAR.....	28
4.1. Antropometrik Bulgular	28
4.2. Laboratuvar Bulguları.....	29
4.3. Vaka grubunun Tanıları ve Aldıkları Tedavileri ile İlgili Bulgular	29
4.4. D vitamin Yetersizliği ile İlişkili Bulgular	33
4.5. Düşük Kemik Mineral Yoğunluğu ile İlişkili Bulgular	41
4.6. Özel Vakalar	47
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	61
7. KAYNAKLAR	63
8. EKLER.....	75
Ek-1: Bilgilendirilmiş Onam Formu.....	75
Ek-2: Hasta Bilgi Formu.....	79
Ek-3: Etik Kurul Onayı.....	80
Ek-4: Özgeçmiş	81

KISALTMALAR

25(OH)D: 25- hidroksi D vitamini

AFP: Alfa-Fetoprotein

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

ALP: Alkalen fosfataz

BL: Burkitt Lenfoma

COG: Çocuk Onkoloji Grubu

DXA: Dual enerji X-ray Absorbsiyometri

HL: Hodgkin Lenfoma

KİT: Kemik iliği transplant

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

NHL: Hodgkin dışı Lenfoma

NRS: Non-rabdomiyosarkom

İ.Ü.: İstanbul Üniversitesi

SSS: Santral sinir sistemi

SVK: Süperior vena kava sendromu

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PTH: Parathormon

RMS: Rabdomiyosarkom

TPOG: Türk Pediatri Onkoloji Grubu

VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLolar LİSTESİ

Tablo-1: Ann-Arbor Hodgkin Lenfoma Evrelemesi.....	4
Tablo-2: Murphy Evrelemesi.....	6
Tablo-3: Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi (INSS).....	9
Tablo-4: Wilms Tümörü COG ve TPOG Evrelemeleri.....	11
Tablo-5: Vaka ve Kontrol Grubunun Özellikleri.....	28
Tablo-6: Vaka ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Değerleri.....	29
Tablo-7: Vaka grubunun tetkik edildiği, tanı aldığı yaşlar ve takip süreleri.....	29
Tablo-8: Vakaların Tanı Dağılımı ve Tanı Evreleri.....	30
Tablo-9: Vakaların Takipleri ile İlgili Veriler.....	31
Tablo-10: Vakaların Almış Olduğu Kemoterapi ile İlgili Veriler.....	32
Tablo-11: Vakaların Almış Olduğu Radyoterapi ile İlgili Veriler.....	32
Tablo-12: Hasta Bilgi Formu Verileri.....	33
Tablo-13: D vitamini ile İlgili Hasta Verileri.....	34
Tablo-14: Yaş, Takip Süresi ve Antropometrik Ölçümleri ile D vitamini Yetersizliği İlişkisi.....	35
Tablo-15: Lenfoma ve Solid Tümör Dağılımı ile D vitamini Yetersizliği İlişkisi.....	36
Tablo-16: Biyokimyasal Veriler ile D Vitamini Yetersizliği İlişkisi.....	37
Tablo-17: Kemoterapötikler ile D vitamini Yetersizliği İlişkisi.....	38
Tablo-18: D Vitamini Kullanımı ile D Vitamini Yetersizliği İlişkisi.....	38
Tablo-19: Radyoterapi ve D Vitamini Yetersizliği İlişkisi.....	39
Tablo-20: Vakaların Takipleri ile İlgili Veriler ile D Vitamini Yetersizliği İlişkisi.....	39
Tablo-21: Hasta Bilgi Formu Verileri ile D Vitamin Yetersizliği İlişkisi.....	40
Tablo-22: Hipotiroidi ve Pubertal Gelişim ile D Vitamini Yetersizliği.....	40
Tablo-23: D Vitamini Yetersizliği ve KMY Verileri İlişkisi.....	41
Tablo-24: KMY Verileri.....	42
Tablo-25: Yaş, Cinsiyet, Takip Süresi ve Antropometrik Ölçümleri ile Düşük Z-skorunun İlişkisi.....	43
Tablo-26: Lenfoma ve Solid Tümör Vakalarının Dağılımı ile Düşük Z-skorunun İlişkisi.....	43
Tablo-27: Biyokimyasal Veriler ile Düşük Z-skoru İlişkisi.....	44
Tablo-28: D Vitamini Kullanımı ile Düşük Z-skoru İlişkisi.....	44
Tablo-29: Kemoterapötikler ile Düşük Z-skoru İlişkisi.....	45
Tablo-30: Radyoterapi ile Düşük Z-skoru İlişkisi.....	45

Tablo-31:Hipotiroidi ve Pubertal Gelişim ile Düşük Z-skoru İlişkisi.....	46
Tablo-32: Vakaların Takipleri ile İlgili Veriler ile Düşük Z-skoru İlişkisi.....	46
Tablo-33: Hasta Bilgi Formu Verileri ile Düşük Z-skoru İlişkisi.....	47



GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik-1: Cinsiyet ile D vitamini Yetersizliği.....	35
Grafik-2: Tetkik Dönemi ile D Vitamini Yetersizliği İlişkisi.....	36
Grafik-3: Parathormon ile D Vitamini Yetersizliği İlişkisi.....	37
Grafik-4: D Vitamini Yetersizliği ile Z-Skoru İlişkisi.....	41
Grafik-5: Ortalama Takip Süresi ile Z-Skoru İlişkisi.....	42



ÖZET

Çocukluk Çağı Solid Tümör ve Lenfoma Sağ Kalanlarında Kemik Sağlığının Değerlendirilmesi

Giriş: Çocukluk çağı kanserlerinde tedavi başarısıyla orantılı olarak uzun dönem sağ kalma oranı giderek artmaktadır. Uzun dönemde takibi gereken alanlardan biri de kemik sağlığıdır. Çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında D vitamini yetersizliği, düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kırık riskinde artış bildiren oldukça fazla çalışma bulunmaktadır. Hem D vitamini yetersizliği hem de KMY değerlendirmesi yapan özellikle de solid tümör ve lenfoma grubunda ise çok az çalışma bulunmaktadır.

Amaç: Çalışmamız, oransal olarak daha az araştırılmış olan solid tümör ve lenfoma vakalarındaki kemik sağlığını incelemeyi amaçlamaktadır. İstanbul Üniversitesi (İ.Ü.), İstanbul Tıp Fakültesi (İ.T.F.), Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilen solid tümör ve lenfoma sağ kalanlarının kemik sağlığını araştırmak üzere esas olarak D vitamini düzeyleri ve KMY ölçümleri değerlendirilmiştir.

Araç ve Yöntemler: Çalışmamıza İ.Ü. İ.T.F. Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda 18 yaşından önce lenfoma ve solid tümör tanısı almış ve tedavisi tamamlanmış olan, çalışmaya katılmayı kabul eden ve kemik sağlığını etkileyecek ek hastalığı olmayan toplam 70 vaka dâhil edildi. Güneş maruziyeti süresi, güneşten koruyucu önlemler, kemik kırığı öyküsü, fiziksel aktivite sıklığı ile ilgili sorular içeren hasta bilgi formları aileler ile beraber dolduruldu. Hastalık süreçleri ve aldıkları tedaviler ile ilgili bilgiler poliklinik dosyaları incelenerek edinildi. Vakaların antropometrik ölçümleri, kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalen fosfataz, parathormon, 25(OH)D düzeyleri ve dual enerji X-ray absorpsiyometri (DXA) ile elde edilen KMY değerleri incelendi. Aynı zamanda, bilinen hastalığı ve kullandığı ilaç olmayan 18 yaş altı 70 kontrol vakasının da antropometrik ölçümleri, biyokimyasal verileri ve 25(OH)D düzeyleri geriye dönük olarak kaydedildi.

Bulgular: Vaka grubu, %40 lenfoma ve %60 solid tümörlerden oluşmaktaydı. Ortalama tanı yaşı 6,6, tetkik yaşı 11,4 ve takip süresi 4,9 yıl saptandı. Vaka grubunda D vitamini yetersizliği ($25(\text{OH})\text{D} \leq 20$) %45,7 iken kontrol grubunda %47,1 oranda benzer saptanmıştır ($p=0,927$). Z-skorları hacimsel olarak düzeltilmiş olup vaka grubunda düşük Z-skoru (≤ -1) sıklığı %30 ve çok düşük Z-skoru (≤ -2) sıklığı %2,9 saptanmıştır. Hacimsel Z-skorlarının ortalaması -0,3 olarak normal saptanmıştır.

Kız vakaların D vitamini düzeyi daha düşük ($p=0,060$) ve D vitamini yetersizliği olan grupta kız çocuklar 2 kat daha fazla saptanmıştır ($p=0,011$). Bunun nedeninin ise sosyokültürel etkiler sonucu dışarıya daha az çıkma veya muhafazakâr giyimi tercih etme ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir ($p=0,378$).

Tanı sonrası geçen süre arttıkça, özellikle 3 yılı geçtikten sonra, Z-skorlarının düzeldiği saptanmıştır ($p=0,020$). Ayrıca, bir gözlem olarak, düşük Z-skoru olan vaka grubunun tanı yaşı ortalama 8,5 yıldır ve daha ileriye ($p=0,081$).

Lenfoma ile solid tümör vakaları kendi içlerinde karşılaştırıldığında ise lenfoma grubundaki düşük Z-skora sahip vaka sayısı solid tümörlere göre daha fazla saptanmış olup ($p=0,055$) D vitamini yetersizlik sıklıkları benzer saptanmıştır ($p=0,557$).

Sonuçlar: Sonuç olarak, çocukluk çağı lenfoma ve solid tümör sağ kalanlarında D vitamini yetersizliği sağlıklı popülasyonla benzer saptanmıştır fakat %70'inin geçmişte D vitamini kullanma öyküsü dikkat çekici bulunmuştur. KMY değerlerinde de ciddi düşüklük saptanmamıştır fakat tanı aldıktan sonraki özellikle ilk 3 ile 5 yıl içerisinde, tanı yaşı 8 ve daha fazla olan hastalarda KMY ölçümünün değerli olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı kanser sağ kalanları, D vitamini, kemik mineral yoğunluğu

ABSTRACT

The Evaluation of Bone Health in Childhood Solid Tumor and Lymphoma Survivors

Introduction: Long-term survival in childhood cancer survivors is gradually increasing as the treatments' success improves. Bone health is one of the areas that need long term follow-up. There are many studies on vitamin D insufficiency, low bone mineral density (BMD), and increased fracture rates in childhood cancer survivors. However, research on solely solid tumor and lymphoma cases involving both vitamin D status and BMD are relatively few.

Aim: This study aims to investigate bone health status in solid tumor and lymphoma cases. To investigate bone health of solid tumor and lymphoma survivors involved in Istanbul Medical Faculty, Pediatric Hematology and Oncology, mainly vitamin D levels and BMD measurements were evaluated.

Material and Methods: A total of 70 cases that were diagnosed with solid tumors and lymphoma before the age of 18 and whose treatment was completed in Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Pediatric Hematology and Oncology Clinic, also who accepted to participate in the study and didn't have an additional disease that would affect bone health were included in the study. Patient information forms about the duration of sun exposure, sun protection measures, bone fracture history, and physical activity habits were filled with patients and families. Information about the disease course and the details of treatments were obtained from the medical files. The anthropometric measurements, calcium, phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase, parathormone, 25(OH)D levels and BMD values obtained by the dual energy X-ray absorptiometry (DXA) were evaluated. Also, the anthropometric measurements, biochemical data, and 25(OH)D values of 70 control cases under the age of 18, without a known disease or medication use, were recorded retrospectively.

Results: Cases involved in the study consisted of 40% lymphoma and 60% of solid tumors. The average age of diagnosis was 6,6, age at study time was 11,4, and time from diagnosis was 4,9 years. Vitamin D insufficiency ($25(\text{OH})\text{D} \leq 20$) was seen in 45,7% of the cases and similarly in 47,1% of the control group ($p=0,927$). The Z-scores were corrected volumetrically. Low Z-score (≤ -1) was seen in 30% and very low Z-score (≤ -2) was seen in 2,9% of the cases. The average volumetric Z-score was normal with a value of -0,3.

Girls' vitamin D levels were lower ($p=0,060$) and the prevalence of girls in the vitamin D deficient group was 2 times higher ($p=0,011$). In contrast to the common belief, the reason for these findings was unrelated to girls going out less or preferring conservative clothing due to sociocultural influences ($p=0,378$).

It was found that the Z-scores improved as the time from diagnosis increased, especially from the third year on ($p=0,020$). In addition, as an observation, the average age at diagnosis was 8,5 years and higher in the low Z-score case group ($p=0,081$).

The prevalence of low Z-score was higher in the lymphoma group compared to the solid tumor group ($p=0,055$) but the vitamin D insufficiency frequencies were similar ($p=0,557$).

Conclusion: Vitamin D insufficiency was found to be similar in childhood lymphoma and solid tumor survivors and healthy population, but the fact that 70% of the cases had a history of vitamin D use is remarkable. There was no significant defect in BMD values, however in patients diagnosed after the age of 8, a BMD measurement might be valuable in the first 3 to 5 years after diagnosis.

Key words: Childhood cancer survivors, vitamin D, bone mineral density

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı kanserlerinde tedavi başarısıyla orantılı olarak uzun dönem sağ kalma giderek artmaktadır. Bu hastaların gerek hastalıklarının kendisi gerek aldıkları tedavi gerekse kendilerini korumaya almalarının getirdiği komplikasyonlar yıllar sonra dahi ortaya çıkmaktadır. Uzun dönem komplikasyonların tarama ve takibi için çeşitli rehberler oluşturulmuştur [1-3].

Kemik sağlığı, takibi gereken morbidite nedenleri arasında yer almaktadır. D vitamini ve kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ile değerlendirilmektedir. Çocukluk çağı kanser sağ kalanlarında D vitamini yetersizliği, düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kırık riskinde artış bildiren oldukça fazla çalışma bulunmaktadır.

Başka alanlarda olduğu gibi, kemik sağlığı ile ilgili kanser hastalarındaki çalışmalar, çocukluk çağının en sık görülen kanseri olan akut lenfoblastik lösemi hastaları üzerinde yoğunlaşmıştır. Kortikosteroidlerin yoğun kullanımı ve özellikle kranial radyoterapi gerekebilmesi nedeniyle akut lenfoblastik lösemi hastaları, kemik sağlığı konusunda sıkça araştırma yapılan bir vaka grubunu oluşturmaktadır [4-6]. Özellikle yüksek doz deksametazon, metotreksat ve kranial radyoterapinin kemik sağlığını olumsuz etkilediği birçok çalışmada kanıtlanmış ve netleşmiş bir bilgidir [7-11].

Solid tümör ve lenfomada çoklu ajan içeren kemoterapi kürleri ve radyoterapi, tedavinin belkemiğini oluşturmaktadır. Literatüre baktığımızda kemik sağlığıyla ilgili yapılan çalışmalarda birbiriyle tezat sonuçlar bulunmaktadır. Bu hasta grubundaki D vitamini eksikliğini daha sık saptayan çalışmalarla birlikte [12-14], sağlıklı popülasyonla benzer bulan çalışmalar da mevcuttur [15-17]. Aynı şekilde sağ kalanların KMY değerlerini daha düşük saptayan çalışmalar olduğu gibi [14,18], sağlam popülasyonla anlamlı fark saptamayan çalışmalar da mevcuttur [16, 19-21].

Çalışmamız, oransal olarak daha az araştırılmış olan solid tümör ve lenfoma vakalarındaki kemik sağlığını incelemeyi amaçlamaktadır. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilen solid tümör ve lenfoma vakalarının kemik sağlığını araştırmak üzere esas olarak D vitamini düzeyleri ve KMY ölçümleri değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 LENFOMA VE SOLİD TÜMÖRLER

2.1.1. Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfoma yıllık 2-4/100,000 vaka sıklığında görülmekte ve 14 yaş altı kanserlerin %5'ini, adolesan dönem kanserlerinin ise %15'ini oluşturmaktadır. Adolesan dönemde görülen en sık kanser türüdür. Human Herpesvirüs 6, sitomegalovirüs ve özellikle riski 4 kat arttıran Epstein-Barr virüsleri (EBV) ile ilişkilendirilmiştir. EBV ile ilişkili Hodgkin lenfoma, en sık mikst sellüler tipte lenfomaya neden olur [22]. Bu tip ise en sık, gelişmekte olan ülkelerde 10 yaşın altında ve immün yetmezliği olan hastalarda görülür. Enfeksiyöz mononükleoz veya Hodgkin dışı lenfomada da görülebilmekle birlikte histopatolojik olarak Reed-Sternberg hücrelerinin görülmesi patognomoniktir. Bu hücreler lenf nodlarının germinal matrikslerindeki B lenfositlerin anormal proliferasyonu sonucunda gelişen iki veya daha çok çekirdeğe sahip “baykuş gözü” görüntüsü oluşturan dev hücrelerdir [22, 23].

Hastalar sıklıkla ağrısız, sert, lastik kıvamlı servikal veya supraklavikuler lenfadenopati ile başvururlar, hepatomegali nadirdir fakat splenomegali genelde eşlik eder. Hastaların %20'si mediastinal 10 cm'den büyük lenf nodlarının oluşturduğu basit öksürük şikâyetiyle veya onkolojik bir acil durum olan Superior Vena Kava Sendromu (SVK) ile de başvurabilmektedirler. Kemik iliği tutulumu vakaların yaklaşık %5'ine eşlik eder fakat fokal tutulumundan dolayı tek bir biyopsi yeterli olmayabilir. Ann-Arbor evrelemesini etkileyen B semptomlarını (3 günden uzun süren 38°C dereceden yüksek ateş yüksekliği, 6 ayda >%10 tartı kaybı, gece terlemeleri) sorgulamak önemlidir. Tanı ve evreleme için boyun, toraks ve batin bilgisayarlı tomografi görüntülemeleri ve daha sonra tedavi yanıtını değerlendirmek açısından da pozitron emisyon tomografisi (PET) ile görüntüleme önemlidir. Histolojik ayırım ve kesin tanı için lenf nodu biyopsisi ve kemik iliği biyopsisi gereklidir [23].

Tablo-1 Ann-Arbor Hodgkin Lenfoma Evrelemesi [24]

Evre I	Tek bir lenf düğümü bölgesi veya tek bir ektranodal organ tutulumu (IE)
Evre II	Diyaframın bir tarafında 2 ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi tutulumu, ektranodal organ ve bir ya da daha fazla lenf düğümü bölgesi tutulumu (IIE)
Evre III	Diyaframın her iki tarafında lenf düğümü bölgesi tutulumu ve bunlara eşlik edebilen ektranodal organ (IIIE) ya da dalak (IIIS) ya da her ikisinin tutulumu (IIISE)
Evre IV	Bir ya da daha fazla uzak ektranodal organın diffüz veya yaygın tutulumu

* A, sistemik belirti yok; B, sistemik belirti var; E, ektranodal tutulum; S, dalak tutulumu; X, “bulky” hastalık; B semptomları: $\geq 38^{\circ}$ ateş, gece terlemesi, son 6 ay içerisinde vücut ağırlığının %10’undan fazlasının kaybı.

Tedavi protokolü hastaların risk gruplarına göre belirlenir. COPP (siklofosamid, vinkristin, prednizon, prokarbazin) veya ABVD (doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) rejimleri sık tercih edilen protokollerdir. Anti-CD20 antikoru rituksimab veya anti-CD30 antikoru brentuksimab tedavileri refrakter vakalarda gündeme gelmektedir [22]. Radyoterapiye duyarlı bir malinite olan Hodgkin lenfomada, hastalığın tutulum yerine göre verilecek doz belirlenir. Genellikle tutulum bölgesine yönelik 15-25 Gray olarak düşük doz radyoterapi tercih edilir. Özellikle gonadları korumak için düşük dozlar tercih edilir ve testisleri korumak için bacakları kurbağa pozisyonunda tutmak önerilir [23].

Prognozu olumsuz etkileyen faktörler arasında tümör kütlesi, tanı anındaki ileri evre (IIB, IIIB veya IV), ekstralatenfatik yayılım, B semptomlarının varlığı, erkek cinsiyet, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, total lökosit değerinin $11500/\text{mm}^3$ ve daha yüksek olması ve hemoglobin değerinin 11 g/dL’den daha düşük olması yer alır. Nükslerin büyük çoğunluğu tanıdan sonraki 1-3. yıllarda görülür. Tanıdan sonraki ilk 1 yıl içerisinde nüks eden vakalar miyeloablatif kemoterapi ve olog kemik iliği nakli (KİT) için aday olabilirler. Daha önce radyoterapi almamış vakalarda dahi relaps olan bölgelere yönelik düşük doz radyoterapi, KİT için hücre toplandıktan ve yüksek doz kemoterapi aldıktan sonra önerilmektedir. İleri evre vakalarda %90 olarak bildirilmekle beraber genel olarak 5 yıllık sağ kalım oranı %95’in üzerindedir. Uzun dönem komplikasyonlar arasında en korkulanı yüksek doz alkilleyici ajanlar ve radyoterapinin sonucu olduğu düşünülen lösemi ve solid tümör sıklığında artıştır. Özellikle kadın vakalarda mediastinal bölgeye yönelik radyoterapiye bağlı olarak meme kanseri sıklığında artış görülmektedir [25]. 35 Gy’den yüksek doz alan hastalarda sekonder solid tümör sıklığı artmış olarak bildirilmektedir. Bunun yanı sıra, özellikle doksorubisin ve toraks bölgesine yönelik radyoterapi alan vakalarda kardiyak toksisite görülebilmektedir. Boyun bölgesine uygulanan radyoterapi nedeniyle tanıdan ortalama 3-5 yıl sonra primer hipotiroidi sık görülmektedir ve takibi yapılmalıdır. Gonadal toksisite, özellikle alkilleyici ajanlar, kümülatif dozu yüksek siklofosamid tedavisi sonrası ve pelvik bölgeye uygulanan radyoterapi sonrası gelişebilmektedir [23, 26]. Hodgkin lenfoma tedavisinde güncellenen yaklaşım alkilleyici ajanların dozlarının azaltılması, radyoterapiye alternatif oluşturabilmek ve monoklonal antikorları kapsamaktadır [25, 27].

2.1.2 Hodgkin dışı Lenfomalar

Hodgkin dışı lenfomalar (NHL), çocukluk çağı lenfoma vakalarının %60'ını oluşturur ve 15-35 yaş arası kanserlerin ikinci en sık türüdür. Vakaların yaklaşık %70'i ileri evrede başvurur. Kalıtsal veya edinilmiş immün yetmezliklerin zemininde, immünsüpresif tedavilere ikincil, genetik mutasyonlar zemininde (Ataksi-Telanjektazi, Bloom Sendromu vb.) veya viral enfeksiyonlar zemininde gelişebilir. Özellikle kemik iliği ve solid tümör nakillerinden sonra sıklığında artış görülebilmektedir [22, 28].

Vakaların %25'i ön mediastinal kitleye bağlı solunum sıkıntısı veya SVK sendromu ile başvurur. %30 oranındaki primer abdominal tutulumla bağlı akut batın tablosu gelişebilir, özellikle Burkitt Lenfomanın (BL) ileoçekal invajinasyon tablosu ile gelebileceği unutulmamalıdır. %20-30 oranında boyunda olmak üzere vücudun herhangi bir bölgesindeki lenfadenopati ve buna bağlı spesifik semptomlar görülebilir. [7] Tanıda biyopsi esastır, desteklemek ve tutulum göstermek açısından kemik iliği, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve plevral/asit sıvısı örnekleme yapılabilir. Dokuların immünohistokimya ve sitogenetik analizleri yol göstericidir. Tedaviye yanıtı değerlendirmek için tanı anında PET ile görüntüleme önerilmektedir fakat Hodgkin Lenfoma evrelemesinde olduğu kadar elzem değildir. Murphy veya diğer adıyla St. Jude evrelemesi esas alınır [28, 29].

Tablo-2: Murphy Evrelemesi [30]

Evre I	Tek tümör (ekstranodal) veya tek anatomik bölge (nodal) tutulumu, mediasten ve batın harici
Evre II	-Tek tümör ve bölgesel lenf nodu tutulumu, Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla bölgesel lenf nodu tutulumu - İki tümör +/- diyaframın aynı tarafında bölgesel lenf nodu tutulumu - Primer gastrointestinal tümör +/- mezenterik nod tutulumu
Evre III	- Diyaframın iki tarafında iki tümör +/- diyaframın her iki tarafında 2 veya daha fazla bölgesel lenf nodu tutulumu - Tüm primer intratoraksik tümörler (mediastinal, plevral, timik) - Yaygın intraabdominal hastalık - Tüm paraspinal ve epidural tümörler
Evre IV	Yukarıdaki maddelerden herhangi birine tanı anında SSS ve/veya kemik iliği tutulumunun eşlik etmesi

Birinci veya 2. evrede tanı alan hastaların 2 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı %85-98 iken 3. evre veya kemik iliği tutulumlu 4. evre hastalarındaki %85-90, santral sinir sistemi (SSS) tutulumlu 4. evre hastaların olaysız sağ kalma oranı %80 civarındadır. KİT nüks sonrası remisyona girmiş olan hastalar için uygun bir seçenektir ve 2 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %50'dir [7].

Hodgkin dışı lenfomalar yüksek riskli matür B hücreli lenfomalardan Burkitt lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma, primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma ve ayrıca anaplastik büyük hücreli lenfoma ve lenfoblastik lenfoma olarak beş alt tipte incelenir.

2.1.2.a Burkitt Lenfoma

Burkitt lenfomanın (BL) sporadik tipi abdominal kitle ile, endemik tipi ise baş ve boyun bölgesinde lenfadenopati ile prezente olur. Kemik iliği ve santral sinir sistemi metastazları tanı anında görülebilir. Erken evrede tanı alan vakalarda CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) rejimi ile tedavi başarısı oldukça yüksektir. İleri evre vakalarda LMB-96 protokolü (siklofosfamid, vinkristin, prednizon, yüksek doz metotreksat, doksorubisin, sitozin arabinozid ve etoposid) tercih edilebilir [7]. Anti-CD20 antikoru olan rituksimabın ileri evre vakalarda tedaviye eklenmesiyle başarının arttığından söz edilmektedir [31].

2.1.2.b Diffüz büyük B hücreli lenfoma

Diffüz büyük B-hücreli lenfoma abdominal veya mediastinal lenf nodlarını tutar, ekstralenfatik metastaz nadirdir. Tedavi rejimi Burkitt lenfoma ile benzerlik gösterir ve yanıt yüz güldürücüdür. Olaysız sağ kalım %95'lere varmaktadır [7]. Primer mediastinal büyük B hücreli lenfomadaki kadar güçlü bir etki gösterilememiş de olsa rituksimab ileri evre vakalarda gündeme gelmektedir [32].

2.1.2.c Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma

B hücreli lenfomalar arasında daha kötü prognozlu olması ve daha farklı bir tedavi rejimi gerektirmesiyle diğerlerinden ayrılır. Doz ayarlanmış DA-EPOCH tedavi protokolüne (prednizon, etoposid, doksorubisin, vinkristin, siklofosfamid) rituksimabın eklenmesiyle tedavi yanıtında gelişme görülmüştür [7]. Bu tedavilerin özellikle kardiyotoksik yan etkisinin daha uzun süreler izlenmesi gerektiği belirtilmektedir [32].

2.1.2.d Anaplastik büyük hücreli lenfoma

Yoğun sitoplazma içeriğine sahip at nalı çekirdek görünümüne sahip büyük lenfositlerin anormal proliferasyonu görülür. CD30 ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK) proteini genelde pozitif saptanır. Genellikle CHOP tedavi protokolü yeterlidir. Tekrarlayan vakalarda vinblastin

ön plana çıkmaktadır [7]. Anti CD30 etkinliği olan brentuksimab vedotin ve ALK inhibitörü krizotinib ile ilgili çalışmalar devam etmektedir [32].

2.1.2.e Lenfoblastik lenfoma

Lenfoblastik lenfoma sıklıkla mediastinal kitle ile kendini gösterir ve kemik iliği ve santral sinir sistemine afinitesi vardır. Akut lenfoblastik lenfoma ile benzer bir tedavi rejimi uygulanır, tedaviye ilk yanıtı yetersiz olan hastaların prognozu da benzer şekilde daha olumsuz seyretilmektedir. SSS profilaksisi için intratekal ve/veya sistemik metotreksat tedavisi veya kranial radyoterapi tedavi seçenekleri mevcuttur [7].

Kemoterapi ajanlarının gelişmesiyle beraber radyoterapi gerekliliği azalmıştır. Düşük doz bile olsa kranial radyoterapilerin uzun dönem yan etkilerinden dolayı özellikle erken evrede radyoterapi gereksinimi olmayabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. İleri evre lenfoblastik lenfomalarda lokal alana uygulanan radyoterapinin de tedavi başarısına etkisi olmadığı gösterilmiştir. SSS tutulumu olmayan NHL’de, SSS profilaksisinin intratekal ve/veya sistemik tedavilerle sağlanabileceği, radyoterapinin tedaviye katkısı olmadığı gösterilmiştir. Nüks vakalarda KİT öncesi veya sonrası lokal olarak radyoterapi de tedavinin bir parçasını oluşturmaktadır. Onkolojik acil durum oluşturan vakalardan özellikle lenfoblastik lenfoma vakalarının radyoterapiye 48 içinde dramatik yanıtı mevcuttur. Radyoterapi veya sistemik steroidlerin acil vakalarda tanışal tetkiklerin 48 saat içinde yapılması halinde sonuçları etkilemeyeceği unutulmamalıdır [7].

2.1.3. Nöroblastom, Ganglionöroblastom, Ganglionörom

Çocukluk çağında ekstrakranial yerleşimli en sık solid tümördür. Süt çocukluğu döneminin en sık malinitesidir. Vakaların %1-2’si aileseldir ve ALK gen mutasyonları toplamda yaklaşık %10 sıklıkta görülürken ailesel vakalarda daha sık görülür [33]. Genetik sendromlarla birlikteliği sıktır. Nörofibromatozis tip 1, Turner Sendromu, Noonan Sendromu, Hirschsprung hastalığı, kardiyak malformasyonlar ve feokromasitoma ile sıklığında artış bildirilmiştir. Histopatolojik olarak 3 tipte incelenirler. Ganglionörom en olgunlaşmış stromaya sahip olup en selim seyreden tipidir. Nöroblastom en çok immatür hücre içeren ve aralarında en agresif seyredeniyken ganglionöroblastom ise bu spektrumda ortada yer alır.

Sıklıkla asemptomatik olan vakalar batında şişlik şikâyeti ile başvururlar. Vakaların %75’inde metastaz görülmektedir. Sempatik sinir sisteminin olduğu her yerde görülebilmektedir ve bulunduğu bölgeye göre semptom yelpazesi geniştir. Baş ve boyun bölgesinde Horner Sendromu, ekzoftalmus, Rakun gözler, opsoklonusa neden olabilir. Üst

torakal bölgede Horner sendromu veya solunumsal şikâyetler beklenirken alt torakal bölge tutulumu genelde asemptomatiktir. Batın primer tutulduğunda da özellikle yenidoğan döneminde masif karaciğer tutulumuna sekonder abdominal kompartman sendromu ve yetersiz ventilasyona neden olabilmektedir. Paraspinal tutulum paraparezi, parapleji veya sfinkter disfonksiyonuna neden olabilir. Nadiren katekolamin deşarjına sekonder hipertansiyon, çarpıntı, terleme atakları, “flushing” görülebilen, hipertansiyon genelde renal arterlerin basısına sekonder görülür. Paraneoplastik sendromlara neden olmasıyla da meşhurdur. Kerner-Morrison Sendromu vazoaktif intestinal peptit salgılamasına sekonder dirençli sulu ishal ile karakterizedir ve olumlu prognoza işaret eder. Opsoklonus miyoklonus ataksi sendromunun özelliği ise kitle rezeksiyonuna rağmen sebat edebileceğidir fakat bu sendrom da iyi prognozlu tiplerde görülür [34].

Tanıda ölçülebilen katekolaminlerden homovalinik asit ve vanil mandelik asit düzeyleri oldukça yol göstericidir fakat tercihen biyopsi hem histoloji değerlendirmesi hem de prognozu etkileyebilecek moleküler analizler için önemlidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya Magnetik rezonanslı görüntüleme (MRG) ile spinal, abdominal, mediastinal görüntüleme ve kemik tutulumu için I^{123} MIBG sintigrafi ile tarama önerilmektedir. Kemik iliği örnekleme de evreleme için şarttır [34].

Altı aydan daha küçük bebeklerde spontan regresyon görülebildiğinden kitle boyutunda %25'ten fazla artış olmadıkça cerrahi de yapmadan seri görüntülemelerle yakın takip etmeyi tercih eden protokoller mevcuttur [35]. Düşük veya orta risk hasta grubunda yetersiz rezeksiyonun prognoza etkisi yoktur bu yüzden tam rezeksiyon için operasyon sırasında risk alınmasından ziyade, preoperatif kemoterapi ile cerrahi önerilmektedir. Yüksek riskli hasta grubunda hayati organları riske atmayacak şekilde mümkünse tam rezeksiyon önem arz eder. Nöroblastom radyoterapiye duyarlıdır fakat geç dönem yan etkilerden dolayı sadece ileri evrede tercih edilmektedir. Nadiren ciddi solunum sıkıntısı veya karaciğer yetmezliği tablosuna giren, kemoterapinin uygun olmadığı veya dirençli olan vakalarda da radyoterapi kullanılmaktadır. Spinal korda bası yapan kitlelerde ise acil radyoterapi veya laminektomi yapılmak durumunda kalılabilmektedir [34].

Tablo-3: Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi (INSS) [36]

Evre 1	Tümör köken aldığı organa sınırlı, makroskopik tam rezeksiyon Mikroskopik tümör artığı olabilir veya olmayabilir, lenf nodu tutulumu yok
Evre 2a	Unilateral tümör, tam olmayan makroskopik rezeksiyon, lenf nodu tutulumu yok

Evre 2b	Unilateral tümör, tam veya tam olmayan makroskopik rezeksiyon, ipsilateral lenf nodu tutulumu var, kontralateral lenf nodu tutulumu yok
Evre 3	Orta hattı aşan tümör, lenf nodu tutulumu var veya yok Unilateral tümör ve kontralateral lenf nodu tutulumu Orta hat tümörü ve bilateral lenf nodu tutulumu
Evre 4	Yaygın hastalık, uzak metastazlar
Evre 4S	Hastanın yaşı <365 gün, evre 1 veya 2 gibi lokalize tümör ve sadece karaciğer, cilt ve/veya kemik iliği tutulumu (kemik iliğinde tutulum <%10)

Nöroblastom tanısı konduktan sonra risk evrelemesi yaş, genetik mutasyonlar, Shimada histoloji evrelemesine ve INSS'e (Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi) göre değerlendirilir. 18 ayın altında olmak, MYCN onkogeninde mutasyon, 1p veya 1q kromozomunda heterozigotluk kaybı, 17qda kromozom fazlalığı, diploid DNA (hiperploidi iyi prognoz ile ilişkili iken) kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Düşük risk grubu hastalarda (INSS evre 1-2 ve MYCN mutasyonu yok veya INSS evre 4S olumlu histoloji ve hiperploidi ile beraber) temel tedavi yaklaşımı cerrahidir. 6 aydan daha küçük hastalarda, kitlenin de küçük olduğu grupta yakın takip ile izlem yapılabilmektedir fakat büyük bir kitlenin cerrahiye elverişsiz anatomik yerleşimli olması veya kitlenin %50'sinden daha azının rezeke edilebilmesi halinde kemoterapi gerekebilmektedir. Genel olarak sağ kalma oldukça yüz güldürücüdür. [34]

Orta risk grubu hastalarda (INSS evre 3 ve MYCN mutasyonu yok, 12 aydan daha küçük evre 4 ve MYCN mutasyonu yok, INSS evre 4S olumsuz histoloji ve/veya diploidi ve MYCN mutasyonu yok, 12-18 aylar arası INSS evre 4 MYCN mutasyonu yok ve olumlu histoloji ve hiperploidi var) etoposid, siklofosfamid, sisplatin, vinkristin, ifosfamid ve doksorubisin içeren A8-A9 protokolleri kullanılır. Kemoterapi sonrası cerrahi bazı hastalarda uygun olabilir, radyoterapinin ise acil durumlar dışında endikasyonu yoktur. Yüksek risk grubu hastalarında ise (INSS evre 4 ve 18 aydan daha büyük veya yaştan bağımsız MYCN mutasyonu, 12-18 ay arası olumsuz histoloji ve/veya diploidi, INSS evre 2, 3 veya 4S ve MYCN mutasyonu) konvansiyonel kemoterapi protokolü ile yüksek doz kemoterapinin ardından otolog kök hücre nakli iki farklı yaklaşım olarak ortaya çıkmaktadır. Güncel veriler bu iki grubun sağ kalma oranlarında anlamlı fark olmadığını fakat yüksek doz kemoterapi alan grupta toksisitenin ve nakil ilişkili ölümlerin daha fazla olduğu gösterilmiştir [36]. Nüks tedavi bitiminden sonra en sık ilk iki yıl içinde ve en sık kemik ve kemik iliğinde görülür.

2.1.4. Wilms Tümörü

Wilms tümörü çocukluk çağı tümörlerinin yaklaşık %6'sını oluşturur, %85'i de 1-5 yaşlar arasında görülür. Wilms tümörünün konjenital anomalilerin eşlik ettiği WAGR, Denys-Drash, Beckwith-Wiedemann gibi sendromlarla sıklığı artabilmektedir. Hastalar en sık batında şişlik ile başvururlar, özellikle mikroskopik hematüri, hipertansiyon, polisitemi de görülebilir. Histolojik olarak embriyogenezin çeşitli aşamalarında çeşitli hücreler görülebilir, anaplazinin varlığı ise kötü prognoza işaret eder. 1p ve 16q kromozomlarında heterogizotluk kaybı ve 1q kromozomunda artış da kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Evrelemede uluslararası Çocuk Onkoloji Grubu (COG) veya Türk Pediatri Onkoloji Grubu'nun (TPOG) evrelendirmeleri mevcuttur [37].

Tablo-4: Wilms Tümörü COG ve TPOG Evrelemeleri [37, 38]

	COG	TPOG
Evre 1	Tam rezeksiyon yapılmış böbreğe sınırlı kitle	Tam rezeksiyon yapılmış böbreğe sınırlı kitle
Evre 2a	Kapsülü aşan veya renal damarlara invazyon yapan kitlenin tam rezeksiyonu	Kapsülü aşan, perirenal yumuşak doku veya renal sinüse veya damarlara invazyon yapan kitlenin tam rezeksiyonu ve ince iğne biyopsisi yapılan vakalar
Evre 2b	-	Böbrek hilusu veya bölgesel lenf nodu tutulumu yapan kitlenin tam rezeksiyonu ve tru-cut biyopsi yapılan vakalar
Evre 3	Tam rezeksiyon yapılamamış ve bölgesel lenf nodu tutulumu veya periton tutulumu veya cerrahi sınırda kitle kalmış olması veya kitlenin parçalanması, kitlenin parçalara bölünerek rezeke edilmesi	Tam rezeksiyon yapılamamış ve yaygın periton tutulumu, periaortik veya intraabdominal lenf nodu tutulumu, inferior vena kavada trombüs, preoperatif açık biyopsi yapılmış olması
Evre 4	Kan yoluyla veya uzak lenf nodlarına metastaz	Kan yoluyla uzak organ metastazı veya abdominopelvik bölge dışında lenf nodu tutulumu

Evre 5	Bilateral tutulum (her böbrek için ayrı evreleme)	Bilateral tutulum (her böbrek için ayrı evreleme)
--------	---	---

Tedavide ileri evrelerde preoperatif kemoterapi sonrası unilateral vakalarda nefrektomi önerilmektedir. Evreye göre içerik ve süresi değişmekle birlikte daktinomisin, vinkristin, doksorubisin, siklofosamid ve etoposid kullanılmaktadır. İleri evre veya anaplazi içeren erken evre vakalarda postoperatif dönemde radyoterapi de önerilmektedir [37].

2.1.5. Hepatoblastom

Hepatik tümörler tüm çocukluk çağı tümörlerinin yalnızca %1-2'sini ve hepatoblastom bunların %65'i kadarını oluşturur. Hepatoblastom vakalarının %80'i ilk 3 yaşta görülür ve en sık abdominal kitle ile başvururlar. Fetal alkol sendromu, hemihipertrofi ve özellikle Beckwith-Wiedemann Sendromu ile ilişkisi bildirilmektedir. Tanı ve tedavi takibinde alfa-fetoprotein (AFP) ve batın ultrasonografisi değerlidir [39]. Karaciğerin segment tutulumuna göre belirlenmiş olan PRETEXT evrelemesine göre evre 1 ve 2 ve fetal histolojideki vakalarda tam rezeksiyon sağlanan vakalarda cerrahi yeterlidir. 3.ve 4. evre vakalara ise kemoterapi sonrası cerrahi önerilmektedir. Doksorubisin, sisplatin ve karboplatin içeren SIOPEL kemoterapi protokolleri mevcuttur. Radyoterapi tam rezeksiyon sağlanamayan ve minimal rezidual hastalığı kalan vakalarda uygundur fakat tek başına tedavide yeterli olamaz [40].

2.1.6. Rabdomiyosarkom ve diğer Yumuşak Doku Tümörleri

Yumuşak doku tümörleri yaklaşık %7 sıklıkta görülür ve rabdomiyosarkom bu vakaların da %40'ını oluşturur. Rabdomiyosarkom (RMS) ekstrakranial 3. en sık solid tümördür ve vakaların yaklaşık %60'ı 10 yaşından küçük çocuklarda görülür. Non-rabdomiyosarkom sarkomlar (NRS) çok çeşitli yumuşak dokulardan köken alabilirler. Li-Fraumeni, Beckwith-Wiedemann, Costello Sendromlarında ve Nörofibromatozis tip 1 hastalarında sıklık artabilmektedir. Rabdomiyosarkom 10 yaşın altında daha çok baş boyun bölgesi ve genitoüriner sistemde görülürken ergenlik döneminde ekstremitelerde, gövdede ve paratestiküler bölgede görülür. NRS vakalarının ise yarısı ekstremitelerden köken alır. Başvuru şikâyetleri tümörün anatomik yerine göre değişkenlik gösterir fakat genelde ağrısız şişliktir. Baş-boyun bölgesini tutan RMS'ler genelde kafa tabanı kemiği ve kranial sinirlere invazyon sonucu baş ağrısı veya sinir paralizileriyle başvurabilir. Özellikle NRS vakaları tanı anında %15 metastaz yapmış olduğundan tedaviye başlamadan önce metastaz taraması önerilmektedir [41].

Rabdomiyosarkom risk evrelemesi tümörün anatomik yerine (orbita, baş-boyun, mesane ve prostat dışı genitoüriner sistem tutulumu olumlu prognoz ile ilişkili), tümörün boyutu ve yayılımına, lenf nodu tutulumu ve metastaz varlığına göre belirlenir. NRS'lerin risk evrelemesi de histolojik derecelendirme, tümör boyutu, derinliği, lenf nodu tutulumu ve metastaz varlığına göre belirlenir. Tedavide tümörün anatomik yeri cerrahi açısından oldukça önemlidir ve her risk grubuna VAC (vinkristin, daktinomisin ve siklofosfamid) içeren bir kemoterapi protokolü uygulanır. Embriyonel histolojik tipteki düşük risk grubu dışındaki tüm RMS vakaları radyoterapi de alır. NRS'de kitlenin yeri ve büyüklüğüne göre cerrahi ile zamanlama belirlenir ve özellikle sinoviyal sarkom ve ekstremiteden köken alan vakalar ifosfamid ve doksorubisin veya etoposid içeren kemoterapiden fayda görürler. RMS'de 5 yıllık sağ kalma oranı %70 civarı, NRS'de ise düşük risk grubunda %89, ortada %56, yüksekte ise %15 olarak bildirilmektedir [41].

2.1.7. Osteosarkom

Osteosarkom vakalarının yarısı 20 yaşın altındaki bireylerde görülmektedir. Kızlarda 12 yaş, erkeklerde ise 16 yaşta görülme sıklığı zirve yapar ve en sık distal femur, proksimal humerus ve tibianın metafizlerinde görülür, bu da kemik dokunun ergenlik döneminde ani büyüme göstermesi ve en çok büyümenin metafiz bölgesinde olması ile açıklanmaktadır. Hastalar ortalama 3 ay sürmüş olan en sık ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığı ile başvururlar ve %20'si tanı anında metastatik hastalığa sahiptir. Metastaz varlığı, cerrahi ile tam rezeksiyon sağlanamayan tümör, kemoterapiye <%90 yanıt, aksiyel iskelet ve proksimal ekstremitte tutulumu ve tümörün büyüklüğü kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [42].

Lokalize osteosarkom vakalarının özellikle cerrahi sonrası metastaz riskini azalttığı kanıtlanmış olan yüksek doz metotreksat, doksorubisin ve sisplatin içeren ajana kemoterapi almaları önerilmektedir. Metastatik osteosarkom vakalarının kötü prognozu nedeniyle ayrıca ifosfamid ve etoposid de tedaviye dâhil edilir. Cerrahinin yapılamayacağı vakalarda radyoterapi denenebilir fakat baş boyun bölgesi dışında etkinliği tartışmalıdır [42].

2.1.8. Germ Hücreli Tümörler

Embriyonel dönemde sperm ve yumurtayı oluşturacak olan hücrelerden köken alırlar. 2,5 milyonda 1 sıklıkta görülür ve en sık over ve testislerden köken alır. Overlerde disgerminom, testislerde seminom olarak adlandırılan germinomlar henüz farklılaşmamış hücrelerden oluşurlar. Teratomlar her üç germ tabakasını içerirler, matür ve histolojik olarak nöroepitel miktarına göre evrelenen immatür teratomlar olarak ikiye ayrılırlar ve temel tedavi

cerrahi rezeksiyondur [43]. Embriyonel karsinom kızlarda genelde erken puberte ile bulgu verir, beta-hCG düzeyleri yüksektir, erkeklerde ise daha ön planda AFP yüksekliği yapar ve kemoterapiye ek olarak evreye göre radyoterapi gerektirebilir. Endodermal sinus tümörü (yolk sak tümörü) belirgin AFP yüksekliği yapar. Kızlarda sık nüks görülebildiğinden düşük risk grubu da olsa mutlaka kemoterapi ile tedavi edilir, erkeklerde ise testisin en sık germ hücreli tümörü olup kemoterapi yüksek risk veya nüks etmiş vakalarda tercih edilir. Bleomisin, etoposid ve sisplatin (BEP) içeren kemoterapi kürleri kullanılır. 2 ayın üstündeki vakalarda malin olma riski daha yüksek olduğundan prognoz biraz daha kötüdür. Kitlenin rezeke edilebilme derecesi ve histolojik evrelemesi de diğer prognostik faktörlerdir [44]. Tedavi yanıtı iyi olduğundan uzun dönem yan etkiler açısından hastaların özellikle ototoksisite, nefrotoksisite, pulmoner fibrozis ve ikincil maliniteler açısından taranmaları önemlidir [45].

2.1.9. Langerhans Hücreli Histiositoz

Histiositoz sendromları fagositoz sistemine ait hücrelerin proliferasyonu anlamına gelir. Langerhans hücreli histiositoz yıllık milyonda 2-10 vaka sıklığında görülür. Proliferasyon evresinde litik lezyonlar yaratan hastalığın kesin tanısı immünohistokimyasal olarak CD1a, CD207 pozitifliği veya elektron mikroskopisinde Birbeck granüllerinin gösterilmesiyle konur. Vakaların yarısına BRAF V600 mutasyonu da eşlik etmektedir. Vakaların %60-80'i daha büyük yaş çocuklarda görülen eozinofilik granülom tipindedir. Hand-Schuller-Christian Sendromu belirgin organ yetmezliğinin görülmediği litik lezyon, ekzoftalmus ve diabetes insipid triadıyla anılır ve genelde 2-5 yaşlarında görülür. Abt-Letterer-Siwe hastalığı ise vakaların %10'unu oluşturur ve en şiddetli formudur. Genelde 2 yaşın altında egzematöz lezyonlar, kulak akıntıları, hepatosplenomegali ve kemik iliği tutulumu görülebilir. Cilt tutulumu en sık seboreik dermatit benzeri egzematöz lezyonlar şeklinde görülür. Kemikteki litik lezyonların yarısı kafatasında görülmekle beraber herhangi bir kemikte de tutulum yapabilir. Santral sinir sistemi tutulan vakaların multisistemik olma ihtimalinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Hipofiz tutulumuna bağlı görülen diabetes insipid en tipik özelliklerinden biridir, poliüri ve polidipsi sorgulamak ve idrar dansitesi değerlendirmek şüphelenilen vakalarda veya tanı almış vakaların takibinde önemlidir [46].

Tedavide temel olarak prednizon ve vinblastin 12 aya tamamlanarak kullanılmakta, seçilmiş vakalarda tedaviye metotreksat eklenebilmektedir. Multisistemik tutulumdaki etkilenmiş organ sayısı prognozu olumsuz etkilemekle birlikte, organ yetersizliğine neden olmuşsa mortalite %4'ten %66'ya yükselmektedir [46].

2.2. KEMOTERAPİDE KULLANILAN İLAÇLAR

2.2.1. Alkilleyici Ajanlar

Alkilleyici kemoterapötikler DNA transkripsiyonunu, hidrojen atomlarını alkil grupları ile değiştirerek engeller ve hızlı proliferasyona uğrayan hücrelerde apoptoza neden olur. Tüm alt tiplerinde alopesi, gastrointestinal yan etkiler, karaciğer enzim yüksekliği, kemik iliği baskılanması ve ikincil maliniteler görülebilmektedir. Özellikle lenfomada sık kullanılan ajanlardan biri olan siklofosfamidin ayrıca hemorajik sistit ve kardiyotoksisite yan etkileri ön plana çıkar. Siklofosfamide benzer yapısı olan ifosfamid ise lenfomanın yanısıra solid tümörlerde tercih edilmektedir. Hodgkin lenfomada sık kullanılan dakarbazin hipotansiyon ve periferik nöropati yapabilmektedir. Hodgkin lenfomada tercih edilen prokarbazin ise oral olarak kullanılır ve yan etki profili dakarbazin ile benzerdir. Alkilleyici ajanlar başlığı altında platin grubunda yer alan karboplatin over ve baş-boyun bölgesine ait solid tümörlerin tedavisinde kullanılır, teratojenitesi yüksektir [47]. Sisplatinin karboplatine ek olarak ototoksisite, nefrotoksisite ve sekonder lösemi sıklığında artışa neden olduğu da bilinmektedir. En belirgin olan kardiyotoksisite yan etkisi için deksrazoksan kullanımının pratikte yeri artmaktadır [48].

2.2.2. Sitotoksik Antibiyotikler

Bu kemoterapötik grubuna ait ilaçlardan daktinomisin *Streptomyces* bakteri grubundan üretilmiştir ve transkripsiyonu engelleyerek hücre proliferasyonunu duraklatır. Özellikle Wilms tümörü ve rabdomiyosarkomlar gibi solid tümörlerde tercih edilir. Kemik iliği baskılanması, mukozal inflamasyon ve döküntü yapabilir. Antrasiklin antibiyotikler arasında yer alan doksorubisin DNA heliksinin açılmasına neden olarak hücre proliferasyonunu engeller. Hodgkin lenfoma ve nöroblastom, Wilms tümörü gibi birçok solid tümör tedavisinde kullanılır. Ciddi nötropeni ve sepsis yanısıra yüksek dozlarda kardiyotoksisite ve ikincil malinite korkulan yan etkilerdendir [47]. Çocukluk çağında malinite öyküsü olan hastaların konjestif kalp yetmezliği gelişme riski sağlıklı popülasyona göre %5-15 kat artmıştır, bu nedenle doz düzenlemesi ve takip özellikle antrasiklin kullanılan grupta çok önemlidir. [49]. *Streptomyces* bakterilerinden üretilen bir diğer glikopeptit antibiyotik olan bleomisin oksidatif hasar yaratarak etki göstermektedir. Hodgkin dâhil lenfomalarda, germ hücreli tümörlerde ve baş-boyun tümörlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Akciğer dokusuna geçişi çok iyi olduğundan korkulan yan etkileri arasında pulmoner fibrozis ve ayrıca malin hipertermi yer alır [47].

2.2.3. Antimetabolitler

Metotreksat folat metabolizmasını bozarak pürin ve pirimidin sentezini engeller. Lenfomalar ve birkaç tip solid tümör tedavisinde yeri vardır. Mukozal hasar, kemik iliği baskılanması, ciddi karaciğer ve akciğer hasarı, tümör lizis sendromuna neden olabiliyor. Sitozin analogu olan sitarabin (sitozin arabinozid) miyalji, konjuktivit ve döküntü yapabilmektedir. Topoizomeraz II enzimini inhibe ederek etki gösteren etoposid lenfoma ve birçok solid tümör tedavisinde kullanılmaktadır. En korkulan yan etkileri ciddi kemik iliği baskılanmasına sekonder sepsis ve anafilaksidir [47].

2.2.4. Vinka Alkaloidleri

Mitoz ve hücre proliferasyonunda önemli rolü olan mikrotübüllerin yapısını tubulinlere bağlanarak bozarlar. Lenfomalar yanı sıra nöroblastom, Wilms tümörü ve çeşitli sarkom tedavilerinde kullanılmaktadırlar. Vinkristin, vinblastin ve vinorelbin ilaçlarının farklı olan yan etkileri periferik nöropati, idrar retansiyonu, disfaji ve kabızlıktır [47].

2.2.5. Monoklonal Antikorlar

Monoklonal antikorlar gelişen bilimsel teknoloji ile giderek gelişen bir gruba oluşturmaktadır. Bizim hasta grubumuzda kullanılan rituksimabdan bahsedecek olursak CD20'ye karşı oluşturulmuş monoklonal bir antikordur. Özellikle NHL'de özel durumlarda tercih edilebilmektedir. Transfüzyon reaksiyonları, lökopeni, tüberküloz reaktivasyonu gibi yan etkileri görülebilir [47].

2.3. KANSER VE TEDAVİSİNİN UZUN DÖNEM KOMPLİKASYONLARI VE TAKİBİ

Çocukluk çağında kanser öyküsü olan yaklaşık her 3 erişkinden 2'si geç dönem komplikasyonlarla başa çıkmak durumunda kalmaktadır [50]. Bu nedenle bu hasta grubuna yönelik takiplerin belirlenmesi için çeşitli rehberler oluşturulmuştur [1, 51].

2.3.1. Görme ve İşitme Sistemleri

Kortikosteroid kullanımına bağlı gelişebilecek kataraktlar için yıllık fundoskopik muayene önerilmektedir. Özellikle platin bazlı kemoterapiler ve bölgeye yönelik radyoterapi alan hastalarda 5 yılda bir tekrarlamak üzere işitme testi önerilmektedir [30].

2.3.2. Nörolojik Sistem

Kraniospinal radyoterapi, intratekal metotreksat ve özellikle yüksek doz metotreksat ve sitarabin tedavileri sonrası uzun dönemde bilişsel fonksiyonlarda zayıflama görülebildiğinden yıllık değerlendirme yapılmalıdır [53].

2.3.3. Kardiyolojik Sistem

Antrasiklin grubu kemoterapilerin yüksek doz kullanımına bağlı kardiyomiyopati uzun dönemde görülebileceğinden düzenli aralıklarla ekokardiyografik değerlendirme önerilmekte. Ayrıca aterosklerotik kalp hastalığı için düzenli aralıklarla açlık glikoz ve lipit profilini değerlendirme önerilmektedir [53].

2.3.4. Solunum Sistem

Bleomisin, busulfan, ikarmustin ve bölgeye yönelik radyoterapiye bağlı gelişebilecek pulmoner fibrozis, interstisyel pnömoni için solunum fonksiyon testi ve akciğer grafisi hastanın şikâyetlerine göre düzenli aralıklarla tekrarlanabilir [53].

2.3.5. Gastrointestinal Sistem

Metotreksat ve batına uygulanan radyoterapi sonrası karaciğer hasarı ve siroz gelişebilmekte, yıllık fizik muayene ve karaciğer enzimlerini değerlendirme önerilmektedir.

2.3.6. Endokrinolojik Sistem

Tiroit bölgesine yönelik radyoterapi sonucu hipotiroidi, kranial radyoterapi sonucu ise hipertiroidi ve hipotalamik aksı etkileyerek büyüme hormonu eksikliği, santral adrenal yetersizlik gelişebilir. Yıllık tiroit fonksiyon testleri, büyüme eğrisinin değerlendirilmesi ve hiperprolaktinemi açısından galaktore ve amenore sorgulamak önerilmektedir [53]. Hodgkin lenfoma vakalarında özellikle kız cinsiyet ve daha büyük tanı yaşının hipotiroidi riskini arttırdığı belirtiliyor [54].

2.3.7. Genitoüriner Sistem

Sisplatin, ifosfamid ve metotreksat tedavisi almış olan hastaların uzun dönemde kan basıncı takibi ve böbreklere yönelik radyoterapi almış olan hastaların işeme disfonksiyonu açısından yıllık anamnez ile sorgulanması önerilmektedir.

Alkilleyici ajanlar, özellikle prokarbazine bağlı olası hipogonadizm açısından yıllık muayene sırasında puberte gelişmesi de değerlendirilmelidir. Genital bölgeye uygulanan radyoterapi sonrası infertilite ve kadınlarda prematür ovaryan yetmezlik gelişebileceği de unutulmamalıdır [55, 56]. Sadece alkilleyici kemoterapötiklerle tedavi olmuş olan HL

vakalarının tanı yaşından bağımsız olarak %70'inde oligo/azospermi bildirilmektedir. Ekstrakranial solid tümör hastalarında kitle rezeksiyonu, kemoterapötikler veya radyoterapi nedeniyle en sık endokrinolojik uzun dönem komplikasyonu primer gonadal yetmezliktir ve yaklaşık %10'unda görülmektedir [52].

2.3.8. Kas ve İskelet Sistemi

Özellikle solid tümör vakalarında radyoterapi gerekliliği ile birlikte skolyoz, avasküler nekroz ve osteoporoz gibi çeşitli uzun dönem komplikasyonlar görülebilir. Özellikle Wilms tümörü veya rabdomiyosarkomda olmak üzere çoğu solid tümörde batına verilen radyasyonun vertebrayı etkileyebileceği akılda tutulmalıdır. Özellikle erken yaşta tanı almış olan, kortikosteroid, metotreksat, kraniospinal veya ekstremitelere radyoterapi uygulanmış olan ve uzun dönem hareketi kısıtlanmış olan hastaların kemik sağlığının etkilenebileceği bilinmektedir [55]. Tedavi başlangıcında ve bazı yayınlarda tedavi bitiminden 2 yıl sonra olmak üzere DXA önerilmekte, [57, 58] aralıklı D vitamini düzeyi takibi, yıllık fizik muayene ve anamnez ile de takip önerilmektedir. Çocuk Onkoloji Grubu (COG) tedavi bitiminde uzun dönem takibin başında ve daha sonra klinik gereklilik halinde DXA ile bir ölçüm önermektedir. Düşük kemik yoğunluğu saptanan hastalara fiziksel aktivite, uygun diyet ve D vitamini düzeyini yeterli tutacak şekilde aralıklı takip ederek gerekli takviyeyi yapmak önerilmektedir [54]. Kemik döngüsünü gösteren serum prokollajen tip 1 N propeptit ve serum C-terminal telopeptit gibi moleküllerin yaş ve ergenlik durumuna göre değişkenlik göstermesi ve güvenilir bir normal aralığın henüz oluşmamış olması nedeniyle tarama aracı olarak kullanılmaları önerilmemektedir [57]. Tedaviler nedeniyle gelişebilecek hipogonadizm, büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidi gelişmesi de düşük kemik yoğunluğuna ve kemik kırığı riskine zemin hazırlamaktadır [52, 54, 56, 59].

Kanser tedavileri sürerken hastaların D vitamini eksikliği sıklığının arttığı tartışmada detaylıca anlatılacağı üzere birkaç farklı çalışmada bildirilmektedir. D vitamini eksikliğinin ise düşük KMY ve kemik kırığı riskinde artışa neden olduğu bilinmektedir [60, 61]. Daha çok akut lenfoblastik lösemi ve kemik tümörlerinde bildirilmekle beraber, çocukluk çağı kanserlerinin kırık riskinde artışa neden olduğu bildirilmektedir [7, 14, 57].

2.3.9. İkincil Malinite

Alkilleyici ajanlar, antrasiklinler ve etoposid tedavisinden sonraki 10 yıl boyunca akut miyeloid lösemi ve miyelodisplazi açısından yıllık hemogram görülmesi gerekmektedir [52].

Radyoterapi sonrası ikincil malinite gelişme riski yaklaşık %5,4 olarak bildirilmiştir.

Uygulanan bölgede gelişmesi şart olmamakla birlikte uygulanan bölgelerde gelişebilecek sarkomlara karşı fizik muayene dikkatlice yapılmalıdır [62]. Tiroide uygulanan radyoterapi sonrası HL vakalarında tiroit kanseri sıklığı normal popülasyona göre 18 kat artmış olarak bildirilmektedir. Yıllık fizik muayene, memeye radyoterapi sonrası meme kanseri için ise fizik muayene ve radyoterapi sonrası 8. yıldan itibaren veya hasta 25 yaşına geldikten sonra mamografi önerilmektedir. Batına uygulanan radyoterapi sonrası kolorektal kanser taraması ise radyoterapi sonrası 10. yıl veya hasta 35 yaşına geldikten sonra 5 yılda 1 kolonoskopi ile yapılabilmektedir [52].

2.4. KEMİK SAĞLIĞI

2.4.1. Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum, Alkalen Fosfataz ve Parathormon

Vücuttaki toplam kalsiyumun %99'u kemik dokuda bulunur ve temel olarak parathormon ve 1,25(OH)D vitamini ile bağırsaktan kalsiyum Emilimi artarken böbrekten atılımı azalır. Fosfor erişkin bir vücutta ortalama 700 gram civarında bulunur ve %80'i kemik dokudadır. Özellikle hızlı büyüme dönemlerinde kan düzeyleri daha yüksektir. Bağırsaktan Emilimi temel olarak 1,25(OH)D vitamini tarafından arttırılır. Böbrekten atılımı ise FGF23 tarafından sağlanır. Magnezyum ise, parathormonun salınımında önemli rol oynadığı için kemik metabolizmasında yeri vardır [63].

Alkalen fosfataz (ALP) temel olarak intestinal, plasental ve spesifik olmayan olarak üç tipte bulunabilir. Spesifik olmayan ALP'nin büyük kısmı karaciğer ve kemikte bulunur. Kemikte temel görevi kemik mineralizasyonunu engelleyen pirofosfatı defosforile etmektir. Kan düzeyi çeşitli hastalıklarda yükselebilmekle birlikte büyüme dönemlerinde düzeyi daha yüksek olduğundan yaşa göre normal aralığı değişkenlik gösterir [64].

Parathormon, paratiroid bezden salınır ve kan düzeyi farklılıklar gösterse de kabaca normal aralığı tüm çocukluk çağında benzerdir. Hipokalsemi ve hipomagnezemi ile düzeyi kalsiyumu arttırmak üzere artar. Ciddi hipomagnezemide ise, salınımında magnezyum da rol aldığından hipoparatiroidi ve dolayısıyla dirençli hipokalsemi görülebilir. Parathormon düzeyleri normal aralıktayken osteoblastik aktiviteyi destekler. Hipokalsemi durumunda ise, osteoblastik aktiviteye ek olarak kan kalsiyum düzeyini arttırmak için osteoklastlar aracılığıyla kemik rezorpsiyonunu ve dolayısıyla kemik döngüsünü arttırır. Renal tübüllerden kalsiyum ve magnezyum Emilimini ve fosfor atılımını tetikler. 25(OH)D vitamininin, 1alfa- hidroksilaz enzimini indükleyerek aktif olan 1,25(OH)D vitamini formuna dönüştürülmesinde rol oynar

[63]. Öyle ki, optimal D vitamini aralığının parathormonun düşerek plato yaptığı noktaya göre belirlenmesi gerektiğini savunan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır [60, 65, 66].

Parathormon düzeylerinin artmışken D vitamini düzeylerinin düşük olması beklenen bir durumdur fakat 25(OH)D düzeyleri 20 ng/mL'nin üzerindeyken dahi yüksek olduğu durumların nedeni tam olarak açıklanamamaktadır [65].

2.4.2. D Vitamini

Vücuttaki toplam D vitaminin %80-90'ı ciltten güneşin ultraviyole ışınları aracılığıyla 7-dehidrokolesterolden previtamin D3'e dönüşmesiyle sentezlenirken kalanı besinlerden elde edilir. Ciltte sentezlendikten sonra karaciğere gelir ve bu arada hidroksilasyona uğrayarak kan düzeyine bakılan 25(OH)D vitamin formunu alır, maksimum güneş maruziyetinden sonraki 6. Haftada tepe değerine ulaşır. 25(OH)D daha sonra renal tübüllerde 25(OH)D vitamini 1alfa-hidroksilaz enzimi aracılığıyla aktif olan 1,25(OH)D vitamini formuna gelir [54]. 25(OH)D vitamini kanda aktif olan formundan 1000 kat daha fazladır. 1alfa-hidroksilaz enzimi hipokalseminin arttırdığı parathormon düzeyiyle, fosfor düzeyleriyle indüklenir ve FGF23 tarafından baskılanır. Kemik metabolizması yanısıra insülin sentezini artırır, renin sentezini azaltır, miyokardiyal fonksiyonları iyileştirir ve immunmodülatör etkisi vardır [67].

Vücuttaki düzeyi, çoğunluğu ciltte güneş ışınlarıyla karşılaşma sonucu sentezlendiğinden özellikle cilt pigmentasyonu, yaşanılan bölgenin enlemi, yüksekliği, mevsim, gün içinde güneşle karşılaşılacak saatler, giyilen kıyafetler ve güneş gören vücut bölgeleri ve güneş korumalı krem kullanımından etkilenir. Diyetle elde edilen miktarın, özellikle besinlerin takviye edilmediği ülkelerde, göz ardı edilebileceği belirtilmektedir [60, 68].

Vücuttaki D vitamini düzeyini belirlemek için hangi formunun kullanılması gerektiğiyle ilgili de fikir birliği olduğu söylenebilir. 1,25(OH)D aktif formu olsa da, eksiklik durumunda parathormonun 25(OH)D'yi aktif olan forma dönüştürmesi nedeniyle bu formun seviyeleri ciddi eksiklik durumunda bile normal görülebilir [61]. Yaş arttıkça D vitamin düzeyi ortalamalarının düştüğünü dolaylı olarak gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır [69-71].

D vitaminin hedef aralığıyla ilgili yapılmış birçok çalışma vardır. Her vücudun optimal fonksiyonlarını yerine getirmesi için gereken düzeyin farklı olabileceği belirtilse de [61], çalışmaların büyük bir kısmı 20 ng/mL'nin üzerini optimal kabul etmektedir [60, 65, 69, 72]. Bir grup ise 25(OH)D hedefinin en az 30 ng/mL olması gerektiğini savunmaktadır [66, 73]. Ciddi eksiklik çoğunlukla 10 ng/mL'nin altındaki düzeyler olarak kabul edilmektedir [68].

2.4.3. Kemik Mineral Yoğunluğu

Kemik yoğunluğu çocukluk döneminde artar, ergenlik döneminde ivme kazanır ve 20li yaşların başında da tepe noktasına ulaşır. Kemik dokusu yaş, cinsiyet, genetik ve yaşam tarzı ile ilişkilidir [74]. Özellikle erken yaşta başlanan fiziksel aktivitenin kemik dokusunu kalsiyum alımından çok daha fazla etkilediği gösterilmiştir [75, 76].

Kemik yoğunluğunun değerlendirilmesi için düz grafler yetersizdir çünkü yoğunluk ancak %30 kayba uğradığı zaman grafiye yansımaktadır. Kantitatif bilgisayarlı tomografi tekniği hacimsel kemik mineral yoğunluk (KMY) ölçümü için uygundur fakat radyasyon miktarı yüksek olduğundan çocuk yaş grubunda kullanımı daha sınırlıdır. Düşük doz radyasyon ile ölçüm yapan Dual enerji X-ray absorpsiyometri (DXA) tekniği tercih edilmektedir [57, 77].

DXA ölçümlerinin doğru değerlendirilmesi çok önemlidir. Erişkinlerde kullanılan T-skoru yerine çocuklarda yaşlılara göre ortalaması alınmış olan Z-skoru ile değerlendirme yapılır. Kısa boylu çocukların boyuna göre BMD değeri ile alansal düzeltme yapılabilir fakat her çocuğun büyümekte olan kemiklerinin hacmine göre BMC değerleriyle düzeltme daha doğru kabul edilmektedir [78, 79]. Osteoporoz çocuklarda Z-skorunun -2'den düşük ve hafif travma ile iki uzun kemik kırığı hikayesi olması veya travma olmadan vertebral kompresyon fraktürlerinin gelişmiş olmasıdır. Değerin -1 ve -2 arasında olması ile ılımlı düşüklük olarak betimlenmektedir [54, 80]. Unutulmamalıdır ki şu ana kadar düşük KMY değerleriyle kemik kırığı riski arasında doğrudan bir bağlantı olduğuna dair fikir birliğine varılamamıştır [81].

İkincil osteoporozda temel yaklaşım profilaktik önlemlerle oluşmasını engellemek veya riskli kronik hastalığı olan çocuklarda erken tanınmasıdır. Hipogonadizm, gecikmiş ergenlik, düşük tartılı olmak, kronik inflammatuar hastalıklar, kortikosteroid kullanımı, immobilitate düşük kemik yoğunluğuna zemin hazırlayan durumlardır. Tedavide tetikleyici neden ortadan kaldırılamıyorsa bifosfonat gibi tedaviler kullanılabilir [54].

2.4.4. D vitamini, Kemik Mineral Yoğunluğu ve Kemik Kırığı Riski

Öncelikle belirtmelidir ki D vitamini ve KMY değerlerinin, ve bu iki değişkenin kemik kırıklarıyla ilişkisi halen tartışmalıdır ve profilaktik önlemler konusunda net bir konsensüs oluşturulamamıştır.

D vitamini düzeylerinin düşüklüğü hiperparatiroidi sonucu osteoklast aktivasyonu ile kemik hacminde kayba neden olabileceği teorik düzeyde bilinmektedir. D vitamini takviyelerinin osteoporotik kırık riskini azalttığı da düşünülmektedir [82]. Düşük D vitamini düzeylerinin düşük KMY ve kemik kırıkları ile ilişkisi bildirilmiştir [60, 61]. Düşük KMY

değerlerinin ise tek başına kırık riskinde artışa neden olmadığı ve VKİ, fizik aktivite, hormonal durum, kronik hastalıklar, düzenli kullanılan ilaçlar gibi faktörlerle beraber değerlendirilmesi gerektiğini savunulmaktadır [83, 84].

Sağlıklı çocuklar üzerinde yapılmış altı çalışmanın dâhil edildiği meta-analiz derlemesinde, D vitamini düşük olan sağlıklı bireylere takviye vermenin KMY değerlerini arttırdığı ve erişkin dönemde kırıklarını azalttığı gösterilmiştir [85]. 2014'te yayınlanan 23 çalışmanın dahil edildiği erişkinlerle yapılmış başka bir meta-analizde ise D vitamini ve kalsiyum replasmanının beraber KMY değerinde artma ve kırık riskinde azalmaya neden olduğu fakat D vitaminin tek başına katkısı olmadığı gösterilmiştir [86].

2.5. KANSER HASTALARINDA OLUMSUZ ETKİLENEN KEMİK SAĞLIĞININ ETİYOLOJİSİ

Çocukluk çağı kanser hastalarının ergenlik döneminde kemik büyümelerinin kısıtlanmasına neden olan birçok neden vardır. Henüz tedavi başlamadan önce kanser tanısı almış çocukların KMY değerlerinin incelendiği bir çalışmada, vakaların yarısının düşük Z-skoruna sahip olduğu ve hastalığın kendisinin etkisi gösterilmiştir [87]. Kanser tedavisi görmüş olan çocukların azalmış kemik yapımı ve artmış kemik yıkımı sonucu kemik döngülerindeki aksamaların da ilerleyen dönemlerde kemik sağlığını etkilediği düşünülmektedir [57]. Değiştirilebilir faktörler arasında yetersiz güneş maruziyeti, fiziksel aktivite, yeterli ve dengeli beslenme, yetersiz kalsiyum ve D vitamini desteği yer alır. Değiştirilemeyecek faktörler arasında ise cinsiyet, tanı yaşı, malinitenin kendisi, özellikle alkilleyici ajanlar, metotreksat, kortikosteroid ve daha çok kranial ve batin bölgesine radyoterapi kullanımı yer alır [16, 54].

2.5.1. Kemoterapi, Radyoterapi ve düşük KMY ilişkisi

2.5.1a. Kortikosteroid kullanımı

Kortikosteroidlerin doz bağımlı bir şekilde kemik yoğunluğunu olumsuz etkilediği iyi bilinen bir gerçektir [5]. Dolaylı olarak pubertede gecikmeye neden olması ve D vitamini düzeylerini düşürmesi bu etkisine katkıda bulunmaktadır [88]. Deksametazonun eşdeğer potentteki dozunda, prednizolondan daha yıkıcı etkileri olduğu savunulmaktadır [4].

2.5.1b. Metotreksat kullanımı

Metotreksat kemoterapötik tedavilerin arasında kemik yan etkileri en belirgin olan seçenektir. Öyle ki, kemiklerde ağrı, osteoporoz ve kemik kırık riskinde artış ile kendini

gösteren metotreksat osteopatisi olarak isimlendirilen bir kavram mevcuttur. Özellikle yüksek doz metotreksat tedavisinin osteoblast farklılaşmasını inhibe ettiği düşünülmektedir [5, 58].

Çoğu çalışmanın aksine 475 vakalılık bir çalışmada metotreksatın tek başına düşük KMY değerlerine yol açmadığı gösterilmiş. KMY değerinde düşmeye neden olduğu fakat diğer etkenler kadar <-2 'nin altına düşürmediği öne sürülmüş [18].

2.5.1c. Radyoterapi yan etkileri

Radyoterapinin yan etkileri uygulanan bölge, kümülatif doz ve hastanın tedavi aldığı dönemdeki yaşı gibi çeşitli faktörlere göre değişkenlik gösterir. Yapılan birçok çalışmada radyoterapinin tek başına düşük KMY değerlerine yol açtığı gösterilmiştir [11, 18].

Özellikle kranial, orbital, nazofaringeal bölgeye uygulanan radyoterapi hipotalamik-hipofiz aksını etkileyerek büyüme hormonu eksikliği ve hipogonadizme neden olabilmektedir. Büyüme hormonu eksikliği kemik döngüsünün azalmasına yol açarak çocuklarda büyüme geriliğine ve maksimum kemik kitlesinde azalmaya neden olarak erişkin dönemde kemik kırıklarına neden olabilmektedir [6, 57].

Boyun bölgesine uygulanan özellikle 40 Gy üzerindeki dozların hipertiroidiye neden olarak kemik yıkımını arttırabileceği düşünülmektedir. Batın veya spinal bölgeye uygulanan radyoterapi, alkilleyici ajanlarla beraber uygulandığında periferik hipogonadizme neden olabilmektedir [57].

2.5.1d. Diğer kemoterapötikler

Doksorubisinin kemik yoğunluğunu düşürdüğüne dair yapılan çalışmalar mevcut [5]. İfösfamid, bleomisin ve sisplatinin uzun vadede osteoporoza zemin hazırlayabileceği de gösterilmiştir [89].

2.5.2. Gonadal disfonksiyon ve büyüme hormonu eksikliği

Kemiklerin optimal gelişimi için gonadların fonksiyonu ve cinsel hormonlar kritik rol oynamaktadır. Birçok çalışmanın yanısıra, Aisenberg'in genç erişkinlerde yaptığı 40 vakalılık çalışmasında %40'ında gonadal disfonksiyon saptanmış olan hastaların KMY değerlerinin istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir [90]. Eşlik eden büyüme hormonu eksikliğinin de özellikle doğru tedavi edilmediği takdirde osteopeni için büyük risk oluşturduğu bildirilmiştir [91].

2.5.3. Fiziksel aktivite ve güneş maruziyetinin kısıtlanması

Fiziksel aktivitenin kemik sağlığında belki de en önemli nokta olduğu yukarıda belirtilmişti. Kanser hastalarının tedavi gördükleri süre boyunca hastane yatışlarında hareketsiz kalmalarının yanısıra yaşlılarına göre genel olarak daha az hareketli olduğu ve düşük KMY için risk olduğu da gösterilmiştir [92, 93]. Kemoterapi aldıkları süre ve sonrasında da enfeksiyondan korunmak adına dışarıya çıkmadıkları ve ayrıca fotosensitivite riski nedeniyle direkt güneş maruziyetinden kaçındıkları da bilinmektedir [12].

2.5.4. Beslenme yetersizlikleri, düşük tartılı olma

Kanser tedavisi tamamlanmış olan hastaların %30'undan da az bir kısmı, yaşlarına göre tüketmeleri gereken miktardan daha az besin tüketmektedir [18, 93]. Malnutrisyon da osteoporoz için risk faktörlerinden biridir [94].

2.5.5. Kemik iliği nakli

Kemik iliği nakline ihtiyaç duyan hasta grubunun, nakil kararı alınana kadar çoklu kemoterapötik ilaç kullandığı bilinmektedir. Bu hasta grubunda nakil sürecinin ayrıca bir yan etki oluşturup oluşturmadığı henüz netleşmemiştir [57]. İlk tedavilerinde özellikle kranial radyoterapi, alkilleyici ajanlar, kortikosteroid ve antimetabolit ajanların kullanımıyla düşük KMY değerlerinin ilişkilendirildiği bildirilmektedir [56, 95].

Başka bir çalışmada, kemik iliği nakli tek değişkenli analizde düşük KMY'ye yol açıyor gibi görünse de çok değişkenli analizlerde bu bulgunun tam tersine koruyucu etkiye dönüştüğü görülmüş. Bu ise KİT'in kendisinin direkt bir etkisi olmadığı, KİT ile beraber uygulanan radyoterapi ve kortikosteroid kullanımlarının bu etkiye yol açtığı düşünülmüştür [18].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmaya dâhil edilen hasta ve kontrol grubu

İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda lenfoma veya solid tümör nedeniyle aldıkları tedavi tamamlanmış olan remisyonda kabul edilen, aldıkları son tedavinin üzerinden en az 6 ay geçmiş olan ve tanı aldığı 18 yaşın altında olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Kemik sağlığını etkileyebilecek başka kronik hastalığı olan vakalar çalışmaya dâhil edilmedi. Poliklinik kontrolüne geldiklerinde imzalı bilgilendirilmiş onamları alındı (Ek-1). Hastaların tetkikleri Mayıs 2019 ile Nisan 2020 aralığında ileriye dönük olarak incelendi.

Serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, parathormon, D vitamini düzeylerini karşılaştırmak amacıyla kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubu, bilinen hastalığı olmayan, düzenli ilaç kullanmayan ve kontrol amaçlı veya akut gelişmiş şikâyetlerle başvurup daha sonra takibi gerekmemiş olan Genel Pediatri Polikliniği'ne başvurmuş olan sağlıklı çocuklar arasından seçildi. Poliklinikte hastayı değerlendirmiş olan hekimin istemiş olduğu kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalen fosfataz, parathormon ve D vitamini değerleri, boy ve tartı ölçümleriyle birlikte geriye dönük olarak kaydedildi.

3.2. Antropometrik Ölçümler

Çalışmaya dâhil edilen hastaların ve kontrol grubunun boy ve tartı ölçümleri standardize bir şekilde, aynı kişiler tarafından, aynı boy ölçerli sabit tartı ile alındı. Vakalar 2 yaşın üzerinde olduğundan sırtları ölçere gelecek şekilde, ayakları birbirine yapışık, dik durur ve karşıya bakar pozisyonda boy ölçümleri yapıldı. Her vaka aynı tartıda, ayakkabılar çıkarılarak asgari düzeyde kıyafet ile tartıldı. Her hastanın boy, tartı ve vücut kitle indeksleri Olcay Neyzi ve arkadaşlarının Türk çocuklarına özel geliştirmiş olduğu persentillere göre hesaplandı [96].

3.3. Hasta Bilgi Formu

D vitamin ve kalsiyum replasmanları, güneş maruziyet sıklığı ve süresi, güneşten koruyucu önlemler alıp almadıkları, spor yapma alışkanlıkları, beslenme alışkanlıkları ve kemik kırık öyküleri ile ilgili önceden belirlenmiş sorular soruldu ve kaydedildi (Ek-2).

Güneş maruziyetiyle ilgili sorudaki gündüz saat 10:00 ile 16:00 aralığı, tüm mevsimler dâhil edildiğinde D vitaminin ciltte sentezlendiği zaman aralığı olduğundan bu şekilde belirlenmiştir [97]. Güneş maruziyetleri ise haftada 3'ten az veya çok, günde 15 dakikadan az veya çok olarak ayrıca değerlendirildi [98].

Spor alışkanlıkları ise literatür taramaları sonucu haftada 3'ten az, çok ve hiç spor yapmayanlar olarak üçe ayrılarak incelendi [69, 99].

3.4. Tıbbi Özgeçmiş Bilgileri

Çalışmaya dâhil edilen hastaların tıbbi özgeçmiş bilgileri poliklinik dosyalarından taranarak edinildi. Tanı ve kanser evresi, tanı aldıkları yaş, aldıkları kemoterapi kürleri, radyoterapi uygulanan bölgeler ve ışın şiddeti, aldıkları son tedavinin üzerinden geçen süre, tanı anında kemik tutulumu, kemik iliği nakli ile ilgili bilgiler dolduruldu. Ayrıca hastaların aldıkları tüm tedaviler not edildi. Tiroit fonksiyon testleri dosyadan taranarak not edildi. Muayeneye geldiklerindeki pubertal gelişim durumları da Tanner evrelemesine göre kaydedildi.

3.5. Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hastaların kalsiyum, fosfor, magnezyum ve alkalen fosfataz düzeyleri rutin tekniklerle, parathormon düzeyleri elektrokemilüminesans tekniği ile (Elecsys, Roche) ve 25(OH)D ise yüksek performanslı sıvı kromatografisi tekniği (UltiMate3000, Thermoscientific) ile ölçülmüştür. Elektrolit ve alkalen fosfataz düzeyleri yaşa göre laboratuvar tarafından verilmiş aralığa göre düşük veya yüksek olarak kaydedildi.

Kan 25(OH)D düzeyi D vitamini eksikliğinin taranması için test edilmesi uygun olan form olarak kabul edildi çünkü 1,25(OH)2D'nin 4 saatlik yarı ömrüne karşılık yarı ömrü 2-3 haftadır. Ayrıca, D vitamin eksikliğinde parathormon yükselip 1-alfa-hidroksilaz enzimini indükleyerek 1,25(OH)D düzeylerini normal aralıkta tutabileceğinden yanıltıcı sonuçlar doğurabilir [13]. D vitamini düzeyi literatür taramaları sonucu 20 ng/mL üstünde yeterli, 12-20 ng/mL arasında yetersiz, <12 ng/mL eksiklik olarak kabul edildi [100]. Vakaların neredeyse hepsi İstanbul'da ikamet ettiğinden İstanbul'un ortalama aylık güneşlenme saatleri değerlendirildiğinde, bir yıl kasımdan mart ayına ve nisandan ekim ayına kadar olmak üzere ikiye ayrıldı. Boston'da ve İtalya'da yapılan iki çalışma da bu şekildeki ayrımı desteklediğinden D vitamin düzeyleri bu iki gruba göre kıyaslanarak değerlendirildi [101-104].

Parathormon düzeyleri için yaşlara göre belirlenmiş farklı normal aralıklar bildirilmekle birlikte, bu dağılımlar bizim laboratuvarımızın tüm yaşlar için geçerli olan 15-65 pg/mL aralığına kabaca uymaktadır ve bu şekilde kabul edilmiştir [103].

3.6. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

KMY ölçümleri İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı denetimi altında olan Hologic QDR 4500C cihazı ile lomber bölgeden yaklaşık 6,7 mikroSievert içeren radyasyon ile yapıldı. Akciğer grafisinde 50 mikroSv, günlük doğal ortamdan aldığımız ise yaklaşık 7 mikroSv olduğu göz önüne alınacak olursa hastalar için herhangi bir risk oluşturmamaktaydı [77]. 18 yaşın altındaki hastalarda popülasyondaki yaşlılarına göre belirlenmiş ortalama olan Z-skoru kullanıldı. Hasta grubunun pubertal gelişimleri farklı aşamalarda olduğundan hastaların 1. ve 4. lomber vertebralarının toplam alanın 1,5 üssü BMC değerine bölünerek volümetrik BMD değeri bulundu. Bu değer Carter'ın yaş ve cinsiyete göre normallerini belirlediği değerlere göre düzenlenerek Z-skorları olarak düzeltildi [78, 79]. 18 yaşın üstündeki hastalarda ise yine yaşlıların ortalamasına göre hesaplandığından ve Z-skoru hacimsel olarak düzeltilemeyeceğinden (18 yaş üstü için ortalama ve standart sapmalara ait bir genel geçer veri olmadığından) T-skoru esas alındı. -1'den düşük değerler düşük KMY olarak değerlendirmeye alındı [80], D vitamini takviyesi başlanarak Çocuk Endokrinoloji bölümüne yönlendirildi. Z-skoru -2'den düşük olan vakalar ise olası osteoporoz için vertebrada kompresyon fraktürü açısından direkt grafi ile tarandı.

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare testi Ki-kare testi koşulları sağlanmadığında ise Fischer testi kullanıldı. Analizlerde SPSS 26.0 programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.8. Etik Kurul Onayı

Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 20.05.2019 tarihinde onay almıştır (Dosya No: 2019/586) (Ek-3). İleriye dönük olarak incelenen verilerin sahibi tüm katılımcıların aileleri çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve ailelerden imzalı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır (Ek-1).

3.9. Mali Destek

Çalışmanın giderleri araştırmacı tarafından sağlanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Antropometrik Bulgular

Vaka grubu toplam 70 hastadan oluşmaktaydı. Tetkik edildiği sıradaki yaş 2,3 ile 20 yıl arası değişkenlik göstermekte olup ortalama yaş 11,4 yıl saptandı. 9 vakanın yaşı 18 yaşın üzerindeydi. Vakaların %40'ı kız (n= 28) ve %60'ı erkekti (n=42). Hastaların tartısı 13 ile 79 kg arası değişkenlik göstermekte olup ortalama 40 kg olarak saptandı. Tartı persentilleri ise 0,1 ile 99,4 arası değişkenlik göstermekte olup ortalama 45,2 saptandı. Hastaların boyları 93 ile 180 cm arası değişkenlik göstermekte olup ortalama 141,2 cm ve boy persentilleri 0 ile 99 persentil arası değişkenlik göstermekte olup ortalama 44,7 idi. Vücut kitle indeksi persentil ortalaması 47,3 saptandı.

Lenfoma ve solid tümörler vaka grubu içinde ayrıca kendi içinde değerlendirildiğinde lenfoma grubunun %78,6'sının erkek, solid tümör grubunun %62,5'unun erkek olduğu ve bu farkın anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,01).

Kontrol grubu da aynı şekilde 70 vakadan oluşmaktaydı. **Ortalama yaş 9,1 ve vaka grubundan anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,007).** Kontrol grubunun %51,4'ü (n=36) kız ve %48,6'sı (n=34) erkek saptandı ve vaka grubuyla anlamlı farklılık göstermemekteydi (p=0,175). Kontrol grubunun ortalama tartısı 34,8 kg olarak vaka grubundan anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,036). Benzer şekilde, yaş ortalamasının düşük olmasına bağlı olarak, kontrol grubunun ortalama boyu 132,7 cm olarak vaka grubundan anlamlı daha düşük saptandı (p=0,047). Bu farkların yanı sıra, boy ve tartı persentillerinde anlamlı fark saptanmadı (sırayla p=0,317 ve p=0,214). Kontrol grubunun VKİ ortalaması 18,1 ve VKİ persentili ortalaması 49,8 olarak vaka grubuyla benzer saptandı (Tablo-5).,

Tablo-5: Vaka ve Kontrol Grubunun Özellikleri

		Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş (yıl)		9,1 ± 4,3	8,8	11,4 ± 5,2	11,5	0,007 ^m
Cinsiyet	Kız	36	51,43%	28	40,00%	0,175 ^{x²}
	Erkek	34	48,57%	42	60,00%	
Tartı (kg)		34,8 ± 19,9	30,7	40,0 ± 18,1	37,0	0,036 ^m
Tartı Persentil		50,3 ± 32,4	55,9	45,2 ± 32,0	48,0	0,317 ^m
Boy (cm)		132,7 ± 24,9	132,5	141,2 ± 24,3	144,5	0,047 ^m
Boy Persentil		52,1 ± 33,4	55,6	44,7 ± 32,1	42,5	0,214 ^m
VKİ (kg/m ²)		18,1 ± 4,1	17,2	18,7 ± 3,4	18,4	0,143 ^m
VKİ Persentil		49,8 ± 32,0	48,4	47,3 ± 30,0	46,8	0,638 ^m

4.2. Laboratuvar Bulguları

Vaka grubunda kalsiyum ve fosfor değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü fakat her iki değer, iki grupta da, normal aralıktaydı. Vaka ve kontrol grubunda hastaların magnezyum değeri, alkalen fosfataz değeri, parathormon değeri ve **25(OH) D değeri anlamlı (p=0,558) farklılık göstermedi**. D vitamini değerlendirmesi açısından her iki grubun tetkik edildiği dönem arasında da anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-6).

Tablo-6: Vaka ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Değerleri

		Kontrol Grubu		Vaka Grubu		P
		Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Ca (mg/dL)		9,9 ± 0,4	9,9	9,8 ± 0,3	9,8	0,026 ^m
P (mg/dL)		4,8 ± 0,7	4,8	4,5 ± 0,7	4,6	0,008 ^m
Mg (mmol/L)		0,9 ± 0,1	0,9	0,9 ± 0,1	0,9	0,467 ^m
ALP (U/L)		182,6 ± 53,2	186,5	182,7 ± 90,2	180,5	0,631 ^m
PTH (pg/mL)		39,5 ± 16,9	36,6	43,1 ± 22,1	36,3	0,536 ^m
25(OH) D (ng/mL)		21,0 ± 8,7	20,7	22,6 ± 11,1	21,9	0,558 ^m
Tetkik Dönemi	Yaz	38	%54,3	41	%58,6	0,609 ^{X²}
	Kış	32	%45,7	29	%41,4	

4.3. Vaka grubunun Tanıları ve Aldıkları Tedavileri ile İlgili Bulgular

Vaka grubunun tanı aldığı yaş 2 haftalık ile 17,5 yaş arasında değişkenlik göstermekte olup ortalama tanı yaşı 6,6 yaş olarak saptandı. Hastaların tanı aldıkları tarihten tetkik edildikleri tarihe kadar olan süre ise takip süresi olarak kaydedildi, 1 ile 14 yıl arasında değişkenlik gösterip, ortalama 4,9 yıl olarak saptandı (Tablo-7).

Lenfoma ve solid tümör vakaları ayrıca iki grupta incelenmiştir. Lenfoma grubunun ortalama tetkik yaşı 14,5, tanı yaşı 10, takip süresi 4,6 yıl olarak ve solid tümör grubunun ortalama tetkik yaşı 9,4, tanı yaşı 4,4, takip süresi 5,1 yıl olarak saptandı. Lenfoma grubunun tanı ve tetkik yaşı solid tümör grubuna göre anlamlı olarak daha ileriydi (sırayla p=0,0001 ve p=0,0006). Takip süreleri arasındaki fark ise anlamlı değildi (p=0,280).

Tablo-7: Vaka grubunun tetkik edildiği, tanı aldığı yaşlar ve takip süreleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Tetkik yaşı (yıl)	2,3 - 20,0	11,5	11,4 ± 5,2
Tanı Yaşı (yıl)	0,1 - 17,5	5,5	6,6 ± 5,4
Takip Süresi (yıl)	1,0 - 14,0	4,0	4,9 ± 3,4

Vaka grubumuzun %40'ı lenfoma (n=28), %60'ı (n=42) ise solid tümörlerden oluşmaktaydı. Vaka grubunun çoğunluğunu daha sonra papiller tiroit kanser gelişen olgularla (n=2) beraber %32,8 oranla HL oluşturmaktaydı. Hodgkin dışı lenfoma tanılı hastaların (n=5) ikisi BL, biri anaplastik büyük B hücreli lenfoma, biri primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma, biri de T-hücreli lenfoma tanısı almıştı. HL'yi %17,1 ile Wilms Tümörü ve ganglionöroblastom tanılı 3 hasta ve ganglionörom tanılı 1 hastanın da dâhil edildiği %14,3 ile nöroblastom grubu takip etmekteydi. Vakaların büyük çoğunluğu 2 ve 3. evrede tanı almıştı. (Tablo-8)

Tablo-8: Vakaların Tanı Dağılımı ve Tanı Evreleri

		n	%
Tanı			
Hodgkin Lenfoma		21	% 30,0
Wilms Tümörü		12	% 17,1
Nöroblastom		10	% 14,3
Hepatoblastom		6	% 8,6
Hodgkin dışı Lenfoma		5	% 7,1
Germ Hücreli Tümör		4	% 5,7
Langerhans Histiositoz		4	% 5,7
Hodgkin Lenfoma ve Tiroit Papiller Karsinom		2	% 2,9
Rabdomiyosarkom dışı Sarkomlar		2	% 2,9
Karsinoid Tümör		1	% 1,4
Osteoblastom		1	% 1,4
Plöropulmoner Blastom		1	% 1,4
Rabdomiyosarkom		1	% 1,4
Tanı Evresi (n=53)	I	7	% 13,2
	II	21	% 39,6
	III	13	% 24,5
	IV	8	% 15,1
	V	4	% 7,5

Vakaların %15,7'sinde tanı anında kemik metastazı mevcuttu. %4,3'ü kemik iliği nakli olmuştu. %10'unun malinitelerinde nüks nedeniyle tekrar tedavi almaları gerekmişti. Hastaların takibinde %4,3'ünde (n=3) ikincil malinite gelişmişti, bunlardan ikisi papiller tiroit karsinom biri ise akut miyeloid lösemi idi (Tablo-9).

Vakaların %51,4'ü pubertal, %45,7'si prepubertal ve kalan 2 hastanın muayeneleri yapılamadığından puberte durumları ile ilgili bilgi edinilemedi. Vakaların %15,7'si (n=11) hipotiroidi nedeniyle tedavi almaktaydı, 7 hastanın tiroit ile ilgili verilerine ulaşamadı, kalan %74,3'ünün ise tiroit fonksiyonları normaldi. 3 hasta ise (%4,3) büyüme hormonu eksikliği nedeniyle tedavi almıştı (Tablo-9).

Tablo-9: Vakaların Takipleri ile İlgili Veriler

		n	%
Tanı Anında Kemik	(+)	11	%15,7
Metastazı	(-)	59	%84,3
KİT	(+)	3	%4,3
	(-)	67	%95,7
Nüks	(+)	7	%10,0
	(-)	63	%90,0
İkincil Malinite	(+)	4	%5,7
	(-)	66	%94,3
Puberte	Prepubertal	32	%45,7
(n=68)	Pubertal	36	%51,4
Hipotiroidi	(+)	11	%17,5
(n=63)	(-)	52	%82,5

Vakaların %84,3'ü kemoterapi almıştı. Son aldıkları kemoterapi kürünün üzerinden geçen süre 6 ay ile 13 yıl arası değişkenlik gösterip ortalama 4,4 yıl olarak saptandı. Hastaların almış oldukları kemoterapötik ilaçlar ve kemoterapi grupları ayrıca incelenmiştir. En sık kullanılan kemoterapiler sırayla %68,6 oranla doksorubisin, %41,4 oranla vinkristin, %34,3 oranla etoposid, %30 oranla dakarbazin ve %28,6 oranla vinblastin olarak saptandı. Vakaların çoğunun çoklu kemoterapi alması nedeniyle tüm kemoterapi gruplarının yüksek oranda kullanılmış olduğu görülmektedir. Vakaların %21,4'ü (n=15) kortikosteroid almıştı, bunların %86,6'sı metilprednizolonu Per oral olarak almıştı (Tablo-10).

Tablo-10: Vakaların Almış Olduğu Kemoterapi ile İlgili Veriler

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Kemoterapi Üzerinden Geçen Süre (yıl)	0,5 - 13,0	3,5	4,4 ± 3,3
Kortikosteroid süresi (hafta)	1,0 - 12,0	4,0	6,7 ± 4,1
Kortikosteroid			15 %21,4
<i>Deksametazon</i>			2 %2,9
<i>Metilprednizolon</i>			13 %18,6
<i>İntravenöz</i>			2 %2,9
<i>Peroral</i>			13 %18,6
Ritüksimab			5 %7,1
Metotreksat			5 %7,1
Vinkristin			29 %41,4
Etoposid			24 %34,3
Siklofosamid			15 %21,4
Prokarbazin			5 %7,1
Doksorubisin			48 %68,6
Bleomisin			19 %27,1
Dakarbazin			21 %30,0
Vinblastin			20 %28,6
Daktinomisin			11 %15,7
Sisplatin			14 %20,0
Karboplatin			12 %17,1
İfosfamid			13 %18,6
Sitarabin			4 %5,7
Alkilleyiciler			44 %62,9
Antibiyotikler			53 %75,7
Antimetabolitler			27 %38,6
Vinka Alkaloidleri			48 %68,6

Vakaların yarısı (n=35) radyoterapi almıştı. Bunların %68,6'sı boyun bölgesine, %25,7'si batın bölgesine ve %8,5'u kraniospinal bölgeye radyoterapi almıştı. Ortalama radyoterapi süresi 3,3 haftaydı ve ortalama doz 27,1 Gy olarak saptandı (Tablo-11).

Tablo-11: Vakaların Almış Olduğu Radyoterapi ile İlgili Veriler

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Radyoterapi (+)			35 50,0%
Radyoterapi (-)			35 50,0%
Boyun RT			24 34,3%
Batın RT			9 12,9%
Kraniospinal RT			3 4,3%
Doz (Gy)	9,0 - 162,0	25,2	27,1 ± 26,8
Süre (hafta)	1,0 - 12,0	3,0	3,3 ± 2,4

Vakaların ekte verilmiş olan hasta bilgi formuna verdikleri yanıtlar Tablo-12’de incelenmiştir. Değerlendirmelerin daha anlaşılır olması amacıyla 10:00-16:00 arasında açık havada geçirilen süre haftada 3’e göre ve günde 15 dakikaya göre gruplara ayrılarak ayrıca incelenmiştir. Vakaların %70’i güneş ışınlarının optimal olduğu saatlerde dışarıya çıkmaktaydı. %27,1’i güneş koruyucu krem veya aksesuar kullanmakta olup sadece %5,7 (n=4) vaka muhafazakâr giyimi tercih etmekteydi. Benzer şekilde literatür bilgileri doğrultusunda spor yapma sıklığı haftada 3’e göre ayrıca değerlendirilmiştir. Vakaların %67,1’i hiç spor yapmamaktaydı, yapanlar arasında haftada 3’ten fazla spor yapanların oranı %12,9 olarak saptandı (Tablo-12).

Tablo-12: Hasta Bilgi Formu Verileri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
10:00-16:00 Arasında (+)			49 % 70,0
Dışarıya Çıkma (-)			21 % 30,0
Haftanın Kaç Günü Dışarıda	1,0 - 7,0	5,0	4,8 ± 2,1
Günde Kaç Dakika Dışarıda	10,0 - 240,0	60,0	85,5 ± 49,7
10:00-16:00 Arasında Hiç			21 % 30,0
Dışarıda Geçirilen Vakit Haftada 3'ten az			17 % 24,3
Haftada 3'ten çok			32 % 45,7
10:00-16:00 Arasında 15 dakikadan az			22 % 31,4
Dışarıda Geçirilen Vakit 15 dakikadan çok			48 % 68,6
Güneş Koruyucu (+)			19 % 27,1
Krem/Aksesuar (-)			51 % 72,9
Gölgede Kalmayı (+)			48 % 68,6
Tercih Etme (-)			22 % 31,4
Muhafazakar Giyim (+)			4 % 5,7
Tercih Etme (-)			66 % 94,3
Kemik Kırığı (+)			12 % 17,1
(-)			58 % 82,9
Spor Yapma (+)			23 % 32,9
(-)			47 % 67,1
Haftada Kaç Gün Spor	1,0 - 7,0	3,0	3,6 ± 2,1
Hiç			47 % 67,1
Spor Yapma Sıklığı Haftada 3'ten az			14 % 20,0
Haftada 3'ten çok			9 % 12,9

4.4. D vitamin Yetersizliği ile İlişkili Bulgular

Çalışmamızda sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubunda D vitamini yetersizliği sıklığı %47,1 (n=33) ve eksikliği sıklığı %17,1 (n=12) idi. Vaka grubunda ise D vitamini yetersizliği sıklığı %45,7 (n=32) ve eksikliği sıklığı %15,7 (n=11) olarak kontrol grubuyla oldukça benzer saptandı (sırayla p=0,927 ve p=0,969).

Vakaların sadece %24,3'ü (n=17) tetkik sırasında D vitamini replasmanı almaktayken, dosyaları incelendiğinde takip süreleri boyunca vakaların %70'inin (n=49) bir veya birden fazla kere D vitamini kullanma öyküsü olduğu görüldü. Kalsiyum replasmanı alan vaka bulunmamaktaydı (Tablo-13).

Ortalama 25(OH)D düzeyi en düşüğü 5, en yükseği 66,8 olmak üzere, 22,6 ng/mL saptandı. Vakaların %54,3'ünde D vitamin düzeyi yeterliydi. %45,7'sinde D vitamini yetersizliği, %15,7'sinde ise eksikliği saptandı. Mevsimsel etkilenmeyi belirlemek adına not edilen tetkik döneminde ise, vakaların %58,6'sının yazın tetkik edildiği görülmektedir (Tablo-13).

Tablo-13: D vitamini ile İlgili Hasta Verileri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
25(OH) D (ng/mL)	5,0 - 66,8	21,9	22,6 ± 11,1
25(OH) D (ng/mL) ≤ 12			11 %15,7
25(OH) D (ng/mL) ≤ 20			32 %45,7
25(OH) D (ng/mL) > 20			38 %54,3
Tetkik Dönemi Yaz			41 %58,6
Tetkik Dönemi Kış			29 %41,4
Geçmişte D Vitamin Kullanma Öyküsü (+)			49 %70,0
Geçmişte D Vitamin Kullanma Öyküsü (-)			20 %28,6
Tetkik Sırasında D Vitaminini Kullanma (+)			17 %24,3
Tetkik Sırasında D Vitaminini Kullanma (-)			53 %75,7
D Vitamin Dozu (iu)	400 - 1500	900	924 ± 346
Kalsiyum Kullanma (-)			70 %100,0
Kalsiyum Kullanma (+)			0 %0,0

D vitamini yetersizliği olan vaka grubu incelendiğinde, tetkik yaşı, tanı yaşı ve takip sürelerinde 25(OH)D'nin >20 olan gruba kıyasla anlamlı fark saptanmadı. Kontrol grubumuzun yaş ortalaması anlamlı daha düşük olduğundan kontrol grubu da 25(OH)D'ye göre iki grupta incelendiğinde yaş dağılımları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,284).

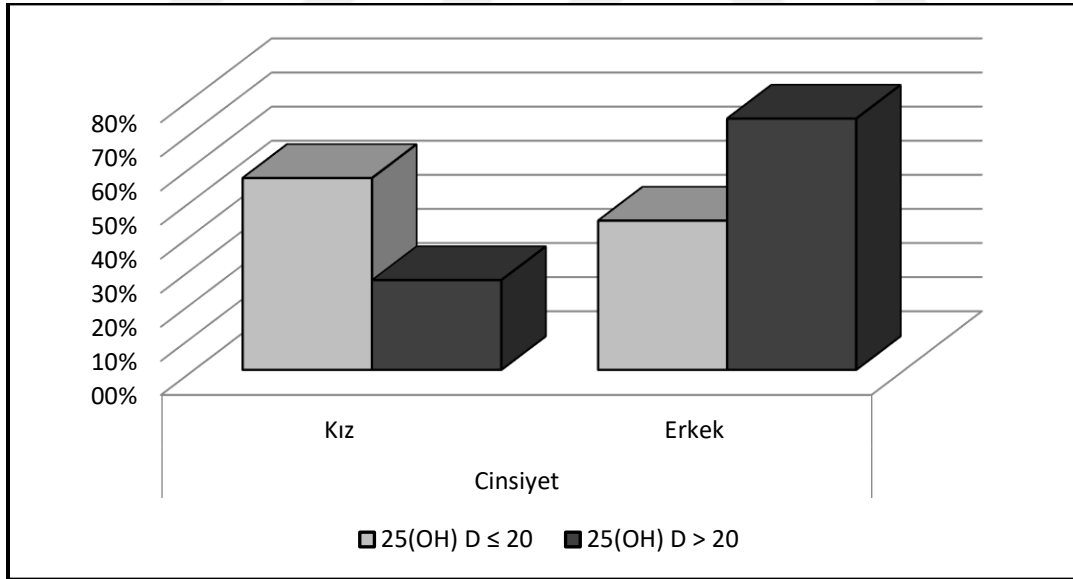
25(OH) D ≤ 20 olan grupta kız çocuk oranı 25(OH) D > 20 olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,011). Kız vaka grubunun 25(OH)D ortalaması 20,7 ng/mL, erkeklerin 23,7 ng/mL ve bu fark da sınırda anlamlı saptanmıştır (p=0,06). Bu karşılaştırma kontrol grubunda anlamlı değildi (p=0,622).

Antropometrik ölçümler incelendiğinde boy, tartı ve persentillerinde iki grup arasında fark saptanmadı. **Her iki grubun VKİ ortalamaları normal aralıkta olsa da, 25(OH)D ≤ 20 olan grupta anlamlı olarak 1,5 birim daha yüksek saptandı (p=0,035).** VKİ persentili de

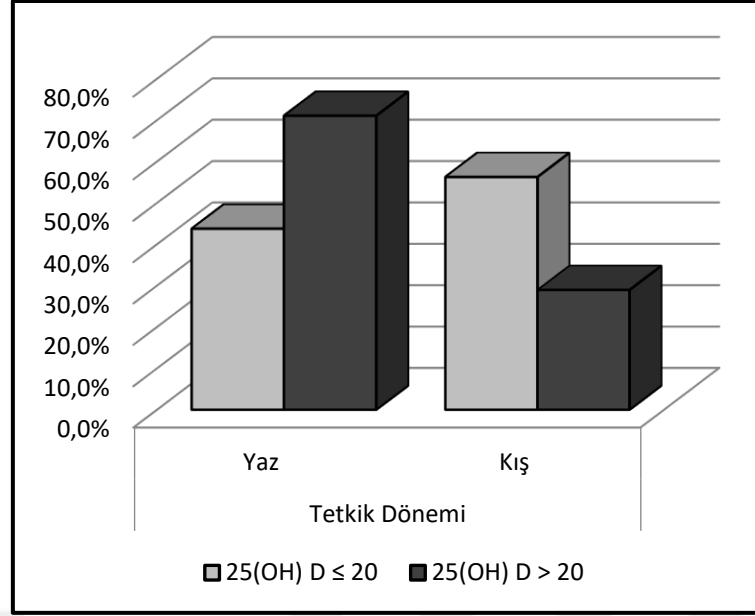
25(OH)D $\leq$ 20 olan grupta 9 birim daha fazla saptandı fakat bu bulgu anlamlı değildi. Beklendiği şekilde D vitamini yetersizliği kış döneminde daha sık saptanmıştır (p=0,021) (Tablo-14).

Tablo-14: Yaş, Cinsiyet, Takip Süresi ve Antropometrik Ölçümleri ile D vitamini Yetersizliği İlişkisi

		25(OH) D $\leq$ 20		25(OH) D > 20		p
		Ort. $\pm$ s.s./n-%	Medyan	Ort. $\pm$ s.s./n-%	Medyan	
Tetkik yaşı (yıl)		12,0 $\pm$ 5,2	13,0	11,0 $\pm$ 5,2	10,1	0,479 ^m
Tanı Yaşı (yıl)		7,1 $\pm$ 5,6	6,0	6,1 $\pm$ 5,2	4,3	0,599 ^m
Takip Süresi (yıl)		5,0 $\pm$ 3,6	4,0	4,8 $\pm$ 3,3	4,0	0,995 ^m
Cinsiyet	Kız	18	% 56,3	10	% 26,3	0,011 ^{X²}
	Erkek	14	% 43,8	28	% 73,7	
Tetkik Dönemi	Yaz	14	% 43,8	27	% 71,1	0,021 ^{X²}
	Kış	18	% 56,3	11	% 28,9	
Tartı (kg)		42,3 $\pm$ 17,5	45,5	38,1 $\pm$ 18,6	34,5	0,373 ^m
Tartı Persentil		44,3 $\pm$ 34,3	30,3	46,0 $\pm$ 30,2	51,2	0,891 ^m
Boy (cm)		143,1 $\pm$ 24,9	150,0	139,6 $\pm$ 24,1	141,0	0,509 ^m
Boy Persentil		44,5 $\pm$ 36,2	42,5	44,8 $\pm$ 28,6	47,2	0,718 ^m
VKİ (kg/m ²)		19,5 $\pm$ 3,0	19,0	18,0 $\pm$ 3,7	17,8	0,035 ^m
VKİ Persentil		51,9 $\pm$ 27,9	48,4	43,0 $\pm$ 31,6	43,5	0,298 ^m



Grafik-1: Cinsiyet ile D vitamini Yetersizliği İlişkisi



Grafik-2: Tetkik Dönemi ile D Vitamini Yetersizliği İlişkisi

Lenfoma ve solid tümör vakaları tanılarına göre iki gruba ayrılarak incelendiğinde ise D vitamini yetersizliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Lenfoma grubunun 25(OH)D ortalaması 20,4 ng/mL ve solid tümör grubunun 25(OH)D ortalaması 24 ng/mL olup bu fark anlamlı değildi ($p=0,289$) (Tablo-15).

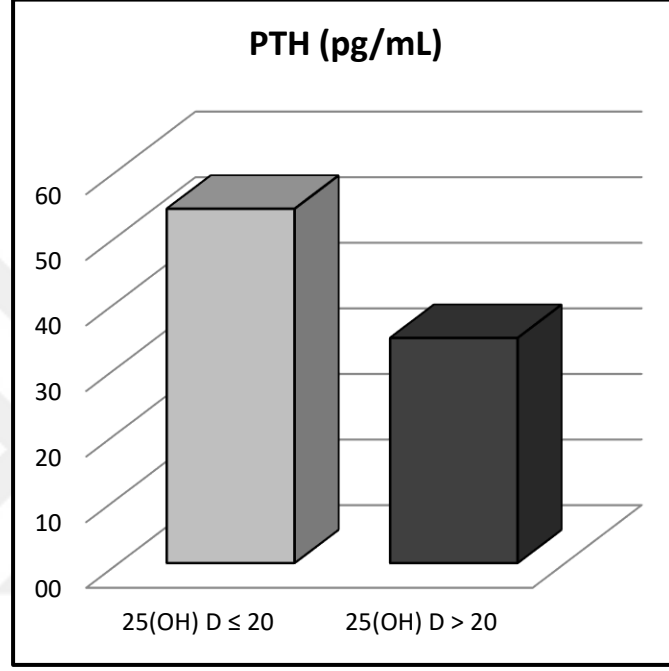
Tablo-15: Lenfoma ve Solid Tümör Dağılımı ile D vitamini Yetersizliği İlişkisi

	25(OH) D ≤ 20		25(OH) D > 20		p
	n	%	n	%	
Lenfoma	14	% 43,7	14	% 36,8	0,557 ^{x2}
Solid Tümör	18	% 56,3	24	% 63,2	

Kalsiyum, magnezyum, alkalen fosfataz ile 25(OH)D düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. **D vitamini yetersizliği olan grubun ortalama fosfor değeri, 0,5 mg/dL de olsa anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,011$).** **25(OH) D ≤ 20 olan grupta PTH değeri, 25(OH) D > 20 olan gruptan anlamlı olarak 15 pg/mL daha yüksekti ($p=0,002$).** Anlamlı olmayan fakat dikkat çeken bir fark ise, alkalen fosfataz ortalamasının 25(OH)D≤20 olan grupta 25 birim daha yüksek olmasıdır (Tablo-16).

Tablo-16: Biyokimyasal Veriler ile D Vitamini Yetersizliği İlişkisi

	25(OH) D $\leq$ 20		25(OH) D $>$ 20		p
	Ort. $\pm$ s.s.	Medyan	Ort. $\pm$ s.s.	Medyan	
Ca (mg/dL)	9,8 $\pm$ 0,3	9,9	9,8 $\pm$ 0,3	9,8	0,347 ^m
P (mg/dL)	4,8 $\pm$ 0,8	4,9	4,3 $\pm$ 0,6	4,4	0,011 ^m
Mg (mmol/L)	0,87 $\pm$ 0,05	0,87	0,85 $\pm$ 0,09	0,9	0,155 ^m
ALP (U/L)	196,6 $\pm$ 111,0	182,0	171,1 $\pm$ 67,4	179,0	0,689 ^m
PTH (pg/mL)	54,0 $\pm$ 25,6	48,6	34,3 $\pm$ 14,0	33,0	0,002 ^m



Grafik 3: Parathormon ile D Vitamini Yetersizliği İlişkisi

D vitamini yetersizliği olan grubun kullanmış olduğu kemoterapilerin oranı sitarabin dışında D vitamini normal olan grupla aynıydı. **Sitarabin kullanmış olan vakaların tamamının 25(OH)D düzeyi 20 ng/mL'nin altındaydı (p=0,039).** Kemoterapi grupları ayrıca incelendiğinde yine iki grupta anlamlı fark yoktu. Kortikosteroid kullanım oranı iki grupta aynıydı. Son kemoterapi kürünün üzerinden geçen süre iki grupta aynıydı (Tablo-17).

Tablo-17: Kemoterapötikler ile D vitamini Yetersizliği İlişkisi

	25(OH) D $\leq$ 20		25(OH) D $>$ 20		p
	n	%	n	%	
Kortikosteroid	8	%25,0	7	%18,4	0,504 ^{X²}
Rituksimab	2	%6,3	3	%7,9	0,790 ^{X²}
Metotreksat	3	%9,4	2	%5,3	0,506 ^{X²}
Vinkristin	12	%37,5	17	%44,7	0,540 ^{X²}
Etoposid	12	%37,5	12	%31,6	0,603 ^{X²}
Siklofosamid	7	%21,9	8	%21,1	0,933 ^{X²}
Prokarbazin	3	%9,4	2	%5,3	0,506 ^{X²}
Doksorubisin	22	%68,8	26	%68,4	0,976 ^{X²}
Bleomisin	9	%28,1	10	%26,3	0,865 ^{X²}
Dakarbazin	9	%28,1	12	%31,6	0,753 ^{X²}
Vinblastin	10	%31,3	10	%26,3	0,649 ^{X²}
Daktinomisin	3	%9,4	8	%21,1	0,181 ^{X²}
Sisplatin	7	%21,9	7	%18,4	0,719 ^{X²}
Karboplatin	4	%12,5	8	%21,1	0,344 ^{X²}
İfosamid	4	%12,5	9	%23,7	0,231 ^{X²}
Sitarabin	4	%12,5	0	%0,0	0,039 ^{X²}
Alkilleyiciler	21	%65,6	23	%60,5	0,660 ^{X²}
Antibiyotikler	24	%75,0	29	%76,3	0,898 ^{X²}
Antimetabolitler	13	%40,6	14	%36,8	0,746 ^{X²}
Vinka Alkaloidleri	22	%68,8	26	%68,4	0,976 ^{X²}

D Vitamini düzeyine göre ayrılan iki grupta D vitamin replasmanı alıyor olma veya geçmişte ihtiyaç duymuş olma oranları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-18).

Tablo-18: D Vitamini Kullanımı ile D Vitamini Yetersizliği İlişkisi

		25(OH) D ≤ 20		25(OH) D > 20		p	
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan		
Geçmişte D Vitamini	(+)	21	% 65,6	28	% 73,7	0,359 ^{x²}	
Kullanma Öyküsü	(-)	11	% 34,4	9	% 23,7		
Tetkik Sırasında D	(-)	27	% 84,4	26	% 68,4	0,121 ^{x²}	
Vitamini Kullanma	(+)	5	% 15,6	12	% 31,6		
D Vitamini Dozu (iu)		1020 ± 476	1000	883	292	850	0,631 ^m
Kalsiyum Kullanma	(-)	32	% 100,0	38	% 100,0	1,000 ^{x²}	
	(+)	0	% 0,0	0	% 0,0		

D vitamini yetersizliği ile radyoterapi almış olmak, radyoterapi bölgesi, süresi ve dozu arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-19).

Tablo-19: Radyoterapi ve D Vitamini Yetersizliği İlişkisi

		25(OH) D ≤ 20		25(OH) D > 20		p	
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan		
Radyoterapi	(+)	16	% 50,0	19	% 50,0	1,000 ^{X²}	
	(-)	16	% 50,0	19	% 50,0		
Boyun RT		11	% 34,4	13	% 34,2	0,988 ^{X²}	
Batt RT		3	% 9,4	6	% 15,8	0,424 ^{X²}	
Kraniospinal RT		1	% 3,1	2	% 5,3	1,000 ^{X²}	
Doz (Gy)		22,7 ± 5,6	25,2	31,7	38,3	19,8	0,276 ^m
Süre (hafta)		3,5 ± 2,9	2,0	3,1	1,9	3,0	0,936 ^m

Vakaların tanı anında kemik metastazı, KİT, nüks veya ikincil malinite oranı D vitamini yetersizliği açısından anlamlı farklılık göstermedi (Tablo-20).

Tablo-20: Vakaların Takipleri ile İlgili Veriler ile D Vitamini Yetersizliği İlişkisi

		25(OH) D $\leq$ 20		25(OH) D > 20		p
		n	%	n	%	
Tanı Anında Kemik Metastazı	(+)	7	% 21,9	4	% 10,5	0,194 ^{X²}
	(-)	25	% 78,1	34	% 89,5	
KİT	(+)	1	% 3,1	2	% 5,3	1,000 ^{X²}
	(-)	31	% 96,9	36	% 94,7	
Nüks	(+)	2	% 6,3	5	% 13,2	0,337 ^{X²}
	(-)	30	% 93,8	33	% 86,8	
İkincil Malinite	(+)	3	% 9,4	1	% 2,6	0,325 ^{X²}
	(-)	29	% 90,6	37	% 97,4	

Hasta bilgi formundaki verilerin D vitamini yetersizliği açısından incelendiğinde, güneş maruziyet süresi, güneşten koruyucu krem veya aksesuar kullanma, muhafazakâr giyimi tercih etme, spor yapma alışkanlığı veya kemik kırığı öyküsü olması ile anlamlı fark saptanmadı. Dışarıya çıkma sıklığı ile kültürel etkiler sonucu cinsiyet arasında fark olup olmadığı ayrıca incelendiğinde ise kız ve erkekler arasında anlamlı fark saptanmadı (p= 0,378) (Tablo-21).

Tablo-21: Hasta Bilgi Formu Verileri ile D Vitamin Yetersizliği İlişkisi

		25(OH) D $\leq$ 20		25(OH) D $>$ 20		p
		n	%	n	%	
10:00- 16:00 Arasında	(+)	23	% 71,9	26	% 68,4	0,753 ^{X²}
Dışarıya Çıkma	(-)	9	% 28,1	12	% 31,6	
10:00- 16:00 Arasında	Hiç	9	% 28,1	12	% 31,6	0,454 ^{X²}
Dışarıda Geçirilen Vakit	Haftada 3'ten az	10	% 31,3	7	% 18,4	
	Haftada 3'ten çok	13	% 40,6	19	% 50,0	
10:00- 16:00 Arasında	15 dakikadan az	9	% 28,1	13	% 34,2	0,585 ^{X²}
Dışarıda Geçirilen Vakit	15 dakikadan çok	23	% 71,9	25	% 65,8	
Güneş Korumucu	(+)	10	% 31,3	9	% 23,7	0,478 ^{X²}
Krem/Aksesuar	(-)	22	% 68,8	29	% 76,3	
Gölgede Kalmayı	(+)	24	% 75,0	24	% 63,2	0,288 ^{X²}
Tercih Etme	(-)	8	% 25,0	14	% 36,8	
Muhafazakar Giyimi	(+)	3	% 9,4	1	% 2,6	0,325 ^{X²}
Tercih Etme	(-)	29	% 90,6	37	% 97,4	
Kemik Kırığı	(-)	29	% 90,6	29	% 76,3	0,114 ^{X²}
	(+)	3	% 9,4	9	% 23,7	
Spor Yapma	(+)	12	% 37,5	11	% 28,9	0,448 ^{X²}
	(-)	20	% 62,5	27	% 71,1	
Spor Yapma Sıklığı	Hiç	20	% 62,5	27	% 71,1	0,628 ^{X²}
	Haftada 3'ten az	8	% 25,0	6	% 15,8	
	Haftada 3'ten çok	4	% 12,5	5	% 13,2	

D vitamini yetersizliği olan ve olmayan iki gruptaki hipotiroidi vaka dağılımında anlamlı fark saptanmadı. Pubertal ve prepubertal hasta dağılımı da iki grupta benzerdi (Tablo-22).

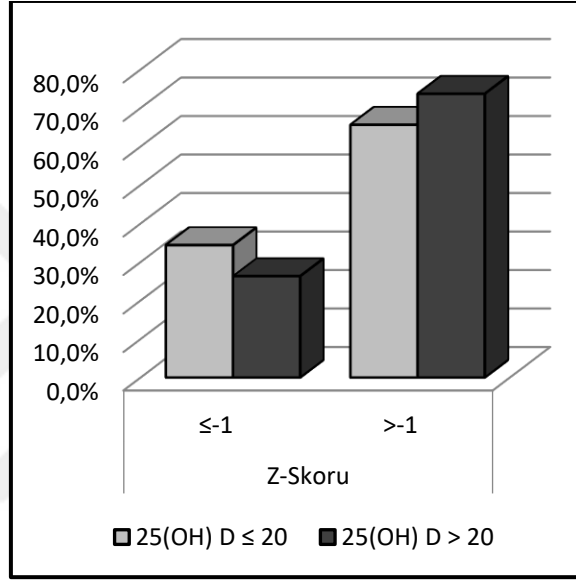
Tablo-22: Hipotiroidi ve Pubertal Gelişim ile D Vitamini Yetersizliği

		25(OH) D $\leq$ 20		25(OH) D $>$ 20		p
		n	%	n	%	
Puberte	Prepubertal	12	% 37,5	20	% 52,6	0,428 ^{X²}
(n=68)	Pubertal	18	% 56,3	18	% 47,4	
Hipotiroidi	(+)	7	% 21,9	4	% 10,5	0,125 ^{X²}
(n=63)	(-)	20	% 62,5	32	% 84,2	

D vitamini yetersizliği olan ve olmayan iki gruptaki KMY ölçüm parametrelerinin hiçbirinde anlamlı fark saptanmadı. D vitamini yetersizliği olan grubun %34,4'ünde düşük Z-skoru, D vitamini normal olan grubun ise %26,3'ünde düşük Z-skoru mevcuttu, bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,464) (Tablo-23).

Tablo-23: D Vitamini Yetersizliği ve KMY Verileri İlişkisi

	25(OH) D $\leq$ 20		25(OH) D $>$ 20		p
	Ort. $\pm$ s.s./n-%	Medyan	Ort. $\pm$ s.s./n-%	Medyan	
Düzeltilmemiş Z/T-Skoru	-1,0 $\pm$ 1,2	-1,2	-1,0 0,9	-1,2	0,991 ^m
Düzeltilmiş Z/T-Skoru	-0,3 $\pm$ 1,2	-0,4	-0,3 0,9	-0,5	0,754 ^m
vBMD (g/cm ³)	0,1 $\pm$ 0,0	0,1	0,1 0,1	0,1	0,492 ^m
BMD (g/cm ²)	0,7 $\pm$ 0,2	0,7	0,7 0,2	0,6	0,521 ^m
BMC (g)	32,3 $\pm$ 15,1	29,9	29,4 17,6	21,3	0,395 ^m
Düzeltilmiş Z/T-Skoru	$\leq$ -1	11 % 34,4	10 % 26,3		0,464 ^{X2}
	$>$ -1	21 % 65,6	28 % 73,7		



Grafik 4: D Vitamini Yetersizliği ile Z-Skoru İlişkisi

4.5. Düşük Kemik Mineral Yoğunluğu ile İlişkili Bulgular

Yöntemler bölümünde detaylıca anlatıldığı şekilde Z-skorları hacimsel olarak düzeltildi. Değerlendirmeler -1'e göre iki gruba ayrılarak yapıldı. Öncelikle KMY raporunda bulunan tüm verilerin ve hacimsel olarak düzeltilen Z-skoru hesaplanırken kullanılan verilerin ortalama ve standart sapmaları incelendi.

Vakaların düzeltilmiş Z-skorları -2,8 ile 3 arasında değişkenlik göstermekle birlikte ortalama -0,3 olarak, normal aralıkta saptandı. Vakaların %30'unun (n= 21) skoru $\leq$ -1 iken, %70'i $>$ -1 olarak saptandı (n=49). Z-skorlarının ham hali ise -3,4 ile 1,7 arasında değişkenlik gösterip ortalaması -1 yani sınırda düşüktü. Düzeltilmiş Z-skoru -2'den düşük olan 3 vaka (%4,3) bulunmaktaydı. Çalışmanın devamında temel olarak

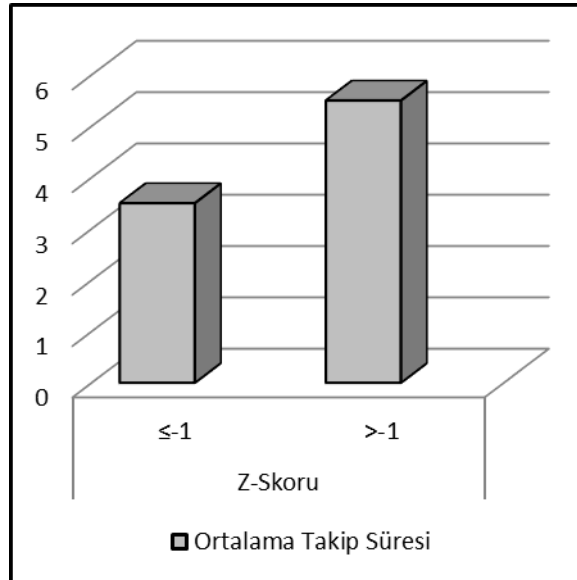
düzeltilmiş skorları kullandığımızdan Z-skoru olarak ifade edilen değerler düzeltilmiş değerlerdir (Tablo-24).

18 yaş üstü vakaların T-skoru yerine Z-skorları alınmış olsaydı da vakaların Z-skoruna göre grup değiştirmedeği ve ortalama ciddi bir değişiklik yapmadığı görüldü.

Tablo-24: KMY Verileri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Düzeltilmemiş Z/T-Skoru	-3,4 - 1,7	-1,2	-1,0 ± 1,0
Düzeltilmiş Z/T-Skoru	-2,8 - 3,0	-0,4	-0,3 ± 1,1
vBMD (g/cm ³)	0,1 - 0,9	0,1	0,1 ± 0,1
BMD (g/cm ²)	0,4 - 1,2	0,6	0,7 ± 0,2
BMC (g)	10,6 - 66,6	25,5	30,7 ± 16,5
Düzeltilmiş Z/T-Skoru ≤-2			2 % 2,9
≤-1			21 % 30,0
>-1			49 % 70,0

Düşük Z-skoru olan grubun tanı aldığı ortalama yaş 8,4 yıl ve Z-skoru normal olan grubun tanı aldığı ortalama yaş 5,8 yıldır. Bu 2,6 yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da dikkat çekiciydi (p=0,081). Z-skoruna göre ikiye ayrılan gruplar arasında tetkik yaşı, cinsiyet, tetkik edilen dönem arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Vakaların tartı, boy, VKİ ve persentilleri de iki grup için benzer özellikteydi. **Önemli bir nokta ise Z-skoru ≤-1 olan grupta tanı aldıktan sonra geçen süre 3,5 yıl iken Z-skoru >-1 olan grupta 5,5 yıl olarak saptandı ve aradaki 2 yıllık fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,02)** (Tablo-25).



Grafik-5: Ortalama Takip Süresi ile Z-Skoru İlişkisi

Tablo-25: Yaş, Cinsiyet, Takip Süresi ve Antropometrik Ölçümleri ile Düşük Z-skorunun İlişkisi

		Z-Skoru ≤ -1		Z-Skoru > -1		P
		Ort. $\pm$ s.s.	Medyan	Ort. $\pm$ s.s.	Medyan	
Tetkik yaşı (yıl)		11,9 $\pm$ 5,2	11,3	11,2 $\pm$ 5,2	11,6	0,631 ^m
Tanı Yaşı (yıl)		8,4 $\pm$ 6,0	7,5	5,8 $\pm$ 4,9	4,5	0,081 ^m
Takip Süresi (yıl)		3,5 $\pm$ 2,6	3,0	5,5 $\pm$ 3,6	4,0	0,020 ^m
Cinsiyet	Kız	7	% 33,3	21	% 42,9	0,456 ^{X²}
	Erkek	14	% 66,7	28	% 57,1	
Tetkik Dönemi	Yaz	14	% 66,7	27	% 55,1	0,368 ^{X²}
	Kış	7	% 33,3	22	% 44,9	
Tartı (kg)		41,2 $\pm$ 19,6	36,0	39,6 $\pm$ 17,6	37,0	0,802 ^m
Tartı Persentil		42,1 $\pm$ 28,2	48,0	46,4 $\pm$ 33,5	49,0	0,568 ^m
Boy (cm)		143,5 $\pm$ 24,8	145,0	140,2 $\pm$ 24,3	144,0	0,604 ^m
Boy Persentil		39,3 $\pm$ 31,2	42,0	46,7 $\pm$ 32,6	47,2	0,494 ^m
VKİ (kg/m ²)		18,4 $\pm$ 3,1	18,4	18,8 $\pm$ 3,5	18,4	0,766 ^m
VKİ Persentil		48,1 $\pm$ 33,7	48,4	47,0 $\pm$ 28,9	43,3	0,936 ^m

Lenfoma ve solid tümör vakaları ayrıca incelendiğinde ise, düşük Z-skoru olan grupta lenfoma sıklığı %57,1 ve solid tümör sıklığı %42,9 iken normal Z-skoru olan grupta lenfoma sıklığı %32,7 ve solid tümör sıklığı %67,3 saptanmıştır. Başka bir açıdan bakacak olursak ise lenfoma grubunda düşük Z-skoru sıklığı %42,9 iken solid tümörlerde yarı yarıya %21,4 saptanmıştır. **Lenfoma vakalarının solid tümörlere kıyasla düşük Z-skoruna sahip olmaya daha meyilli oldukları saptanmıştır (p=0,055).** Ortalama olarak baktığımızda lenfoma grubunun Z-skoru -0,47 iken solid tümörlerin ortalama Z-skoru -0,19 idi (p= 0,119) (Tablo-26).

Tablo-26: Lenfoma ve Solid Tümör Vakalarının Dağılımı ile Düşük Z-skorunun İlişkisi

	Z-Skoru ≤ -1		Z-Skoru > -1		p
	n	%	n	%	
Lenfoma	12	% 57,1	16	% 32,7	0,055 ^{X²}
Solid tümör	9	% 42,9	33	% 67,3	

Vakaların biyokimyasal verileri ile Z-skoru arasında ilişki saptanmadı. **Z-skoru ≤ -1 olan vaka grubunun 25(OH)D ortalaması 19,4 iken Z-skoru < -1 olan grubun ortalaması 24 ng/mL saptandı fakat bu 4,5 birimlik fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,142)** (Tablo-27).

Tablo-27: Biyokimyasal Veriler ile Düşük Z-skoru İlişkisi

	Z-Skoru ≤ -1		Z-Skoru > -1		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Ca (mg/dL)	9,8 ± 0,3	9,8	9,8 ± 0,4	9,8	0,985 ^m
P (mg/dL)	4,6 ± 0,7	4,7	4,5 ± 0,7	4,5	0,284 ^m
Mg (mmol/L)	0,88 ± 0,05	0,90	0,85 ± 0,08	0,85	0,052 ^m
ALP (U/L)	184,2 ± 86,3	178,0	182,1 ± 92,6	180,5	0,829 ^m
PTH (pg/mL)	44,3 ± 17,1	42,0	42,6 ± 24,2	36,0	0,340 ^m
25(OH) D (ng/mL)	19,4 ± 8,1	18,8	24,0 ± 12,0	22,6	0,142 ^m

Vakaların D vitamini kullanma ve geçmişte ihtiyaç duymuş olma oranları arasında her iki grupta anlamlı fark saptanmadı (Tablo-28).

Tablo-28: D Vitamini Kullanımı ile Düşük Z-skoru İlişkisi

	Z-Skoru ≤ -1		Z-Skoru > -1		p
	n	%	n	%	
Geçmişte D Vitamini Kullanma Öyküsü (+)	15	% 71,4	34	% 69,4	0,960 ^{X²}
(-)	6	% 28,6	14	% 28,6	
Tetkik Sırasında D Vitamini Kullanma (-)	14	% 66,7	39	% 79,6	0,248 ^{X²}
(+)	7	% 33,3	10	% 20,4	
Kalsiyum Kullanımı (-)	21	% 100,0	49	% 100,0	1,000 ^{X²}
(+)	0	% 0,0	0	% 0,0	

Vakaların kullandıkları kemoterapötikler iki ajan dışında düşük ve normal Z-skoru olan iki grupta benzerdi. **Vinkristin kullanımı Z-skoru ≤ -1 olan grupta %23,8 iken Z-skoru > -1 olan grupta %49 idi (p=0,050). Öne çıkan diğer ajan ise bleomisin idi, Z-skoru ≤ -1 olan grubun %42,9'u kullanmışken Z-skoru > -1 olan grupta %20,4 idi. (p=0,053).** Kortikosteroid kullanım oranlarında her iki grupta anlamlı fark saptanmadı (Tablo-29).

Tablo-29: Kemoterapötikler ile Düşük Z-skoru ilişkisi

	Z-Skoru ≤ -1		Z-Skoru > -1		p
	n	%	n	%	
Kortikosteroid	5	% 23,8	10	% 20,4	0,751 ^{X²}
Rituksimab	2	% 9,5	3	% 6,1	0,632 ^{X²}
Metotreksat	2	% 9,5	3	% 6,1	0,632 ^{X²}
Vinkristin	5	% 23,8	24	% 49,0	0,050 ^{X²}
Etoposid	6	% 28,6	18	% 36,7	0,510 ^{X²}
Siklofosfamid	4	% 19,0	11	% 22,4	0,751 ^{X²}
Prokarbazin	1	% 4,8	4	% 8,2	1,000 ^{X²}
Doksorubisin	14	% 66,7	34	% 69,4	0,822 ^{X²}
Bleomisin	9	% 42,9	10	% 20,4	0,053 ^{X²}
Dakarbazin	8	% 38,1	13	% 26,5	0,333 ^{X²}
Vinblastin	9	% 42,9	11	% 22,4	0,083 ^{X²}
Daktinomisin	2	% 9,5	9	% 18,4	0,352 ^{X²}
Sisplatin	2	% 9,5	12	% 24,5	0,151 ^{X²}
Karboplatin	3	% 14,3	9	% 18,4	0,678 ^{X²}
İfosfamid	3	% 14,3	10	% 20,4	0,546 ^{X²}
Sitarabin	1	% 4,8	3	% 6,1	1,000 ^{X²}
Alkilleyiciler	15	% 71,4	29	% 59,2	0,331 ^{X²}
Antibiyotikler	15	% 71,4	38	% 77,6	0,584 ^{X²}
Antimetabolitler	7	% 33,3	20	% 40,8	0,556 ^{X²}
Vinka Alkaloidleri	14	% 66,7	34	% 69,4	0,822 ^{X²}

Vakaların radyoterapi uygulanan bölgeleri, dozu ve süresi ile Z-skorumları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-30).

Tablo-30: Radyoterapi ile Düşük Z-skoru ilişkisi

		Z-Skoru ≤ -1		Z-Skoru > -1		p
		Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Radyoterapi	(+)	11	% 52,4	24	% 49,0	0,794 ^{X²}
	(-)	10	% 47,6	25	% 51,0	
Boyun RT		9	% 42,9	15	% 30,6	0,323 ^{X²}
Batın RT		2	% 9,5	7	% 14,3	0,585 ^{X²}
Kraniospinal RT		0	% 0,0	3	% 6,1	0,549 ^{X²}
Doz (Gy)		21,6 ± 5,5	25,2	30,4 ± 33,7	22,6	0,640 ^m
Süre (hafta)		2,3 ± 1,0	2,0	3,8 ± 2,7	3,0	0,101 ^m

Vaka grubunun %15'inde mevcut olan hipotiroidi dağılımı da Z-skoruna göre ayrılan iki grupta anlamlı fark göstermedi ($p=0,717$). Aynı şekilde puberte gelişiminin dağılımı da iki grupta benzerdi (Tablo-31).

Tablo-31:Hipotiroidi ve Pubertal Gelişim ile Düşük Z-skoru İlişkisi

		Z-Skoru ≤ -1		Z-Skoru > -1		p
		n	%	n	%	
Hipotiroidi (n=63)	(+)	4	% 19,0	7	% 14,3	0,717 ^{x2}
	(-)	16	% 76,2	36	% 73,5	
Puberte (n=68)	Prepubertal	10	47,6%	22	44,9%	0,962 ^{x2}
	Pubertal	10	47,6%	26	53,1%	

Z-skoruna göre ayrılan iki grup arasında vakaların tanı anında kemik metastazı, KİT, nüks ve ikincil malinite oranları anlamlı fark göstermedi (Tablo-32).

Tablo-32: Vakaların Takipleri ile İlgili Veriler ile Düşük Z-skoru İlişkisi

		Z-Skoru ≤ -1		Z-Skoru > -1		p
		n	%	n	%	
Tanı Anında Kemik Metastazı	(+)	4	% 19,0	7	% 14,3	0,616 ^{x2}
	(-)	17	% 81,0	42	% 85,7	
KİT	(+)	1	% 4,8	2	% 4,1	1,000 ^{x2}
	(-)	20	% 95,2	47	% 95,9	
Nüks	(+)	1	% 4,8	6	% 12,2	0,339 ^{x2}
	(-)	20	% 95,2	43	% 87,8	
İkincil Malinite	(+)	1	% 4,8	3	% 6,1	1,000 ^{x2}
	(-)	20	% 95,2	46	% 93,9	

Vakaların hasta bilgi formundaki verileri Z-skorlarına göre incelendiğinde, cevapların dağılımı her iki grupta benzerdi. KMY ile ilişkili olabilecek kemik kırığı öyküsü ve spor yapma sıklığında da anlamlı fark saptanmadı (Tablo-33).

Tablo-33: Hasta Bilgi Formu Verileri ile Düşük Z-skoru İlişkisi

		Z-Skoru ≤ -1		Z-Skoru > -1		p
		n	%	n	%	
10:00- 16:00 Arasında	(-)	6	% 28,6	15	% 30,6	0,864 ^{X²}
Dışarıya Çıkma	(+)	15	% 71,4	34	% 69,4	
10:00- 16:00 Arasında	Hiç	6	% 28,6	15	% 30,6	0,977 ^{X²}
Dışarıda Geçirilen Vakit	Haftada 3'ten az	5	% 23,8	12	% 24,5	
	Haftada 3'ten çok	10	% 47,6	22	% 44,9	
10:00- 16:00 Arasında	15 dakikadan az	7	% 33,3	15	% 30,6	0,822 ^{X²}
Dışarıda Geçirilen Vakit	15 dakikadan çok	14	% 66,7	34	% 69,4	
Güneş Koruyucu	(+)	5	% 23,8	14	% 28,6	0,681 ^{X²}
Krem/Aksesuar	(-)	16	% 76,2	35	% 71,4	
Gölgede Kalmayı	(+)	15	% 71,4	33	% 67,3	0,736 ^{X²}
Tercih Etme	(-)	6	% 28,6	16	% 32,7	
Muhafazakar Giyim	(+)	1	% 4,8	3	% 6,1	1,000 ^{X²}
Tercih Etme	(-)	20	% 95,2	46	% 93,9	
Kemik Kırığı	(-)	18	% 85,7	40	% 81,6	0,678 ^{X²}
	(+)	3	% 14,3	9	% 18,4	
Spor Yapma	(+)	9	% 42,9	14	% 28,6	0,244 ^{X²}
	(-)	12	% 57,1	35	% 71,4	
Spor Yapma Sıklığı	Hiç	12	% 57,1	35	% 71,4	0,185 ^{X²}
	Haftada 3'ten az	7	% 33,3	7	% 14,3	
	Haftada 3'ten çok	2	% 9,5	7	% 14,3	

4.6. Özel Vakalar

Büyüme hormonu eksikliği nedeniyle tedavi görmüş olan 3 hasta, pubertal gelişim bozukluğu olan 2 hasta ve Z-skoru -2'den düşük olan 3 vakanın detaylı bilgileri incelenmiştir.

6,5 yaşında tanı alıp tetkik sırasında 14,5 yaşında olan kranial tutulumlu multifokal LCH tanılı bir erkek hastanın çoklu endokrinolojik bozukluklarını ayrıca incelendi. Bu hastanın tartısı 7,2 persentilde, boyu <0,2 persentilde ve VKİ 25,8 olup 90 persentildegdi. Hastalık üç kere nüks ettiğinden tedavisi çok uzun bir süreye yayılmış ve intravenöz metotreksat tedavisi almıştı. Diabetes insipidus, puberte tarda, hipotiroidi, uzun süreli metilprednizolon kullanımına bağlı sekonder adrenal yetmezlik ve büyüme hormonu eksikliği gelişmiş. Hasta doğru zamanda testosteron tedavisi başlatıldığından puberte gelişimi normal düzenine girmiş durumda. Hasta ayrıca 2016 yılından beri çok düşük Z-skorları nedeniyle bifosfonat tedavisi dahi almıştı.

5,5 yaşında tanı alıp tetkik sırasında 12,5 yaşında olan nazofaringeal bölgede evre 3 rabdomiyosarkom tanısı ile izlenen bir kız hasta da vakalardan biriydi. Bu hasta 52 kür VAC

tedavisi ve yüz-boyun bölgesine toplam 46 Gy radyoterapi almıştı. Bu hastanın hipotiroidisi yoktu, pubertal gelişimi normal seyretmişti. 2016 yılında büyüme hormonu eksikliği tanısı ile bir süre tedavi almıştı. Bu hastanın da düzeltilmiş Z-skoru -0,9'du.

5,5 yaşında tanı alıp tetkik sırasında 17,5 yaşında olan evre IA HL tanılı erkek hasta da büyüme hormonu eksikliği nedeniyle hormon replasman tedavisi almıştı. Hasta 2 kür OEPA ve boyun radyoterapisi almıştı. Bu hastanın pubertal gelişimi normal seyretmiş fakat hipotiroidi nedeniyle tedavi almaktaydı. Hastanın tedavi sonrası kemik kırığı öyküsü mevcut olup düzeltilmiş Z-skoru 1,6 saptandı.

4 yaşında tanı alıp tetkik sırasında 6 yaşında olan HL tanılı IIIB evreli bir hastadan ayrıca bahsedilmek istenmektedir. Bu hastaya ilk KMY tanıdan 1,5 yıl sonra çekilmiş ve Z-skoru -3,1 saptanınca çekilen vertebra grafisinde kompresyon fraktürü saptanmış. Yaklaşık 1 yıl sonra düzenli D vitamini ve aralıklı kalsiyum takviyesi ile ham Z-skoru -1,6, düzeltilmiş Z-skoru ise -1,2'ye kadar artmış olarak saptanmıştı. Hastamızın tetkik sırasında 25(OH)D düzeyi 24,9 ng/mL idi ve 1500 iu replasman almaktaydı. Hastanın bunun dışında kemik kırığı öyküsü veya hipotiroidisi bulunmamaktaydı.

15,5 yaşında tanı alıp tetkik sırasında 18 yaşında olan sağ sürrenal bölgede ganglionöromu cerrahiyle tedavi edilmiş olan bir kız hastanın primer amenore nedeniyle oral kontraseptif tedavisi alması gerekmiştir. Bu hastanın primer amenoresi ganglionöromun salgıladığı androjenlere bağlı polikistik over sendromu olduğu düşünülmüş. Hastanın bunun dışında pubertal gelişimi zamanında ilerlemiş ve boyu 168 cm'e ulaşmıştır. Hipotiroidisi yoktu ve hiç D vitamin replasman ihtiyacı olmamıştı. Z-skoru 0,3 ve T-skoru 0 saptanmıştır.

6 aylık nöroblastom tanısı alan ve tetkik sırasında 13,5 yaşında olan bir diğer kız hastanın ise takibinde prematür telarşi gelişmiş fakat daha sonra pubertesi herhangi bir tedavi gerekmeksizin olağan ilerlemiştir. Hipotiroidi nedeniyle L-tiroksin tedavisi kullanmaktaydı ve 1000 iu replasman alıyor olmasına rağmen 25(OH)D düzeyi 14 ng/mL saptanmıştı. Hastanın düzeltilmiş Z-skoru 1,2 idi ve kemik kırık öyküsü bulunmamaktaydı.

15,5 yaşında tanı alıp tetkik sırasında 17,9 yaşında olan evre IIA HL tanılı kız hasta tanı anında pubertal olup tiroit fonksiyonlarında anormallik izlenmemişti. Hastanın boyu 6 persentilde idi ve Z-skoru -1,7 iken hacimsel olarak düzeltince -2,8'e düşen nadir hastalardan biriydi. Bu hastanın kemik kırığı öyküsü bulunmamaktaydı.

11 yaşımda tanı alıp tetkik sırasında 12 yaşımda olan evre 3 anaplastik büyük B hücreli lenfoma tanılı erkek hastanın boy ve tartı persentilleri normal aralıktaydı. Z-skoru -2,6 iken hacimsel düzeltme ile -2 olarak hesaplandı. Bu hasta D vitamini replasmanı almaktaydı, tiroit fonksiyonları normaldi ve pubertal gelişimi normal ilerlemekteydi. Bu hastanın da kemik kırığı yoktu.



5. TARTIŞMA

D vitamini ile İlgili Veriler

Çalışmamızda sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu ile vaka grubunun D vitamini yetersizliği (sırayla %47,1 ve %45,7) ve eksikliği (sırayla %17,1 ve %15,7) sıklıkları benzer saptandı. 25(OH)D ortalaması kontrol grubunda 21 ng/mL ve vaka grubunda 22,6 ng/mL saptanmıştır. Bu benzerliği değerlendirirken kontrol grubumuzda D vitamini kullanan olmadığını, vaka grubunda ise tetkik sırasında %24,3'ünün takviye alıyor olduğu unutulmamalıdır.

Türk çocuklarında 2006'da yapılmış prevalans çalışmasında 25(OH)D'nin 20 ng/mL altındaki sıklığı %40 saptanmış olup bizim oranımızdan biraz daha düşük bulunmuştur. [105] Lenfomalar ve solid tümörler ayrıca incelendiğinde D vitamini yetersizliği ile anlamlı fark saptanmamıştır. Sadece kanser sağ kalanlarında D vitamin düzeyinin incelendiği üç çalışma bulunmuştur [14, 15, 17] fakat tedavisi devam etmekte olan vakaların da dâhil edildiği çalışmalar incelenmiştir.

Modan-Moses ve arkadaşlarının 211 lösemi/lenfoma ve solid tümör vakasını dâhil ettikleri kontrol grubunun olmadığı çalışmada, D vitamini yetersizliği 15- 20 ng/mL ve eksikliği 15 ng/mL 'nin altı olarak kabul edilmiş. **Vakaların 25(OH)D ortalaması bizim çalışmamızla benzer şekilde 20,6 ng/mL saptanmış ve %47,9'unda D vitamini 20 ng/mL'nin altında saptanmış olup kontrol grubu olmadığından karşılaştırma olanağı mümkün olmamıştır.** Vakaların tanılarıyla D vitamini yetersizliği arasında da fark saptanmamış [17]. Ashraf ve arkadaşlarının 68 pediatrik kanser sağ kalanı ve 30 kontrol grubunun 0-6 ve 18. aylarda üç kez D vitamin düzeyini incelediği çalışmada 30 ng/mL eşik olarak kabul edilmiş. **Kontrol grubuyla vaka grubu arasında D vitamini yetersizliği oranları arasında anlamlı fark saptanmamış** [15]. Bilariki ve arkadaşları tedavisi tamamlanmış 51 vakalık, daha çok beyin tümörü ve osteosarkom tanılı hastalardan oluşan, kemik sağlığı taraması yaptıkları bir çalışma yapmışlardır. **%61 oranında 25(OH)D düzeyini <20 ng/mL saptamışlardır fakat kontrol grubu bulunmamaktadır** [14].

Tedavisi devam eden ve tamamlanmış olan kanser hastalarının beraber dâhil edildiği çalışma sonuçları da incelenmiştir. Saki ve arkadaşlarının İran'da yaptıkları çalışmada idame kemoterapisi devam eden ve tedavisi tamamlanmış olan 50 solid tümör vakası ile 50 sağlıklı vakanın biyokimyasal değerleri ve KMY ölçümleri karşılaştırılmıştır. Güneş maruziyeti 15 ve

30 dakikaya göre gruplara ayrılmış, fiziksel aktivite ise haftanın 3 gününden az veya çok olmasına göre yeterli veya yetersiz olarak sınıflandırılmıştır. D vitamini eksikliği eşik değeri olarak 20 ng/mL belirlenmiş ve tüm örnekler sonbaharda elde edilmiş. **Sağlıklı vakalarda D vitamini yetersizliği sıklığı %65,3 iken solid tümör vakalarında %52,4 saptanmış ve bu fark bizim çalışmamızdakiyle benzer şekilde anlamlı saptanmamış** ($p=0,28$) [16]. Sinha ve arkadaşlarının, çoğunun tedavisi devam etmekte olan **61 lösemi/lenfoma ve solid tümör vakasını içeren çalışmasında kontrol grubuna göre D vitamini yetersizliği daha sık saptanmıştır. Lösemi/lenfoma olan grupta D vitamini yetersizliği solid tümör grubuna göre daha sık saptanmış fakat bu fark anlamlı bulunmamıştır** [12]. Hindistan’da yapılan bir çalışmada 51 lösemi/lenfoma ve solid tümörden oluşan vaka grubu ile 51 sağlıklı vaka karşılaştırılmıştır. Tedavileri devam eden vakaların dâhil edildiği çalışmada D vitamin takviyesi alan hastalar dâhil edilmemiş. D vitamin eksikliği için eşik değer 30 ng/mL kabul edilmiş ve tüm örnekler mart ve temmuz ayları arasında elde edilmiştir. **D vitamini yetersizliği sıklığı lösemi/lenfoma vakalarında %82, solid tümör vakalarında %75 ve sağlıklı kontrol grubunda ise %51 saptanmıştır** [13].

Bulguları derlemek gerekirse, D vitamini eksikliğini daha sık bulan çalışmalar ya tedavisi devam eden vakaların dâhil edildiği çalışmalar ya da osteosarkom ağırlıklı vaka gruplarını inceleyen çalışmalardır.

D vitamini ve yaş

Literatürde yaş küçüldükçe 25(OH)D düzeylerinin arttığını bildiren çalışmalar mevcut [15, 17, 105, 106]. Fakat bizim çalışmamızda yaş ile 25(OH)D düzeyleri arasında ne kontrol ne vaka grubunda fark saptanmıştır. Her ne kadar kontrol grubumuzun anlamlı olarak daha genç olmasının sonuçları ne oranda etkilemiş olduğunu net bilemeyecek de olsak, kendi çalışmamızda yaş ile 25(OH)D arasında ilişki saptamadığımızdan ciddi bir farklılık olmayacağını düşünmekteyiz.

Ayrıca, 25(OH)D düzeyleri bu haliyle bile vaka grubunda daha yüksek olduğundan, bu fark ancak vaka grubu lehine artış ile sonuçlanırdı. Kanser hastaları daha sık hekim tarafından değerlendirildikleri ve tetkik edildikleri için kış aylarında profilaksi kullanımı ve olası D vitamini yetersizliğinin daha erken fark edilerek düzeltilmesi vaka grubunun 25(OH)D ortalamasının daha yüksek olmasını açıklayabilir. Nitekim vakalarımızın %70’inin D vitamini kullanma öyküsü bulunmaktaydı.

D vitamini ve cinsiyet

Çalışmamızda D vitamini yetersizliği sıklığı kızlarda anlamlı olarak daha fazla saptandı. Sağlıklı Türk çocuklarındaki eğilim de bu yöndedir [105]. Mohan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada D vitamini sıklığı lösemi/lenfoma ve solid tümörlerden oluşan vaka grubunda kızlarda %16 daha sık saptanmış ve bulgumuzla uyumludur [13]. Ashraf ve arkadaşları da benzer şekilde D vitamini ortalamasının kızlarda anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptamıştır ve bu farkın kız çocuklarının kültürel nedenlerle dışarıya daha az çıkmasıyla açıklanabileceğini savunmuştur [15]. Bu açıklama bizim çalışmamız için geçerli değildir çünkü cinsiyet ile dışarıya çıkma ki-kare testi ile ayrıca değerlendirilmiş olup anlamlı fark saptanmamıştır. Sağlıklı Türk çocuklarındaki benzer bulgunun muhafazakâr giyim ile açıklanabileceği söylenmiş fakat bizim çalışmamızda böyle bir ilişki saptanmamıştır. İki farklı çalışmada ise cinsiyet ile 25(OH)D düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır [12, 17].

D vitamini ve VKİ

Çalışmamızda VKİ, D vitamini yetersizliği olan grupta anlamlı olarak 1,5 birim daha yüksek saptanmıştır. Sağlıklı Türk çocuklarında yapılan çalışmada da D vitamini ile VKİ ters orantılı saptanmıştır [105]. Ashraf ve arkadaşları da benzer şekilde D vitamini yetersizliği olan çocuklarda VKİ ortalamasını daha yüksek olarak saptamıştır [15]. Modan-Moses ve arkadaşları tartı, boy veya VKİ ile 25(OH)D düzeyleri arasında ilişki saptamamıştır [17]. Literatürde fazla tartı ve yüksek VKİ ile D vitamini yetersizliği basitçe dilüsyon ile açıklanabilir fakat neden-sonuç ilişkisinin henüz tam anlamıyla aydınlatılamadığı da belirtilmektedir [107].

D vitamini ve biyokimya

Çalışmamızda D vitamini yetersizliği olan grubun fosfor ortalaması, normal aralıkta kalmasına rağmen 0,5 mg/dL anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Ashraf ve arkadaşları biyokimyasal verilerle D vitamin düzeyleri arasında ilişki saptamamıştır [15]. Sinha ve arkadaşları da kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz ortalamalarının D vitamini düzeyleriyle ilişkisini saptamamıştır [12]. Fosfor düzeylerinin düşük olması beklenirken yüksek saptanmış olmasını açıklayacak bir bilimsel veri bulunamamış olup aradaki fark az olduğundan klinik anlamda kayda değer bulunmamıştır.

Çalışmamızda D vitamini yetersizliği olan grupta parathormon 20 pg/mL, her iki değer de normal aralıkta olacak şekilde, anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Parathormonu inceleyen az sayıda çalışma mevcut olmakla birlikte Sinha ve arkadaşları da vaka grubunda

değil fakat kontrol grubunda aynı bulguyu saptamıştır [12]. Bilariki ve arkadaşları da %61 saptadıkları D vitamini yetersizliği sıklığında, istatistiksel anlamlılığını belirtmeden, vakaların yarısının parathormon ortalamasının yüksek olduğunu saptamıştır [14].

Alkalen fosfataz ortalaması her iki grupta da normal aralıkta olup, D vitamini yetersizliği olan grupta 25 birim daha yüksek olup anlamlı saptanmamıştır. D vitamini metabolizması düşünülünce bu bulgu anlamlıdır fakat literatürdeki çalışmalarda da istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır [12, 17, 105].

D vitamini ve tedaviler

Çalışmamızda sitarabin kullanımı ve D vitamini yetersizliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Sitarabin kullanan hastaların tamamının D vitamini yetersiz düzeyde idi fakat toplam vaka sayısı 4 olduğundan bu bulgunun pratik anlamı tartışmalıdır. Nitekim literatürde de sitarabin ile D vitamin ilişkisi ile ilgili bilgi bulunamamıştır.

Kortikosteroidler ile D vitamini yetersizliği temel bilgi haline gelmiş bir bağlantıdır fakat çalışmamızda bir ilişki saptanmamıştır. Bu da vakaların sadece %15'inin kullanmış olması ve ortalama 6 hafta gibi kısa bir süre kullanmış olması ile açıklanmaktadır. Literatürde de bu bulgunun desteklendiği çalışmalar mevcuttur [12, 17].

D vitamini ve güneş maruziyeti

Çalışmamızda güneş maruziyetiyle 25(OH)D düzeyleri arasında anlamlılık saptanmadı. Modan-Moses ve arkadaşları güneş maruziyeti yüksek olan hastaların ortalama 25(OH)D düzeyini anlamlı olarak daha yüksek bulmuş [17]. Saki ve arkadaşları da bir kısmının idame kemoterapisi devam etmekte olan solid tümör vaka grubunun ortalama 25(OH)D düzeyini, kontrol grubuna göre sınırda anlamlı olarak daha yüksek bulmuştur. Fakat güneş maruziyeti ve fizik aktivite miktarının vaka grubunda anlamlı olarak düşük olduğunu da belirtmişlerdir. Bunun da vakaların tedavilerinin devam etmesi veya yeni bitmiş olmasıyla ilişkili olduğu düşünüldü [16]. Bu bulguyla beraber değerlendirildiğinde, vakalarımızın %70'i güneşli saatlerde dışarıya çıktığından ve yine %70'inin replasman öyküsü olduğundan güneş maruziyetiyle bağlantı kurulamadığı düşünülmektedir.

D vitamini ve mevsim

Çalışmamızda beklendiği şekilde 25(OH)D düzeyleri yaz döneminde (nisandan ekime kadar) anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Modan-Moses ve arkadaşlarının çalışması da mevsimsel etkilenmeyi göstermiştir [17].

Kemik Mineral Yoğunluğu ile İlgili Veriler

Vaka grubumuzun ham Z-skoru ortalaması -1 olarak sınırdan düşük ve düzeltilmiş Z-skoru ortalaması ise -0,3 olarak normal saptanmıştır. **Vakaların %30'unun (n=21) düzeltilmiş Z-skoru -1'den ve %2,9'unun (n=2) Z-skoru -2'den düşük saptandı.** Lenfoma vakalarının %42,9'unda düşük Z-skoru karşılık solid tümör vakalarının %21,4'ü düşük Z-skoru sahipti. Lenfoma vakalarının daha düşük Z-skorlarına meyilli olmalarının nedeni tanı yaş ortalamasının anlamlı olarak 5,5 yıl daha ileri oluşu ve belki biraz da anlamlı erkek hâkimiyetinin olması ile açıklanabileceği düşünülmüştür.

Muszynska ve arkadaşlarının 2014'te tedavisi tamamlanmış 43 pediatrik vakada yayınladığı çalışmada, HL ve NHL vakalarının 5 yıllık takiplerinde yapılan KMY ölçümlerinde (hacimsel olarak farklı bir yöntemle düzeltilen Z-skorları kullanılmış) sadece 3 vakada düşük Z-skoru (<-2 SDS) saptanmış ve **KMY'de topluma göre düşüklük olmadığı gösterilmiştir** [19]. 2017 yılında Siegel ve arkadaşları 475 kanser tedavisi tamamlanmış pediatrik vakanın KMY değerlerini incelemiştir. Ortalama tanı yaşı 6 yıl, DXA çekilme yaşı 13,8 yıl (6-21 yaş), tedavinin sonlanması ile DXA arasında geçen süre ise 5,4 yıl olarak saptanmış. Vakaların %29,3'ünün ham Z-skorlarının <-1 (düşük), %8,2'sinin <-2 (çok düşük) olduğu saptanmış. **Bizim bulgumuzun tam tersi olarak lösemi/lenfoma vakalarının %6,5'u düşük Z-skoruна sahipken, solid tümör vakalarının %20'sinin düşük Z-skoru olduğu gösterilmiştir fakat Z-skorlarında düzeltme yapılmadığı göz ardı edilmemelidir** [18]. Polgreen ve arkadaşları ise tedavisi tamamlanmış 319 pediatrik lösemi/lenfoma ve solid tümör vakası ile bu vakaların sağlıklı 208 kardeşi ile KMY değerlendirmesi yapmıştır. **Bu çalışmada da Z-skorları düzeltilmemiş haliyle değerlendirildiğinde lomber bölgede düşük Z-skor riski vaka grubunda 1,7 kat daha fazla bulunmuş fakat boya göre düzeltilmiş Z-skorlarında bu fark saptanmamıştır** [93]. Kaste ve arkadaşlarının 2009 yılında HL sağ kalan çocuklarında geriye dönük yaptığı çalışmada QCT tekniği ile ölçüm yapılmış ve ortalama takip süresi 9,5 yıl olarak saptanmış. Kontrol grubunun olmadığı çalışmada **KMY değerlerinde normal popülasyona göre anlamlı fark saptanmamıştır** [20]. Biliriki ve arkadaşları tedavisi tamamlanmış 51 vakalık daha çok beyin tümörü ve osteosarkom tanılı hastalardan oluşan kemik sağlığı taraması yaptıkları bir çalışmada, alansal ham Z-skorları kullanmış olup hastaların çoğunun boyu normal olduğundan boya göre düzeltme yapmamışlardır. **%32,7 sıklıkta düşük Z-skoru ($<-1,5$ SDS) ve %9,6 sıklıkta çok düşük Z-skoru ($<-2,5$ SDS) saptamıştır** [14]. Henderson ve arkadaşlarının 1996 yılında yayınladığı çalışmada kanser tedavisi tamamlanmış 60 çocuğun

(yaşları 5,5 ile 20 arasında değişkenlik göstermekte olan) tedavi bitiminden sonra 1 ile 14 yıl arasında değişkenlik gösteren zamanlarda KMY verileri düzeltilmeden değerlendirilmiştir. **Hastaların ortalama Z-skoru -0,28 olarak normal saptanmıştır** [21]. Saki ve arkadaşlarının bir kısmı idame kemoterapisi devam eden bir kısmı tedavisi tamamlanmış 50 pediatrik solid tümör vakası ile yapılmış çalışmasında kemik mineral yoğunluk ölçümü DXA ile elde edilmiş. Z-skoru eşik değeri -2 olarak kabul edilmiş ve büyümekte olan kemiklerin sonuçları etkilememesi için değerler ayrıca, bizim çalışmamızdaki yöntemle, hacimsel olarak düzeltilmiştir. Bizde -2'den düşük olan Z-skor sıklığı %2,9 iken onların çalışmasında **vaka grubunda düşük Z-skoru sıklığı %20,5 iken kontrol grubunda %12,5 saptanmıştır (p=0,399)**. Femoral bölgeden ölçülen Z-skorumları kontrol grubuna göre kanser hastalarında anlamlı olarak daha düşükken, lomber bölgeden ölçülen değerler kanser hastalarında daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış [16].

Vaka grubunun ilerleyen dönemdeki durumunu öngörebilmek adına çocukluk çağında kanser geçirip erişkin dönemde tetkik edilen vaka çalışmaları da incelenmiştir. Kelly ve arkadaşları 2005 yılında çocukluk çağında solid tümör geçirmiş ve tetkik sırasında ortalama 22 yaşında olan 38 vakalık bir çalışma yayınlamıştır. Vakaların ortalama tanı yaşı 8,9 ve ortalama takip süresi 12,6 yıl saptanmıştır. **Ham Z-skorumlarına göre yapılan değerlendirmede vakaların %34'ünde düşük Z-skoru (<-1) ve %10'unda ise çok düşük Z-skoru (<-2) saptanmıştır** [108]. Aisenberg ve arkadaşları 1998 yılında, çocukluk çağında aldığı kanser tedavisi sonlandıktan sonra en az 2 yılı geçirmiş ve çalışma anında en az 20 yaşında olan toplam 40 vakadan oluşan bir çalışma yayınlamıştır. Ortalama tanı yaşı 12,7 yıl, %40'ı solid tümör, %35'i lenfoma ve % 25'i lösemi vakalarından oluşan bir vaka grubu dâhil edilmiş ve BMD değerleri SDS olarak hesaplanmış. Büyük çoğunluğu kadınlarda olmak üzere %40 vakada gonadal disfonksiyon, %22 vakada hipotiroidi, %12 vakada ise büyüme hormonu eksikliği saptanmıştır. **Bu çalışmada kanser tedavisi gören hastaların sağlıklı gruba göre femoral ve tüm vücut BMD'de daha düşük değerlere sahip olduğu fakat lomber bölgede fark olmadığı gösterilmiştir** [90]. Çocukluk çağında kanser geçirip erişkin dönemde tetkik edilmiş olan Holzer ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınlanan **osteosarkom geçirmiş olan 48 ve tetkik sırasında ortalama yaşı 32 olan vaka grubunun %20,8'i osteoporotik (T-skoru <-2.5) ve %43,7'si osteopenik (T-skoru -1 ila -2.5) saptanmıştır** [58].

Kemik mineral yoğunluğu ve yaş

Çalışmamızda ileri tanı yaşının düşük Z-skoru ile bağlantılı olabileceği gösterilmiştir. Üç çalışma da benzer şekilde ileri tanı yaşının düşük Z-skorumları ile bağlantılı olduğunu

saptamıştır [19, 20, 109]. Bunun aksi olarak Bilariki ve arkadaşları erken tanı yaşı ile kemik kırığı riskinin ve ileri tetkik yaşı ile düşük Z-skorerlarının bağlantılı olduğunu göstermiştir [14]. Bu bulgunun tanı yaşı ortalaması 8,4 olan vaka grubumuzun kemik yoğunluğunun en hızlı şekilde geliştiği dönemde hastalık sürecini ve tedavileri geçirmeleri ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Bu farkın pubertal gelişim durumuyla gösterilememiş olmasını ise vaka sayımızın yetersiz olması ile açıklayabilmekteyiz.

Kemik mineral yoğunluğu ve cinsiyet

Çalışmamızda cinsiyet ile Z-skorerları arasında ilişki bulunmamıştır. Fakat lenfoma grubunun düşük Z-skoreru ile bağlantılı olduğu ve bu gruptaki anlamlı erkek hâkimiyeti, erkeklerin daha düşük Z-skoreru açısından riskli olabileceklerini düşündürmüştür. Üç çalışmada erkeklerin düşük KMY skoruna sahip olma riskleri daha yüksek saptanmıştır [18, 20, 110]. Bilariki ve arkadaşları cinsiyetle KMY skorerları arasında ilişki saptamamıştır [14]. Erkeklerin zirve kemik yoğunluğunu daha ileri yaşta sağlıyor olmasının tetkik anında Z-skorerlarının daha düşük olmasına neden olabileceği düşünülmüştür.

Kemik mineral yoğunluğu ve antropometrik ölçümler

Çalışmamızda KMY ile antropometrik ölçümler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu veriyi HL ve NHL vakalarında normal Z-skoreru ortalaması tespit eden ve boy-tartı ölçümleriyle bir bağlantı olmadığını gösteren bir çalışma desteklemektedir [19]. Polgreen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise düşük tartılı olmak düşük Z-skoreru ile ilişkili saptanmış [93]. Tartısı yüksek olan hastaların KMY değerlerinin istatistiksel olarak daha yüksek olması, kemiklere binen yükün yapımı desteklemesi ile açıklanmıştır [58].

Kemik mineral yoğunluğu ve takip süresi

Çalışmamızda Z-skorerlarının tanı ve tedavi bitiminden sonraki süre arttıkça düzeldiği gösterilmiştir. Bu bulgu çoğu çalışmada desteklenmektedir [110-112] fakat erişkin dönemde aksi yönde bulgular saptayan çalışmalar da mevcuttur [90, 108].

Henderson ve arkadaşlarının 1998 yılında tedavi başında ve tedavi bitiminden sonraki 1 yılı kapsayan dönemde tekrarlayan KMY ölçümleri yaptığı bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmada tedavi başında vakaların yarısının Z-skorerlarının düşük olduğu ve Z-skorerların takip boyunca bir düzelme göstermediği saptanmıştır. Fakat bir yıllık sürenin düzelme için kısa olduğunu düşündüklerini belirtmişlerdir, bizim çalışmamız da 3,5 yıldan sonra değerlerin düzelmeye başladığını gösterdiğinden bu teoriyi desteklemektedir [87]. Nitekim aynı ekibin

1996'da yayınlanan çalışmasında tedavi bitiminden ortalama 4,3 yıl sonra bakılan (1 ile 14 yıl arasında değişkenlik göstererek) Z-skor ortalaması -0,28 saptanmıştır [21]. Kelly ve arkadaşları yapılan diğer çalışmalara göre düşük Z-skor sıklığını daha fazla bulmalarını, diğer çalışmalara göre daha uzun bir dönemden sonra tetkik etmelerine bağlamışlar fakat bunu verilerle göstermemişlerdir [108].

Hastalık süreci ve kemoterapilerin kemik sağlığına olumsuz etkisini oldukça çarpıcı bir şekilde ortaya koyan bir çalışmadan söz edilecektir. Arikoski ve arkadaşları 1999 yılında lösemi ve solid tümör vakalarını tanı anında ve tanıdan 1 yıl sonra iki kere KMY ile değerlendirmiştir. Hacimsel BMD skorları hesaplanmış ve tanı anına göre 1. yıldaki femoral BMD değerlerinin düştüğü, kontrol grubundaki değerlerin ise yaşları arttıkça olağan şekilde arttığı gösterilmiştir [109]. Hastalık ve tedavi süreci bittikten sonra kemik yoğunluğunun müdahale edilmese de olağan şekilde artarak düzeldiğini düşünmekteyiz ve takip süresi kısa olan çalışmaların bu nedenle bir ilişki saptayamadıklarını düşünmekteyiz.

Kemik mineral yoğunluğu ve tedaviler

Çalışmamızda vinkristin kullanım oranı normal Z-skoru olan grupta sınırdan anlamlı olarak daha fazla görünmektedir. Böyle bir veri beklemediğimizden vinkristin kullanmış olan hasta grubu ayrıca incelenmiştir. Vinkristin kullanan grubun ortalama tanı yaşının, kullanmayan gruba göre anlamlı olarak 4,5 yaş daha küçük olduğunu saptadık ($p=0,004$). Tanı yaşı ile negatif korelasyon göstermiş olduğumuzdan vinkristinde bu sebeple bir etkilenme olduğunu düşünmekte ve bu verinin klinik anlamı olmadığını düşünmekteyiz. Ayrıca, bleomisin düşük Z-skoru olan grupta daha sık kullanıldığı gözlenmiştir fakat literatürde bleomisin ile ilgili bilgi bulunamamıştır. Literatürde bahsedilen metotreksat, ifosfamid ve kortikosteroidlerle düşük KMY ilişkisi arasındaki ilişki, bizim çalışmamızda saptanmadı [87]. Muszynska ve arkadaşları metotreksat veya radyoterapi ile Z-skorları arasında ilişki saptamamıştır. Siegel ve arkadaşları düşük Z-skorları ile kranial radyoterapi arasında anlamlı ilişki saptamışlardır fakat metotreksat ile saptamamışlardır [18]. Biliriki ve arkadaşları da kemoterapiler ile Z-skorları arasında anlamlı ilişki saptamamıştır [14]. Ayrıca, Aisenberg ve arkadaşları kranial bölgeye yönelik radyoterapinin büyüme hormonu eksikliğine neden olarak kemik yapım ve yıkım dengesinde bozulmaya neden olduğunu öne sürmüştü fakat bu çalışmada vaka sayısından ötürü anlamlı bir ilişki saptayamadıklarını belirtmiştir [90]. Kelly ve arkadaşları ise kemoterapilerin tek başına bir etkisini görmemekle birlikte kemoterapi ajan sayısının artmasıyla Z-skorlarının düştüğünü göstermişlerdir [108].

Deksametazonun prednizolona göre kemik kırığı riskini daha çok arttırdığı belirtilmiş ve kortikosteroidlerin Z-skorlarını azaltabileceği bildirilmiştir [18]. Kaste ve arkadaşlarının sadece HL vakalarının KMY değerlerini incelediği çalışmada ise, vakaların tamamı prednizolon kullanmış fakat KMY değeri ile ilişki bulunmamıştır. Araştırmacılar bunu prednizolon kullanım süresinin kısa olması ile açıklamışlardır [20]. Ayrıca kortikosteroid dozunun 9000 mg/m²'den fazla kullanıldığı zaman KMY değerine etki ettiği belirtilmekte, bizim çalışmamızda kullanılan en yüksek doz metilprednizolonda 4800 mg/m² olduğunu belirtmek istemekteyiz [113].

Kemik mineral yoğunluğu, pubertal gelişim durumu ve tiroit fonksiyonları

Çalışmamızda KMY değerleri ile pubertal durum ve hipotiroidi arasında anlamlı fark saptanmadı. Fakat bizim çalışmamızda gecikmiş pubertesi, büyüme hormonu eksikliği ve hipofiz yetmezliği olan bir hastanın osteoporoz nedeniyle bifosfonat tedavisi aldığını da belirtmemiz gerekir. Muszynska ve arkadaşlarının çalışmasında da hipogonadizm olan çok az vaka bulunduğundan KMY ile bağlantı gösterilememiştir [19]. Siegel ve arkadaşlarının çalışmasında hipogonadizm ile düşük Z-skoru bağlantısı gösterilmiş fakat büyüme hormonu eksikliği ile gösterilmemiştir [18]. Saki ve arkadaşları da pubertal gelişim durumu ile Z-skorları arasında ilişki saptamamıştır [16]. Kaste ve arkadaşları da bizim çalışmamızla benzer biçimde hipogonadizm ile Z-skorları arasında ilişki göstermemiş olup bu durumu zamanında tanı ve tedavi ile ilişkilendirmişler [20]. Aisenberg ve arkadaşları gonadal disfonksiyon ile düşük KMY arasında anlamlı korelasyon saptamıştır fakat bu çalışmadaki hipogonadizm oranı %40 iken bizim çalışmamızda %2,9 idi [90].

Kaste ve arkadaşlarının çalışmasında da hipotiroidinin ilişkisi gösterilmemiş, hipertiroidinin de düşük KMY'ye neden olabileceğini hatırlatmışlar fakat onların çalışmasında da hipertiroidisi olan vaka bulunmadığından inceleme yapılamamıştır [20].

Kemik mineral yoğunluğu ve fiziksel aktivite

Çalışmamızda beklediğimizden farklı olarak fiziksel aktivite sıklığı ile Z-skorları arasında bir ilişki saptanmadı. Polgreen ve arkadaşları %65'ini solid tümör ve lenfoma vakalarının oluşturduğu 319 vakalık kanser sağ kalanlarında KMY değerlendirmesi yapmış. Kısıtlı fizik aktivitenin düşük Z-skoru ile bağlantılı olduğunu saptamışlardır [93]. Saki ve arkadaşlarının solid tümörlerden oluşan çalışmasında vaka grubunun hem fiziksel aktivite sıklığı hem de Z-skoru ortalaması daha düşük olmasına rağmen Z-skorlarının fiziksel aktivite

ile ilişkisi saptanmamıştır [16]. Çalışmamızda spor yapmayanların büyük çoğunluğu oluşturmamasından dolayı ilişki saptanamamış olduğu düşünülmektedir.

Kemik kırığı risk değerlendirmesi

Çalışmamızda tümör veya cerrahi bölgesi dışında kemik kırık öyküsü sıklığı %17,1 (n=12) saptanmıştır. Bu grubun ortalama tetkik yaşı 14,3 ve tanı yaşı 8,3 olarak ortalamadan biraz daha yüksekti. Fakat kemik kırığı olan grubun tanı yaşı, tetkik yaşı ve cinsiyet dağılımı ile kırığı olmayan grup arasında fark saptanmadı. Fakat lenfoma ve solid tümör vakalarındaki dağılıma baktığımızda, **lenfoma grubunda kemik kırığı sıklığının anlamlı olarak yaklaşık 3 kat daha yüksek olduğunu saptadık ($p=0,038$)**. Bunun tek başına tanıyla ilişkisine şüpheyle yaklaşmaktayız çünkü lenfoma grubunun da tetkik yaşı daha fazlaydı. Basitçe yaşam süresi uzadıkça kırık riskinin artmasından doğan bir bulgu olabileceğini düşünmekteyiz. Kemik kırığı sıklığı D vitamini yetersizliği veya düşük Z-skoru ile bağlantı göstermemekteydi. Anlamlı olmasa da kemik kırığı öyküsü olan vakaların sıklığı, D vitamini normal olan grupta 2,5 kat daha fazlaydı ve 25(OH)D ortalaması 4 birim daha yüksekti.

Bilariki ve arkadaşları 51 vakalık solid tümör çalışmasında %21 vakada cerrahi girişim yapılan bölgenin dışında kemik kırığı tespit etmiştir. Onlar da kemik kırığı öyküsü olan vakaların 25(OH)D ortalamasını daha yüksek saptamışlar ve bunu D vitamin takviyesini daha düzenli kullanmaları ile ilişkilendirmişlerdir [14]. Siegel ve arkadaşlarının çalışmasında düşük KMY değeri olan vakaların %18'inin takiplerde kemik kırığı gelişmiş fakat KMY değeri normal olan vakaların da yine %14'ünde kemik kırığı olduğu saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [18]. Kelly ve arkadaşlarının sadece solid tümörleri dâhil ettiği erişkinler üzerinde yapılmış çalışmada ise 38 vakanın 9'unda (%23,6) kemik kırığı öyküsü olup bunların yarısının Z-skoru düşük saptanmıştı [108].

Kısıtlamalar

Çalışmamızın geliştirilebilir en önemli noktasının kontrol grubunun verileri ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Kontrol grubuna da güneş maruziyeti ve fiziksel aktivite sıklığı sorularını sormuş olsaydık değiştirilebilir faktörlerin etkisini daha iyi değerlendirebilirdik. Ayrıca, Z-skor ortalamalarının vakaların yaşlarına göre hacimsel düzelterek sağlıklı popülasyona göre ne kadar düşük olduğunu saptadık. Fakat bazı çalışmalarda da görüldüğü üzere sağlıklı popülasyondaki KMY değerleri ortalamalardakinden düşük olabildiğinden, kontrol grubunun da KMY değerlerini incelemek verilerimizin gücünü arttırabilirdi.

Her ne kadar beslenmenin kemik sağlığına etkisinin göz ardı edilebilecek düzeyde olduğu söylene de, hasta bilgi formlarımıza kalsiyum ve D vitamini içeriği yüksek besinlerin tüketimiyle ilgili sorular sorabilirdik.

Kemik sağlığının değerlendirilmesinde belki zamanla KMY'den daha değerli hale gelecek olan kemik döngüsü göstergelerinden osteokalsin, prokollajen tip 1 N-terminal peptit veya fibroblast growth factor-23 gibi maddelerle ilgili araştırmalar giderek artmaktadır. Bu göstergelerin çocuk yaş gruplarında normal aralıkları da net olmadığından ve test ortamına ulaşılması zor olduğundan dâhil edilmedi fakat bakılması gelecek çalışmalara katkı sağlayabilirdi.

Son olarak da, çeşitli çalışmalarda KMY ölçümleri lomber bölgeye ek olarak femoral ve tüm vücuda yönelik olarak da yapılmıştır. Kemoterapilerin kemik üzerinde yan etkilerinin trabeküler kemikte (lomber bölgede) daha baskın olduğu bilinmektedir. Bazı çalışmalar beklenenin aksine lomber KMY değerlerinden ziyade femoral KMY değerlerinde etkilenme saptamış olup kortikal kemiğin etkilenme nedenleri üzerine daha fazla çalışmaya gerek olduğunu belirtmişlerdir.[90][109] Bizim çalışmamızda da femoral ve tüm vücut KMY değerlerini dâhil etmiş olmak yine gelecek çalışmalara katkı sağlayabilirdi.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmamıza İ.Ü. İ.T.F. Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda 18 yaşından önce lenfoma ve solid tümör tanısı almış ve tedavisi tamamlanmış olan toplam 70 vaka dâhil edildi. Vaka grubu, %40 lenfoma ve %60 solid tümörlerden oluşmaktaydı. Ortalama tanı yaşı 6,6, tetkik yaşı 11,4 ve takip süresi 4,9 yıl saptandı. Kemik sağlığı birçok farklı parametreyle araştırılmış olup temel olarak 25(OH)D vitamini düzeyi ve kemik mineral yoğunluğu ölçümleriyle değerlendirilmiştir.
2. *D vitamini yetersizliği 20 ng/mL ve altı olarak kabul edilmiştir. Vaka grubunda D vitamini yetersizliği %45,7 iken kontrol grubunda %47,1 oranda benzer saptanmıştır. D vitamini eksikliği ise 12 ng/mL ve altı olarak kabul edilmiş olup vaka grubunda %15,7 ve kontrol grubunda %17,1 sıklıkta benzer saptanmıştır. 25(OH)D ortalaması vaka grubunda 22,6 ng/mL ve kontrol grubunda 20,9 ng/mL idi ve aralarında anlamlı fark saptanmamıştır.*
3. Z-skorumları hacimsel olarak düzeltilmiş olup ≤ -1 düşük, ≤ -2 çok düşük Z-skoru olarak kabul edilmiştir. *Vaka grubunda düşük Z-skoru sıklığı %30 (n=21) ve çok düşük Z-skoru sıklığı %2,9 (n=2) idi. Hacimsel Z-skorumlarının ortalaması -0,3 olarak normal saptanmış olup düzeltilmemiş Z-skorum ortalamasının -1 olarak sınırda düşük olması, KMY verilerini özellikle büyümekte olan çocuklarda hacimsel olarak düzeltmenin önemini göstermektedir.*
4. *Lenfoma grubundaki düşük Z-skorumna sahip vaka sayısı solid tümörlere göre daha fazla saptanmıştır. Aynı şekilde kemik kırığı öyküsü de lenfoma grubunda anlamlı olarak daha sık saptanmıştır. Bu durumun kısmen lenfoma vaka grubunun tanı ve tetkik yaş ortalamasının solid tümörlere göre anlamlı daha yüksek saptanmasıyla, kısmen de lenfoma grubunun anlamlı erkek hâkimiyeti ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Yaştan etkilenmeyen 25(OH)D düzeyleri iki grup arasında anlamlı fark göstermemiştir.*
5. Kontrol grubunun yaş ortalaması anlamlı düşük olmasına rağmen 25(OH)D ortalaması vaka grubuyla benzer saptanmıştır. Yaş ortalaması ne vaka ne kontrol grubunda 25(OH)D ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle bu durumun sonuçları etkilemediğini, etkilediyse de vaka grubunun hekim tarafından düzenli takip ve tetkik ediliyor olması ile açıklamaktayız, nitekim vakaların %70'inin geçmişte D vitamini kullanma öyküsü bulunmaktaydı.
6. *D vitamini yetersizliği ile güneş maruziyet süresi, güneş koruyucu krem/aksesuar kullanma, gölgeyi tercih etme ve muhafazakâr giyim tercih etme arasında ilişki*

saptanmamıştır. Güneş maruziyeti ile ilişki saptanmamış olması vakaların çok büyük çoğunluğunun dışarıda vakit geçiriyor olması ile açıklanmıştır. *Fiziksel aktivite sıklığı ile Z-skorları arasında ilişki saptanmamış* olup vakaların çoğunluğunun spor yapmıyor olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

7. *Normal aralıkta olmasına rağmen, VKİ ortalaması D vitamini yetersizliği olan grupta 1,5 kg/m² daha yüksek (ortalama 19,5 kg/m²) saptanmıştır.*
8. *Kız vakaların D vitamini düzeyi daha düşük ve D vitamini yetersizliği olan grupta kız çocuklar 2 kat daha fazla saptanmıştır.* Bunun nedeninin ise sosyokültürel etkiler sonucu dışarıya daha az çıkma veya muhafazakâr giyimi tercih etme ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. Z-skoru ile cinsiyet arasında direk bağlantı gösterilememiş olup lenfoma vaka grubunun erkek hâkimiyeti ve düşük Z-skora eğilimi, erkek çocukların riski konusunda soru işareti uyandırmıştır.
9. *Düşük Z-skoru olan vaka grubunun tanı yaşı daha ileriydi.* Bu bulguyu kemiklerin en hızlı büyüdüğü dönemde, hastalık ve tedavi sürecine daha duyarlı olması ile açıklamaktayız.
10. *Tanı sonrası geçen süre arttıkça, özellikle 3 yılı geçtikten sonra, Z-skorlarının düzeldiği saptanmıştır.* Bu durumu yaşla olağan şekilde artacak olan kemik yoğunluğunun, hastalık ve tedavinin bitmesiyle zaman içerisinde düzelmesiyle açıklamaktayız.
11. Üç kemoterapötik ajan ile sınırda anlamlı ilişkiler saptanmış olsa da, klinik anlam taşımadığını düşündüğümüz veriler dışında *kemoterapötikler, kortikosteroid ve radyoterapi ile kemik sağlığı arasında ilişki saptanmamıştır.*
12. *Tanı anında kemik metastazı, kemik iliği nakli, nüks veya ikincil malinite ile kemik sağlığı arasında ilişki saptanmamıştır.*
13. *Hipotiroidi veya pubertal gelişim durumu ile kemik sağlığı arasında ilişki saptanmamıştır.*
14. *Kemik kırığı sıklığı lenfoma vakalarında anlamlı daha fazla saptanmıştır fakat bu bulgunun yaş ortalamasından etkilenmiş olabileceğini düşünmekteyiz. D vitamini veya Z-skorları ile kemik kırığı öyküsü arasında ilişki saptanmamıştır.*

Sonuç olarak, çocukluk çağı lenfoma ve solid tümör sağ kalanlarında D vitamini yetersizliği sağlıklı popülasyonla benzer saptanmıştır fakat %70'inin D vitamini kullanma öyküsü dikkat çekici bulunmuştur. KMY değerlerinde de ciddi düşüklük saptanmamıştır fakat tanı aldıktan sonraki özellikle ilk 3 ile 5 yıl içerisinde, tanı yaşı 8 ve daha fazla olan hastalarda KMY ölçümünün değerli olabileceği düşünülmüştür.

7. KAYNAKLAR

- [1] L. C. M. Kremer *et al.*, “A worldwide collaboration to harmonize guidelines for the long-term follow-up of childhood and young adult cancer survivors: A report from the international late effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group,” *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 60, no. 4, pp. 543–549, 2013, doi: 10.1002/pbc.24445.
- [2] W. H. B. Wallace, L. Thompson, and R. A. Anderson, “Long term follow-up of survivors of childhood cancer: Summary of updated SIGN guidance,” *BMJ*, vol. 346, no. 7901, pp. 1–4, 2013, doi: 10.1136/bmj.f1190.
- [3] S. H. Armenian and L. L. Robison, “Childhood cancer survivorship: An update on evolving paradigms for understanding pathogenesis and screening for therapy-related late effects,” *Curr. Opin. Pediatr.*, vol. 25, no. 1, pp. 16–22, Feb. 2013, doi: 10.1097/MOP.0b013e32835b0b6a.
- [4] A. J. Strauss, J. T. Su, V. M. Kimball Dalton, R. D. Gelber, S. E. Sallan, and L. B. Silverman, “Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 19, no. 12, pp. 3066–3072, 2001, doi: 10.1200/JCO.2001.19.12.3066.
- [5] J. H. Davies, B. A. J. Evans, M. E. M. Jenney, and J. W. Gregory, “Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukaemia,” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 63, no. 1, pp. 1–9, 2005, doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02263.x.
- [6] S. C. Kaste *et al.*, “Changes in bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia,” *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 46, no. 1, pp. 77–87, 2006, doi: 10.1002/pbc.20553.
- [7] I. M. Van Der Sluis, M. M. Van Den Heuvel-Eibrink, K. Hählen, E. P. Krenning, and S. M. P. F. De Muinck Keizer-Schrama, “Bone mineral density, body composition, and height in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood,” *Med. Pediatr. Oncol.*, vol. 35, no. 4, pp. 415–420, Oct. 2000, doi: 10.1002/1096-911X(20001001)35:4<415::AID-MPO4>3.0.CO;2-9.
- [8] M. S. Rayar, T. Niyager, C. E. Webber, R. D. Barr, and U. H. Athale, “Predictors of bony morbidity in children with acute lymphoblastic leukemia,” *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 59, no. 1, pp. 77–82, Jul. 2012, doi: 10.1002/pbc.24040.
- [9] P. Arikoski *et al.*, “Reduced bone mineral density in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia,” *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, vol. 20,

- no. 3. pp. 234–240, 1998, doi: 10.1097/00043426-199805000-00009.
- [10] K. Nysom, C. Mølgaard, K. Holm, H. Hertz, and K. F. Michaelsen, “Bone mass and body composition after cessation of therapy for childhood cancer,” *Int. J. Cancer*, vol. 78, no. S11, pp. 40–43, Jan. 1998, doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(1998)78:11+<40::AID-IJC12>3.0.CO;2-H.
- [11] S. Pietilä, H. Sievänen, M. Ala-Houhala, A. M. Koivisto, H. L. Lenko, and A. Mäkipernaa, “Bone mineral density is reduced in brain tumour patients treated in childhood,” *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.*, vol. 95, no. 10, pp. 1291–1297, 2006, doi: 10.1080/08035250600586484.
- [12] A. Sinha, P. Avery, S. Turner, S. Bailey, and T. Cheetham, “Vitamin D status in paediatric patients with cancer,” *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 57, no. 4, pp. 594–598, Oct. 2011, doi: 10.1002/pbc.22963.
- [13] R. Mohan, G. Mohan, J. X. Scott, A. Rajendran, V. Paramasivam, and M. Ravindran, “Vitamin D insufficiency among children with cancer in India,” *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.*, vol. 37, no. 1, pp. 14–19, Jan. 2016, doi: 10.4103/0971-5851.177009.
- [14] K. Bilariki *et al.*, “Low Bone Mineral Density and High Incidences of Fractures and Vitamin D Deficiency in 52 Pediatric Cancer Survivors,” *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 74, no. 5, pp. 319–327, Nov. 2010, doi: 10.1159/000313378.
- [15] A. Fouda, S. Kandil, K. Boujettif, and N. Faye, “Hypovitaminosis D in Childhood Cancer Survivors: Importance of Vitamin D Supplementation and Measurement over Different Points of Time,” *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 40, no. 2, pp. e83–e90, 2018, doi: 10.1097/MPH.0000000000001060.
- [16] F. Saki, S. Haghpanah, T. Zarei, M. H. Dabbaghmanesh, G. R. Omrani, and M. Bordbar, “Investigating the bone mineral density in children with solid tumors in southern Iran: a case–control study,” *Arch. Osteoporos.*, vol. 13, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1007/s11657-018-0416-x.
- [17] D. Modan-Moses, O. Pinhas-Hamiel, D. Munitz-Shenkar, V. Temam, H. Kanety, and A. Toren, “Vitamin D status in pediatric patients with a history of malignancy,” *Pediatr. Res.*, vol. 72, no. 6, pp. 620–624, Dec. 2012, doi: 10.1038/pr.2012.131.
- [18] D. A. Siegel *et al.*, “Risk factors and surveillance for reduced bone mineral density in

- pediatric cancer survivors,” *Pediatr Blood Cancer*, vol. 64, no. 9, Sep. 2017, doi: 10.1002/pbc.26488.
- [19] K. Muszynska-Roslan, E. Latoch, J. Konstantynowicz, A. Panasiuk, A. Stewart, and M. Krawczuk-Rybak, “Bone mineral density in pediatric survivors of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas,” *Adv. Med. Sci.*, vol. 59, no. 2, pp. 200–205, 2014, doi: 10.1016/j.advms.2014.02.004.
- [20] S. C. Kaste *et al.*, “Pediatric hodgkin lymphoma survivors at negligible risk for significant bone mineral density deficits,” *Pediatr Blood Cancer*, vol. 52, no. 4, pp. 516–521, Apr. 2009, doi: 10.1002/pbc.21908.
- [21] R. C. Henderson, C. D. Madsen, C. Davis, and S. H. Gold, “Bone Density in Survivors of Childhood Malignancies,” *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 18, no. 4, pp. 367–371, 1996.
- [22] J. Hochberg, L. Giulino-Roth, and S. Cairo, Mitchell, “Lymphoma,” in *Nelson’s Textbook of Pediatrics*, 20th ed., R. Kliegman, B. Stanton, J. St. Geme, and N. Schor, Eds. Elsevier Inc., 2016, pp. 2445–2452.
- [23] D. L. Friedman, “Hodgkin Lymphoma,” in *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 6th ed., P. Lanzkowsky, J. M. Lipton, and J. D. Fish, Eds. Elsevier Inc., 2016, pp. 429–441.
- [24] C. Ar, “Lenfomalara Genel Bakış - Türk Hematoloji Derneği- HematoLog,” 2013. <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/641/lenfomalara-genel-bakis.pdf> (accessed Jun. 22, 2020).
- [25] C. Mauz-Körholz *et al.*, “Pediatric hodgkin lymphoma,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 33, no. 27. American Society of Clinical Oncology, pp. 2975–2985, Sep. 20, 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.59.4853.
- [26] M. Metzger, M. J. Krasin, M. M. Hudson, and M. Onciu, “Hodgkin Lymphoma,” in *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7th ed., P. A. Pizzo and D. G. Poplack, Eds. Wolters Kluwer, 2015, pp. 638–662.
- [27] K. JA and T. PR, “Pediatric radiotherapy. An overview,” *Radiol. Clin. North Am.*, vol. 35, no. 6, pp. 1265–1280, 1997, Accessed: Jul. 19, 2020. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9374990/>.

- [28] M. S. Huang and H. Weinstein, “Non-Hodgkin Lymphoma,” in *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 6th ed., P. Lanzkowsky, J. M. Lipton, and J. D. Fish, Eds. Elsevier Inc., 2016, pp. 442–452.
- [29] P. Lanzkowsky, *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Elsevier Inc., 2016.
- [30] A. Rosolen *et al.*, “Revised international pediatric non-Hodgkin lymphoma staging system,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 33, no. 18, pp. 2112–2118, Jun. 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.59.7203.
- [31] J. T. Sandlund and M. G. Martin, “Non-Hodgkin lymphoma across the pediatric and adolescent and young adult age spectrum,” *Hematology*, no. 1, pp. 589–597, 2016, doi: 10.1182/asheducation-2016.1.589.
- [32] J. T. Sandlund, “Non-Hodgkin Lymphoma in Children,” *Curr. Hematol. Malig. Rep.*, vol. 10, no. 3, pp. 237–243, Sep. 2015, doi: 10.1007/s11899-015-0277-y.
- [33] A. Nakagawara, Y. Li, H. Izumi, K. Muramori, H. Inada, and M. Nishi, “Neuroblastoma,” *Jpn. J. Clin. Oncol.*, vol. 48, no. 3, pp. 214–241, 2018, doi: 10.1093/jjco/hyx176.
- [34] J. R. Park and R. Bagatell, “Neuroblastoma,” in *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 6th ed., P. Lanzkowsky, J. M. Lipton, and J. D. Fish, Eds. Elsevier Inc., 2016, pp. 473–290.
- [35] K. Mutafoğlu and N. H. Olgun, “Perinatal sürrenal kitleler için ‘tedavisiz izlem’ protokolü TPOG İnfant Sürrenal Kitle İzlem Protokolü (TPOG-İSKİP) 2011,” İzmir, 2011.
- [36] N. H. Olgun, “Türk Pediatri Onkoloji Grubu - Nöroblastom 2020 Protokolü,” İzmir, 2020.
- [37] A. B. Warwick and J. S. Dome, “Renal Tumors,” in *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 6th ed., P. Lanzkowsky, J. M. Lipton, and J. D. Fish, Eds. Elsevier Inc., 2016, pp. 491–504.
- [38] C. Akyüz *et al.*, “Treatment of Wilms tumor: a report from the Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG).,” *Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 27, no. 3, pp. 161–178, 2010, doi: 10.3109/08880010903447375.

- [39] R. L. Meyers, D. C. Aronson, D. V. Schweinitz, A. Zimmermann, and M. H. Malogolowkin, "Pediatric Liver Tumors," in *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7th ed., P. A. Pizzo and D. G. Poplack, Eds. Wolters Kluwer, 2015, pp. 838–860.
- [40] L. B. Rapkin and T. A. Olson, "Hepatic Tumors," in *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 6th ed., P. Lanzkowsky, J. M. Lipton, and J. D. Fish, Eds. Elsevier Inc., 2016, pp. 569–576.
- [41] C. F. Levy and L. H. Wexler, "Rabdyomyosarcoma and Other Soft-Tissue Sarcomas," in *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 6th ed., P. Lanzkowsky, J. M. Lipton, and J. D. Fish, Eds. Elsevier Inc., 2016, pp. 505–523.
- [42] N. Federman, E. A. Van Dyne, and N. Bernthal, "Malignant Bone Tumors," in *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 6th ed., P. Lanzkowsky, J. M. Lipton, and J. D. Fish, Eds. Elsevier Inc., 2016, pp. 524–543.
- [43] Ş. Yalçın, "Teratomas and other germ cell tumors," *Turkish Assoc. Pediatr. Surg.*, vol. 30, no. 3, pp. 478–489, 2016, doi: 10.5222/jtaps.2016.478.
- [44] T. A. Olson, "Germ Cell Tumors," in *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 6th ed., P. Lanzkowsky, J. M. Lipton, and J. D. Fish, Eds. Elsevier Inc., 2016, pp. 555–568.
- [45] F. Shaikh *et al.*, "Paediatric extracranial germ-cell tumours," *Lancet Oncol.*, vol. 17, no. 4, pp. e149–e162, 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00545-8.
- [46] R. J. Arceci, "Histiocytosis Syndromes," in *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 6th ed., P. Lanzkowsky, J. M. Lipton, and J. D. Fish, Eds. Elsevier Inc., 2016, pp. 407–428.
- [47] LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Oxaliplatin. [Updated 2014 Jan 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548456/>
- [48] P. C. Adamson, R. Bagatell, F. M. Balis, and S. M. Blaney, "General Principles of Chemotherapy," in *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7th ed., P. A. Pizzo and D. G. Poplack, Eds. Wolters Kluwer, 2015, pp. 278–354.

- [49] S. Armenian and S. Bhatia, “Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity,” *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. B.*, vol. 38, pp. 3–12, May 2018, doi: 10.1200/edbk_100015.
- [50] K. C. Oeffinger *et al.*, “Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, no. 15, pp. 1572–1582, Oct. 2006, doi: 10.1056/NEJMsa060185.
- [51] S. A. Feig *et al.*, “Long-term follow-up care for pediatric cancer survivors,” *Pediatrics*, vol. 123, no. 3, pp. 906–915, Mar. 2009, doi: 10.1542/peds.2008-3688.
- [52] P. A. Pizzo and D. G. Poplack, *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7th ed. Wolters Kluwer, 2015.
- [53] S. H. Armenian, A. T. Meadows, and S. Bhatia, “Late Effects of Childhood Cancer and Its Treatment,” in *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7th ed., P. A. Pizzo and D. G. Poplack, Eds. Wolters Kluwer, 2015, pp. 1367–1387.
- [54] W. Chemaitilly and M. M. Hudson, “Endocrine Late Effects of Cancer Treatments,” in *Clinical Pediatric Endocrinology*, 7th ed., C. G. Brook and M. T. Dattani, Eds. Wiley, 2020, pp. 533–552.
- [55] N. Barnes and W. Chemaitilly, “Endocrinopathies in survivors of childhood neoplasia,” *Front. Pediatr.*, vol. 2, no. SEP, pp. 1–12, 2014, doi: 10.3389/fped.2014.00101.
- [56] R. Nandagopal, C. Laverdière, D. Mulrooney, M. M. Hudson, and L. Meacham, “Endocrine late effects of childhood cancer therapy: A report from the children’s oncology group,” *Horm. Res.*, vol. 69, no. 2, pp. 65–74, 2008, doi: 10.1159/000111809.
- [57] G. Marcucci *et al.*, “Bone health in childhood cancer: Review of the literature and recommendations for the management of bone health in childhood cancer survivors,” *Annals of Oncology*, vol. 30, no. 6, pp. 908–920, 2019, doi: 10.1093/annonc/mdz120.
- [58] G. Holzer, P. Krepler, M. A. Koschat, S. Grampp, M. Dominkus, and R. Kotz, “Bone mineral density in long-term survivors of highly malignant osteosarcoma,” *J. Bone Jt. Surg.*, vol. 85, no. 2, pp. 231–237, Mar. 2003, doi: 10.1302/0301-620X.85B2.13257.
- [59] T. A. Guise, “Bone Loss and Fracture Risk Associated with Cancer Therapy,” *Oncologist*, vol. 11, no. 10, pp. 1121–1131, Nov. 2006, doi: 10.1634/theoncologist.11-

10-1121.

- [60] M. F. Holick, "Vitamin D Deficiency," *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, pp. 266–281, 2007, doi: 10.1016/B978-1-4377-0987-2.00009-1.
- [61] N. Binkley, R. Ramamurthy, and D. Krueger, "Low vitamin D status: Definition, prevalence, consequences, and correction," *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 39, no. 2, pp. 287–301, 2010, doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.008.
- [62] A. C. Paulino and B. Z. Fowler, "Secondary neoplasms after radiotherapy for a childhood solid tumor," *Pediatr Hematol Oncol*, vol. 22, no. 2, pp. 89–101, Mar. 2005, doi: 10.1080/08880010590896459.
- [63] J. Allgrove and M. Cheung, "The Parathyroid and Disorders of Calcium and Bone Metabolism," in *Clinical Pediatric Endocrinology*, 7th ed., C. G. D. Brook and M. T. Dattani, Eds. Wiley, 2020, pp. 409–480.
- [64] S. Turan *et al.*, "Serum alkaline phosphatase levels in healthy children and evaluation of alkaline phosphatase z-scores in different types of rickets," *J Clin Res Ped Endo*, vol. 3, no. 1, pp. 7–11, Mar. 2011, doi: 10.4274/jcrpe.v3i1.02.
- [65] A. J. Sai, R. W. Walters, X. Fang, and J. C. Gallagher, "Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 3, pp. E436–E446, Mar. 2011, doi: 10.1210/jc.2010-1886.
- [66] H. A. Bischoff-Ferrari, E. Giovannucci, W. C. Willett, T. Dietrich, and B. Dawson-Hughes, "Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes," *Am J Clin Nutr*, vol. 84, pp. 18–28, 2006, doi: 10.1093/ajcn/84.1.18.
- [67] A. Çalışkan, D. Koçer, H. Kasım, İ. Şencan, İ. Kahvecan, R. Özkara, "D Vitamini," *Türk Tıp Derg.*, vol. 6, no. 2, pp. 61–67, 2012.
- [68] G. Saggese *et al.*, "Vitamin D in pediatric age: Consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians," *Ital. J. Pediatr.*, vol. 44, no. 1, pp. 1–40, 2018, doi: 10.1186/s13052-018-0488-7.
- [69] C. M. Gordon, K. C. DePeter, H. A. Feldman, E. Grace, and S. J. Emans, "Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents," *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*,

- vol. 158, no. 6, pp. 531–537, Jun. 2004, doi: 10.1001/archpedi.158.6.531.
- [70] E. M. Stein *et al.*, “Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in girls aged 4–8 y living in the southeastern United States,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 83, no. 1, pp. 75–81, 2006, doi: 10.1093/ajcn/83.1.75.
- [71] A. C. Looker, M. S. Calvo, E. W. Gunter, and N. R. Sahyoun, “Serum 25-Hydroxyvitamin D status of Adolescents and Adults in Two Seasonal Subpopulations From NHANES III,” *Bone*, vol. 30, no. 5, pp. 1–7, 2002, [Online]. Available: papers://d66c75de-80d3-4649-8e61-dae6b2a77aa9/Paper/p1966.
- [72] B. Dawson-Hughes, R. P. Heaney, M. F. Holick, P. Lips, P. J. Meunier, and R. Vieth, “Estimates of optimal vitamin D status,” *Osteoporos. Int.*, vol. 16, no. 7, pp. 713–716, 2005, doi: 10.1007/s00198-005-1867-7.
- [73] R. P. Heaney, “Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency,” *Am J Clin Nutr*, vol. 80, no. 6Suppl, pp. 1706–1709, 2004, doi: 10.1093/ajcn/80.6.1706S.
- [74] C. A. G. Boreham and H. A. McKay, “Physical activity in childhood and bone health,” *Br. J. Sports Med.*, vol. 45, no. 11, pp. 877–879, 2011, doi: 10.1136/bjsports-2011-090188.
- [75] D. C. Welten *et al.*, “Weight-bearing activity during youth is a more important factor for peak bone mass than calcium intake,” *J. Bone Miner. Res.*, vol. 9, no. 7, pp. 1089–1096, 1994, doi: 10.1002/jbmr.5650090717.
- [76] K. F. Janz *et al.*, “Early physical activity provides sustained bone health benefits later in childhood,” *Med. Sci. Sports Exerc.*, vol. 42, no. 6, pp. 1072–1078, Jun. 2010, doi: 10.1249/MSS.0b013e3181c619b2.
- [77] S. Lou Bonnick, “Radiation Safety in X-Ray Densitometry,” in *Bone densitometry in Clinical Practice: Application and Interpretation*, 3rd ed., S. Lou Bonnick, Ed. Humana Press, 2010, pp. 132–133.
- [78] J. H. Cole, T. A. Scerpella, and M. C. H. Van Der Meulen, “Fan-beam densitometry of the growing skeleton: Are we measuring what we think we are?,” *J. Clin. Densitom.*, vol. 8, no. 1, pp. 57–64, 2005, doi: 10.1385/JCD:8:1:057.
- [79] C. M. Gordon *et al.*, “Dual Energy X-ray Absorptiometry Interpretation and Reporting

- in Children and Adolescents: The 2007 ISCD Pediatric Official Positions,” *J. Clin. Densitom.*, vol. 11, no. 1, pp. 43–58, 2008, doi: 10.1016/j.jocd.2007.12.005.
- [80] ISCD Official Positions "Pediatric - International Society for Clinical Densitometry (ISCD)", 2019. <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-pediatric/> (accessed Jun. 23, 2020).
- [81] S. C. Kaste, “Bone-mineral density deficits from childhood cancer and its therapy. A review of at-risk patient cohorts and available imaging methods,” *Pediatr. Radiol.*, vol. 34, no. 5, pp. 373–378, 2004, doi: 10.1007/s00247-003-1132-1.
- [82] H. A. Bischoff-Ferrari, W. C. Willett, J. B. Wong, E. Giovannucci, T. Dietrich, and B. Dawson-Hughes, “Fracture prevention with vitamin D supplementation: A meta-analysis of randomized controlled trials,” *Journal of the American Medical Association*, vol. 293, no. 18, JAMA, pp. 2257–2264, May 11, 2005, doi: 10.1001/jama.293.18.2257.
- [83] C. A. Cefalu, “Is bone mineral density predictive of fracture risk reduction?,” *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 20, no. 3, pp. 341–349, Mar. 2004, doi: 10.1185/030079903125003062.
- [84] A. Unnanuntana, B. P. Gladnick, E. Donnelly, and J. M. Lane, “The assessment of fracture risk,” *J Bone Joint Surg Am.*, vol. 92, no. 3, Journal of Bone and Joint Surgery Inc., pp. 743–753, Mar. 01, 2010, doi: 10.2106/JBJS.I.00919.
- [85] T. Winzenberg, S. Powell, K. A. Shaw, and G. Jones, “Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: Systematic review and meta-analysis,” *BMJ*, vol. 342, no. 7791, pp. 1–9, Jan. 2011, doi: 10.1136/bmj.c7254.
- [86] I. R. Reid, M. J. Bolland, and A. Grey, “Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: A systematic review and meta-Analysis,” *Lancet*, vol. 383, no. 9912, pp. 146–155, 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(13)61647-5.
- [87] R. C. Henderson, C. D. Madsen, C. Davis, and S. H. Gold, “Longitudinal evaluation of bone mineral density in children receiving chemotherapy,” *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 20, no. 4, pp. 322–326, 1998, doi: 10.1097/00043426-199807000-00008.
- [88] R. W. Chesney, A. J. Hamstra, R. B. Mazess, H. F. Deluca, and S. O. Reagan, “Serum 1,25-dihydroxyvitamin-d3 in Children Recieving Glucocorticoids,” *Lancet*, vol. 312,

- no. 8100, pp. 1123–1125, 1978.
- [89] P. Virolainen, N. Inoue, M. Nagao, F. J. Frassica, and E. Y. Chao, “The effect of doxorubicin, cisplatin and ifosfamide combination chemotherapy on bone turnover,” *Anticancer Res.*, vol. 22, pp. 1971–5, 2002.
 - [90] J. Aisenberg *et al.*, “Bone mineral density in young adult survivors of childhood cancer,” *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 20, no. 3, pp. 241–245, May 1998, doi: 10.1097/00043426-199805000-00010.
 - [91] W. Chemaityly and C. A. Sklar, “Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers,” *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 17, no. 3, pp. R141–R159, Sep. 2010, doi: 10.1677/ERC-10-0002.
 - [92] J. T. Warner, W. D. Evans, D. K. H. Webb, and J. W. Gregory, “Relative osteopenia after treatment for acute lymphoblastic leukemia,” *Pediatr. Res.*, vol. 45, no. 4, pp. 544–551, 1999, doi: 10.1203/00006450-199904010-00014.
 - [93] L. E. Polgreen *et al.*, “Modifiable risk factors associated with bone deficits in childhood cancer survivors,” *BMC Pediatr.*, vol. 12, p. 40, Mar. 2012, doi: 10.1186/1471-2431-12-40.
 - [94] D. W. Dempster and R. Lindsay, “Pathogenesis of osteoporosis,” *Lancet*, vol. 341, pp. 797–801, 1993.
 - [95] S. Bhatia, N. K. C. Ramsay, D. Weisdorf, H. Griffiths, and L. L. Robison, “Bone mineral density in patients undergoing bone marrow transplantation for myeloid malignancies,” *Bone Marrow Transplant.*, vol. 22, no. 1, pp. 87–90, 1998, doi: 10.1038/sj.bmt.1701275.
 - [96] O. Neyzi *et al.*, “Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children,” *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, vol. 7, no. 4, pp. 280–293, Dec. 2015, doi: 10.4274/jcrpe.2183.
 - [97] M. F. Holick, “Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 61, no. 3 SUPPL., pp. 638–645, 1995, doi: 10.1093/ajcn/61.3.638S.
 - [98] M. F. Holick, “Vitamin D and Bone Health,” *J. Nutr.*, no. April, pp. 1159–1164, 1996.

- [99] W. M. Kohrt, S. A. Bloomfield, K. D. Little, M. E. Nelson, and V. R. Yingling, "Physical activity and bone health," *Med. Sci. Sports Exerc.*, vol. 36, no. 11, pp. 1985–1996, 2004, doi: 10.1249/01.MSS.0000142662.21767.58.
- [100] C. F. Munns *et al.*, "Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 101, no. 2, pp. 394–415, Feb. 2016, doi: 10.1210/jc.2015-2175.
- [101] A. R. Webb, B. R. Decosta, and M. F. Holick, "Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D3 by causing its photodegradation," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 68, no. 5, pp. 882–887, May 1989, doi: 10.1210/jcem-68-5-882.
- [102] Meteoroloji Genel Müdürlüğü "İllere ait Mevsim Normalleri, (1929-2019)" <https://www.mgm.gov.tr/veridegerlendirme/il-ve-ilceler-istatistik.aspx?m=ISTANBUL> (accessed Jul. 10, 2020).
- [103] F. L. Weng, J. Shults, M. B. Leonard, V. A. Stallings, and B. S. Zemel, "Risk factors for low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in otherwise healthy children and adolescents," *Am J Clin Nutr*, vol. 86, no. 1, pp. 150–158, 2007, Accessed: Jul. 22, 2020. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/86/1/150/4633106>.
- [104] F. Vierucci *et al.*, "Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: A cross-sectional study," *Eur. J. Pediatr.*, vol. 172, no. 12, pp. 1607–1617, 2013, doi: 10.1007/s00431-013-2119-z.
- [105] N. Andıran, N. Çelik, H. Akça, and G. Doğan, "Vitamin D deficiency in children and adolescents," *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, vol. 4, no. 1, pp. 25–29, 2012, doi: 10.4274/jcrpe.574.
- [106] M. Helou *et al.*, "Vitamin D deficiency in children with cancer," *J Pediatr Hematol Oncol*, vol. 36, pp. 212–217, 2014, doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.01996_5.x.
- [107] L. Vranić, I. Mikolašević, and S. Milić, "Vitamin D deficiency: Consequence or cause of obesity?," MDPI AG, Sep. 2019. doi: 10.3390/medicina55090541.
- [108] J. Kelly *et al.*, "Cross-Sectional Study of Bone Mineral Density in Adult Survivors of Solid Pediatric Cancers," *J Pediatr Hematol Oncol*, vol. 27, no. 5, pp. 248–253, May 2005, doi: 10.1097/01.mph.0000162526.77400.78.

- [109] P. Arikoski, J. Komulainen, P. Riikonen, R. Voutilainen, M. Knip, and H. Kröger, “Alterations in bone turnover and impaired development of bone mineral density in newly diagnosed children with cancer: A 1-year prospective study,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 84, no. 9, pp. 3174–3181, 1999, doi: 10.1210/jcem.84.9.5968.
- [110] J. E. van Atteveld *et al.*, “Prediction of low and very low bone mineral density among adult survivors of childhood cancer,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 37, no. 25, pp. 2217–2225, 2019, doi: 10.1200/JCO.18.01917.
- [111] K. Wasilewski-Masker, S. C. Kaste, M. M. Hudson, N. Esiashvili, L. A. Mattano, and L. R. Meacham, “Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: Long-term follow-up guidelines and review of the literature,” *Pediatrics*, vol. 121, no. 3, 2008, doi: 10.1542/peds.2007-1396.
- [112] J. W. Han *et al.*, “Poor bone health at the end of puberty in childhood cancer survivors,” *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 62, no. 10, pp. 1838–1843, Oct. 2015, doi: 10.1002/pbc.25581.
- [113] I. M. Van Der Sluis and M. M. Van Den Heuvel-Eibrink, “Osteoporosis in children with cancer,” *Pediatric Blood and Cancer*, vol. 50, no. 2 SUPPL. Wiley, pp. 474–478, Feb. 01, 2008, doi: 10.1002/pbc.21407.

8. EKLER

Ek-1: Bilgilendirilmiş Onam Formu

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ,
PEDIATRİK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI
ÇOCUKLUK ÇAĞI SOLİD TUMOR VE LENFOMA SAĞ KALANLARINDA
KEMİK SAĞLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Gönüllü Adı- Soyadı:

Tarih:

Sayın Anne/ Baba;

Solid tümörler (kemik, yumuşak doku, sinir dokuyu tutan kitle oluşturan tümörler) nispeten az görülmekle birlikte lenfoma çocukluk çağında çok da nadir değildir. Günümüzde bu hastalıklar için kemoterapi denilen çeşitli tedaviler bulunmaktadır. Bu tedavilerin yan etkileri arasında kemik sağlığına olumsuz etkileri de bulunmaktadır. Araştırmamızın amacı hastalığın kendisinin ve bu tedavilerin kemik sağlığı üzerine olan etkilerini belirlemek ve bu yan etkilerin azaltılması için yapılabilecek tedavileri araştırmaktır.

Bu çalışma için hastanızın takiplerinde hâlihazırda yapılması planlanan tetkikler yapılacaktır. Hastanızın güneş maruziyeti ve beslenmesiyle ilgili sorular sorulması, hastanızdan kan alınması ve DEXA ismi verilen kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesine olanak sağlayan radyolojik işlemin uygulanması planlanmaktadır. Kan alınma sırasında iğne batmasını hissetmek dışında önemli bir sorun olması beklenmemektedir. Alınacak toplam kan örneği kansızlık yaratacak düzeyde olmayacaktır. DEXA ölçümlerinde herhangi bir acı hissedilmeyecek ve bir akciğer grafisinden alınan radyasyondan çok daha az miktarda radyasyon uygulanacaktır.

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

Kan örnekleri yalnızca yukarıda belirtilen amaç için kullanılacaktır, başka bir araştırma için kullanılmayacaktır. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirsiniz (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için

araştırmadan çekileceğinizi önceden bildirmeniz uygun olacaktır). Bu durum takip ve tedavinizde olumsuz bir durum yaratmayacaktır.

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

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

Araştırma sırasında sorularınız için:

Dr. Medis Çöllü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, , Çapa, İstanbul adresinden, hastane telefonu: 0212 414 20 00 /31662/32444 , cep telefonu: --- telefon numaralarını arayabilirsiniz.

Ailenin ilişki kuracağı kişi (Araştırmacı): Dr. Medis Çöllü

Tarih:

İmza:

Tel :0212 414 20 00 / 31662, cep tel: ---

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-Soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon numarası)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-Soyadı, İmzası:

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

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ,
PEDİATRİK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI
SOLID TUMOR VE LENFOMA SAĞ KALANLARINDA KEMİK SAĞLIĞININ
DEĞERLENDİRLMESİ

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sayın **Dr Medis Çöllü** tarafından **İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı**’nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; **Dr. Medis Çöllü’yü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul adresinden, hastane telefonu: 0212 414 20 00 / 31662, cep tel: ---’den** arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

**Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının
Adı-soyadı/ İmzası/ Tarih**

**Gerekliyse olur işlemine tanık olan kişinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa
telefon no., faks no,...)**

**Gerekliyse yasal temsilcisinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks
no,...)**

Ek-2: Hasta Bilgi Formu

TARİH:

ADI SOYADI:

PROTOKOL NO:

YAŞ – CİNSİYET:

BOY – TARTI:

TANI:

D vitamini veya kalsiyum replasmanı alıyor mu?

Gündüz 10:00-16:00 arası saatlerde açık alanda haftanın kaç günü ve kaç saat zaman geçiriyor?

Güneşten korunmak amacıyla aksesuar/krem kullanıyor mu?

Gölgede kalmayı tercih ediyor mu?

Muhafazakar bir giyim tarzı tercih ediyor mu?

Tedavi süresince veya sonrasında kemik kırığı oldu mu? Olduysa hangi kemikte oldu?

Spor yapıyor mu? Yapıyorsa haftanın kaç günü?

Tanı aldığı tarih:

Kemoterapötik ilaçlar: (isimler ve süre)

Radyoterapi: (Uygulanan bölge, doz sayısı ve süre)

Tanı anında kemik metastazı:

Nakil: (Tarihi)

Ca:

P:

ALP:

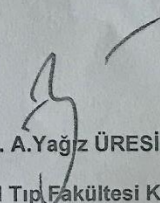
Mg:

PTH:

25-OH D Vitamini:

KMY

Ek-3: Etik Kurul Onayı

	T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
Sayı : 703 Konu: Doç. Dr. Deniz TUĞCU hk.		Tarih : 20.05.2019
Sayın Doç. Dr. Deniz TUĞCU Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları İlgi: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 18/04/2019 gün ve 79961 sayılı yazısı Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Medis ÇÖLLÜ' nün yürüteceği 2019/586 dosya numaralı "Çocukluk çağı solid tumor ve lenfoma sağ kollarında kemik sağlığının değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 10/05/2019 tarih ve 09 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi rica ederim.		
 Prof. Dr. A.Yağz ÜRESİN İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı		
Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu		

Ek-4: Özgeçmiş

DÜZENLEME TARİHİ	17.04.2019		
GÖREV YERİ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı		
GÖREV UNVANI	Araştırma Görevlisi		
YAZIŞMA ADRESİ	İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; Çapa; Fatih; İSTANBUL 34064		
TEL		GSM	

MEZUNİYET TARİHİ	ÜNİVERSİTE-FAKÜLTE-BÖLÜM/ANABİLİM DALI
2015	Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi