

Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Aseptik Nekroz Gelişen Olgularda Vitamin D Reseptör Gen Polimorfizmi

Vitamin D Gene Polymorphism in Patients with Aseptic Necrosis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Ender SOYDAN¹, Uğur ŞAHİN², Serdar CEYLANER³, Ayla GÖKMEN⁵,
Haldun DOĞAN³, Mevlüde KURDAL OKCU², Osman İLHAN⁴,
Önder ARSLAN⁴, Muhit ÖZCAN⁴

¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Medicana International Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³ İntergen Genetik ve Nadir Hastalıklar Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi, Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵ Medicana International Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

ÖZ

Amaç: Avasküler nekroz (AN), epifizleri ve subkondral kemik bölgesini tutan bir osteonekrozdur. Kemik geçici kanlanma bozukluğu ve reperfüzyonu ile oluşur. Avasküler nekroz, allojeneik hematopoetik kök hücre naklinin (AHKHN) geç komplikasyonlarından biridir. Graft-versus host hastalığı (GVHH) vaskülit aracılığıyla direkt olarak AN nedeni olabileceği gibi progresif GVHH nedeniyle yüksek doz ve/veya uzun süreli kortikosteroid kullanımı da AN oluşumuna neden olabilmektedir. Kortikosteroid kullanımı ve AN arasında korelasyon söz konusudur ve bu korelasyon doz bağımlıdır. Vitamin D reseptörü (VDR) gen polimorfizminin kemik dansitesi ve osteoporoz üzerine etkileri gösterilmiştir fakat AN'de rolü tam bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı AHKHN sonrası AN gelişen hastalarda VDR polimorfizm sıklığını belirlemektir.

Hastalar ve Yöntem: Kemik iliği nakil ünitemizde 2014-2019 yılları arasında AHKHN yapılmış 362 hastadan AN gelişmiş olan dokuz hastanın nakil öncesi alınmış olan kan örneklerinde Cdx2 (rs11568820), FokI (rs2228570), BsmI (rs1544410), Apal (rs11168271) ve TaqI (rs731236) varyantları analiz edildi. Bu çalışmada tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler) (AppliedBiosystems, Life Teknolojileri, ABD) analizi için primer uzatma tabanlı bir yöntem olan SNaPshot® MultiplexSystem kullanılmıştır. Kendi tasarımı olan primerler kullanılmıştır. ABI 3130 Genetic Analyzer (AppliedBiosystems) üzerinde fragman analizi yapıldı ve veri analizi için GeneMapper® Software 4.0 versiyonu (AppliedBiosystems, Life Technologies, ABD) kullanıldı.

Bulgular: Hastalarda bakılmış olan beş polimorfizm bölgesinden en az ikisinde varyant tespit edilmiştir. Alel frekansı % bazında karşılaştırıldığında Cdx2-rs11568820 varyantının %42 yerine %11.11, FokI-rs2228570 varyantının %35 yerine %16.67, BsmI-rs1544410 varyantının %38.89 yerine %26, TaqI-rs731236 varyantının ise %74 yerine %66.67 oranına azaldığı gözlenmiştir. Apal-rs11168271 varyantının sıklığında bir değişiklik tespit edilmemiştir. En belirgin azalmanın Cdx2-rs11568820, FokI-rs2228570, BsmI-rs1544410 varyantlarında gözlenmiştir.

Sonuç: Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası AN gelişiminde VDR polimorfizminin katkısı olup olmadığını değerlendirmek amacıyla yalnızca hasta grubunda yaptığımız bu çalışmada gözlenen değişiklikler, Cdx2-rs11568820, FokI-rs2228570, BsmI-rs1544410 bölgelerine ait polimorfizmlerin katkısının olabileceğini ve bu konuda daha kapsamlı bir çalışma yapmanın fayda sağlayacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: VDR gen polimorfizmi; aseptik nekroz; allojeneik hematopoetik kök hücre nakli

Makale atfı: Soydan E, Şahin U, Ceylaner S, Gökmen A, Doğan H, Kurdal Okcu M ve ark. Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli sonrası aseptik nekroz gelişen olgularda vitamin D reseptör gen polimorfizmi. LLM Dergi 2023;7(2):51-56.

Yazışma Adresi

Ender SOYDAN

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Hematoloji Kliniği,
Ankara-Türkiye

Geliş: 14.02.2023 - **Kabul:** 13.07.2023

E-posta: endersoydan2011@gmail.com

ABSTRACT

Objective: Avascular necrosis (AN) is an osteonecrosis that damages epiphyseal and subcondral sites of the bone and it consists of temporary ischemia and reperfusion. Avascular necrosis, is one of the rare late complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AH SCT). Graft-versus host disease, can cause AN through vasculitis or through high and/or long time use of corticosteroids due to progresif clinical course. There is correlation between corticosteroid use and AN and this correlation is dose dependent. The role of VDR gene polimorfizm on bone density and osteoporosis is documented but their effect on AN is not clear. The aim of this work is to determine the frequency of VDR gene polymorphism in patients with AN after AH SCT.

Patients and Methods: We analyzed Cdx2 (rs11568820), FokI (rs2228570), BsmI (rs1544410), ApaI (rs11168271) ve TaqI (rs731236) variants in pretransplant blood samples of nine AH SCT recipients with AN out of 362 cases between years 2014-2019 in our transplantation unit. In this study, SNaPshot® MultiplexSystem, a primer extension-based method, was used for the analysis of single nucleotide polymorphisms (SNPs) (AppliedBiosystems, Life Technologies, USA). In-house designed primers are used. Fragment analysis was performed on the ABI 3130 Genetic Analyzer (AppliedBiosystems) and GeneMapper® Software version 4.0 (AppliedBiosystems, Life Technologies, USA) was used for data analysis.

Results: We detected polymorphisms at least two out of five sites we analyzed in our patient group. Because we have a very small group of patients we could not do any statistical analysis but when we compare the alel frequencies on the basis of percentage, the Cdx2-rs11568820 variant was reduced to 42% instead of 11.11%, FokI-rs2228570 variant was 35% instead of 16.67 %, BsmI-rs1544410 variant was 38.89% instead of 26%, TaqI-rs731236 variant was 74% instead of 66.67%. There was no change in the frequency of ApaI-rs11168271 variant.

Conclusion: This study, in which we try to show whether VDR gene polymorphism has a role on the frequency of AN after AH SCT, we see distinct reduction on Cdx2-rs11568820, FokI-rs2228570, BsmI-rs1544410 variants, we think that the polymorphisms of these sites may have contribution to development of AN and more comprehensive studies on this topic may be beneficial.

Key Words: VDR gene polymorphism; aseptic necrosis; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

GİRİŞ

Avasküler nekroz (AN), epifizleri ve subkondral kemik bölgesini tutan bir osteonekrozdur. Kemikğin geçici kanlanma bozukluğu ve reperfüzyonu ile oluşur. Reperfüzyondan sonra ilk toparlanma aşaması anjiyogenez, ikinci toparlanma aşaması ise mezenkimal hücrelerin osteoblastlar ve osteoklastlara farklılaşmasıdır. İkinci fazdaki dengesizlik osteonekroza yol açar. Vitamin D reseptörü (VDR) *knockout* farelerde yapılan çalışmalarda, VDR'lerinin kemik rejenerasyonunda osteoblast oluşumunda direkt hücresel etkilerinin olduğu gösterilmiştir (1). Avasküler nekroz duyarlılık mekanizmalarını araştıran pek çok çalışma olmakla birlikte etiyolojik, genetik ve patogenetik mekanizmalar tam olarak tanımlanmış değildir (2). Avasküler nekroz, allojeneik hemapoietik kök hücre naklinin (AHKHN) geç komplikasyonlarından biridir. Allojeneik hemapoietik kök hücre nakli sonrası AN insidansı farklı çalışmalarda %10'un üstünde bildirilmiştir (3-5). Allojeneik hemapoietik kök hücre nakli sonrası AN gelişen hastalarda en fazla tutulan bölge femur başıdır.

Kollajen vasküler hastalıklar, alkolizm, benin veya malin hematolojik hastalıklar, travma, radyasyon ve kortikosteroid kullanımı gibi pek çok faktör AN nedeni olabilir (6,7). Allojeneik hemapoietik kök hücre nakli sonrası Graft-versus host hastalığı da (GVHH) AN için bir risk faktörüdür (8,9). Graft-versus host hastalığı, vaskülit aracılığıyla direkt olarak AN nedeni olabileceği gibi progresif GVHH nedeni ile yüksek doz ve/veya uzun süreli kortikos-

teroid kullanımı da AN oluşumuna neden olabilmektedir. Kortikosteroid kullanımı ve AN arasında korelasyon söz konusudur ve bu korelasyon doz bağımlıdır (9,10).

D vitamini, reseptörüne bağlandıktan sonra kalsiyum homeostazisi üzerindeki etkileriyle kemik hücrelerinin büyüme ve farklılaşması, bağırsaklardan kalsiyum emilimi ve parathormon salgılanmasını dengeler (13). Vitamin D reseptörü geni 12. kromozomun uzun kolunda bulunur ve birden fazla tek nükleotid polimorfizmi (SNP'ler) tespit edilmiştir (14). Vitamin D reseptörünün 3' ucunda, 8 ve 9. eksonlar arasında bulunan BsmI, ApaI ve TaqI bölgelerinde tespit edilen üç farklı polimorfizm en sık görülenler olarak tanımlanmıştır (15). Allojeneik hemapoietik kök hücre nakli sonrası AN gelişiminde GVHH ve glukokortikoid kullanımı bilinen risk faktörüdür. Vitamin D reseptörü gen polimorfizminin kemik dansitesi ve osteoporoz üzerindeki etkileri gösterilmiştir fakat AN'de rolü tam bilinmemektedir.

Allojeneik hemapoietik kök hücre nakli sonrası kronik GVHH gelişen olgularda yüksek doz veya uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı AN olduğu düşünülmektedir fakat ek risk faktörleri henüz belirlenmemiştir. Vitamin D reseptörü polimorfizminin etkisi olup olmadığını gösterebilmek için öncelikle AN gelişen hastalarda polimorfizm sıklığını belirlemek amacıyla; kemik iliği nakil ünitemizde AHKHN yapılmış ve AN gelişmiş olan dokuz hastanın nakil öncesi alınmış olan kan örneklerinde VDR gen polimorfizm bölgeleri (cdx2, ApaI, FokI, BsmI, TaqI) araştırılmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Nakil ünitemizde 2014-2019 yılları arasında AHKHN yapılmış olan 362 hastadan, AN tespit edilmiş olan dokuz hastanın nakil öncesi alınmış olan kanlarında VDR polimorfizm çalışması yapıldı. Hasta özelliklerine bakıldığında altı hasta erkek, üç hasta kadın, medyan yaş 35 (21-60) yıl, tanılar; beş akut miyeloid lösemi (AML), iki miyelodisplastik sendrom (MDS), bir kronik miyelositer lösemi (KML), bir akut lenfoblastik lösemi (ALL) idi. Beş hastaya HLA 10/10 uyumlu kardeşinden, bir hastaya 9/10 uyumlu kardeşinden, iki hastaya babadan, bir hastaya anneden haploidentik nakil yapılmıştı. Hazırlık rejimleri AML tanılı hastalarda busulfan tabanlı, KML ve ALL tanılı hastalarda TBI tabanlı, haploidentik nakil yapılan hastalarda fludarabin, siklofosfamid, TBI içeren azaltılmış yoğunlukta tedavilerden oluşmakta idi. Graft-versus host hastalığı profilaksisi için standart siklosporinA (CSA) ve metotreksate (Mtx) yanında 9/10 uyumlu vericisi olan hasta için antitimosit globülin (ATG) uygulandı. Haploidentik nakillerde posttransplant siklofosfamid içeren üçlü (CSA, Mtx) profilaksi uygulandı (Tablo 1). Bir hasta dışında tüm hastalar akut GVHH var ise başlangıç dozu olarak 2 mg/kg/gün dozunda sonrasında değişen doz ve sürelerde, kronik GVHH olanlar ise gene değişen doz ve sürelerde aseptik nekroz tespitine kadar kortikosteroid kullandı. Akut lenfoblastik lösemi tanısı olan hastada nakil sonrası GVHH gelişmedi fakat nakil öncesi tedavi sürecinde ve nakil sonrası santral sinir sistemi nüksü nedeni ile kortikosteroid kullanımı söz konusu idi.

Hastalardan nakil öncesi alınmış olan kanlarda Cdx2 (rs11568820), Fokl (rs2228570), Bsm1 (rs1544410), Apal (rs11168271) ve Taql (rs731236) varyantları analiz edildi. Bu çalışmada tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler) (AppliedBiosystems, Life Teknolojileri, ABD) analizi için primer uzatma tabanlı bir yöntem olan SNaPshot® MultiplexSystem kullanılmıştır. Kendi tasarımı olan pri-

merler kullanılmıştır. ABI 3130 Genetic Analyzer (AppliedBiosystems) üzerinde fragman analizi yapıldı ve veri analizi için GeneMapper® Software 4.0 versiyonu (AppliedBiosystems, Life Technologies, ABD) kullanıldı.

BULGULAR

Hastalarda bakılmış olan beş polimorfizm bölgesinden en az ikisinde varyant tespit edildi. Taql'de sekiz hastada (homozigot/heterozigot: 4/4); Apal'de sekiz hastada (homozigot/heterozigot: 1/7), Bsm1'de altı hastada (homozigot/heterozigot: 1/5), Fokl'de iki hastada (homozigot/heterozigot: 1/1), Cdx2'de iki hastada (homozigot/heterozigot: 0/2) mutasyon tespit edildi (Tablo 2). Elde edilen veriler, VDR polimorfizmi normal toplum alel frekansları [dbSNP veri tabanı verilerinden (Dünya ortalaması verileri alınmıştır)] ve ülkemize ait sağlıklı kontrol alel frekansları (Tablo 4) ile karşılaştırıldığında her ikisinde de en belirgin azalma Cdx2-rs11568820, Fokl-rs2228570, Bsm1-rs1544410 varyantlarında gözlenmiştir.

İki hasta dışında diğer hastalar halen takip edilmekte olup ALL tanılı bir hasta hastalık nüksü, AML tanılı bir hasta da yaygın kronik GVHH nedeni ile eksitus olmuştur.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Aseptik nekroz, AHKHN sonrası çocuk hasta grubunda %38'e varan oranlarda görülebilen geç komplikasyonlardan biridir. Erdem ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, ALL tanılı çocuk olgularda AHKHN sonrası %16 oranında AN tespit etmiş ve bu hastalarda yalnızca Col1A1 Sp-1 bağlanma bölgesi polimorfizmi ile AN arasında belirgin birliktelik görülmüş, Fokl polimorfizmi kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (16). El Hauruni ve arkadaşları ise ALL tanılı çocuk hasta grubunda yaptıkları çalışmada glukokortikoid kullanımında, Fokl polimorfizmi ile AN gelişimi arasında belirgin (p= 0.003) birliktelik tespit etmişlerdir (17).

Tablo 1. Hasta özellikleri

Hasta	Cins	Yaş	Tanı	Verici	Hazırlık rejimi	GVHH profilaksi	aGVHH	kgVHH
Rİ	E	38	KML	Kardeş	TBICy	CSAMtx	-	sınırlı
CG	E	32	AML	Kardeş (9/10)	CyBuATG	CSAMtx	-	sınırlı
BK	K	55	AML	Kardeş	CyBu	CSAMtx	Gr4	sınırlı
MÜ	E	21	AML	Haplo-anne	FluCy2TBI	CyCSAMtx	Gr2	sınırlı
Lİ	K	60	AML	Kardeş	FluBu	CSAMtx	-	yaygın
MA	E	38	MDS	Haplo-baba	FluCy2TBI	CyCSAMtx	Gr2	yaygın
CD	E	35	MDS	Haplo-baba	FluCy2TBI	CyCSAMtx	-	yaygın
NA	K	35	ALL	Kardeş	TBICy	CSAMtx	-	-
SD	E	35	AML	Kardeş	CyBu	CSAMtx	Gr2	yaygın

TBI: Total beden ışınlaması, Cy: Siklofosfamid, Bu: Busulfan, ATG: Antitimosit globulin, Flu: Fludarabin, CSA: Siklosporin A, Mtx: Metotreksat.

Tablo 2. VDR polimorfizm sonuçları

Hasta	VDR Polimorfizmi				
	Cdx2-rs11568820	Fokl-rs2228570	Bsm1-rs1544410	Apal-rs11168271	TaqI-rs731236
Rİ	normal	normal	normal	heterozigot	homozigot
CG	normal	normal	heterozigot	heterozigot	heterozigot
BK	normal	homozigot	heterozigot	heterozigot	heterozigot
MÜ	normal	normal	heterozigot	heterozigot	homozigot
Lİ	heterozigot	normal	heterozigot	heterozigot	heterozigot
MA	heterozigot	normal	normal	normal	homozigot
CD	normal	heterozigot	normal	heterozigot	homozigot
NA	normal	normal	homozigot	homozigot	normal
SD	normal	normal	heterozigot	heterozigot	heterozigot
Allel frekansı normal %	16/18= %88.89	15/18= %83.33	11/18= %61.11	9/18= %50	6/18= %33.33
Allel frekansı varyant %	2/18= %11.11	3/18= %16.67	7/18= %38.89	9/18= %50	12/18= %66.67

Tablo 3. VDR polimorfizmi normal toplum allel frekansları [dbSNP veri tabanı verilerinden "dünya ortalaması verileri alınmıştır" (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)]

Hasta	VDR Polimorfizmi				
	Cdx2-rs11568820	Fokl-rs2228570	Bsm1-rs1544410	Apal-rs11168271	TaqI-rs731236
Normal %	58	65	74	50	26
Varyant %	42	35	26	50	74

Tablo 4. Sağlıklı kontrol verisi (n= 57)*

		Cdx2-rs11568820	Fokl-rs2228570	Bsm1-rs1544410	Apal-rs11168271	TaqI-rs731236
		Örnek sayısı	WT	38	27	22
	HET	14	25	27	18	27
	MUT	5	5	8	16	21
	Toplam	57	57	57	57	57
Allel frekansı	WT	90	79	71	64	45
	MUT	24	35	43	50	69
	Toplam	114	114	114	114	114
% Allel frekansı	WT	78.95	69.30	62.28	56.14	39.47
	MUT	21.05	30.70	37.72	43.86	60.53
	Toplam	100	100	100	100	100

*İntergen Genetik ve Nadir Hastalıklar Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi veri tabanı.

Vitamin D reseptörü polimorfizmlerinin, AHKHN sonuçları üzerine etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Alıcının Apal a allel (18) veya TaqI TT genotip olmasının (19) ciddi GVHH (grade III-IV) riskini arttırdığı gösterilmiştir. Kubik ve arkadaşları ise bunlara ek olarak hem alıcı hem verici FokI FF genotipini aGVHH ile; alıcı Apal aa genotipini ise yaşam süresi ile ilişkili bulmuşlardır (20). Cho HJ ve arkadaşları AHKHN yapılan, nakil öncesi kanı olan, 16 yaş üzeri 147 hastada, VDR polimorfizmlerini değerlendirmiş ve Apal genotipinin akut GVHH ve enfeksiyon, TaqI genotipi ve Apal-TaqI haplotipinin toplam yaşam ve hastaliksız yaşam üzerine bağımsız faktör olabileceğini kendi hasta popülasyonların-

da göstermişlerdir (14). Kammel ve arkadaşlarının çalışmasında ise VDR polimorfizmi ile nakil ilişkili veriler arasında herhangi bir birliktelik gösterilememiştir (21).

Mevcut veriler HLA-identik kardeş vericilerden yapılan nakillere ait olup farklı ülkelerde yapılmıştır. Bölgesel genotip farklılıkları ve hasta sayılarının sınırlı olması çelişkili sonuçlara neden olabilmektedir.

Kendi hasta grubumuzda, bakılan zaman dilimine ait AN görülme oranı %5.2 idi. Avasküler nekroz gelişen dokuz hastadan dördünde akut GVHH ve bir hasta dışında tüm hastalarda kronik GVHH mevcuttu ve hastaların hepsinde

en az iki varyant tespit edildi. Bsm1, Taql ve Apal mutasyonları AN gelişen hastalarda sırasıyla 6/9, 8/9 ve 8/9 oranında tespit edilen varyantlar olarak gözlemlendi. Graft-versus host hastalığı için risk oluşturduğuna dair çelişkili verilerin olduğu bu varyantların kortikosteroid kullanımının yanında AN için ek risk faktörü olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Hasta sayısının çok düşük olması nedeniyle istatistik çalışma yapılamamıştır ancak alel frekansı % bazında karşılaştıracak olursak Cdx2-rs11568820 varyantının %42 yerine %11.11, Fokl-rs2228570 varyantının %35 yerine %16.67, Bsm1-rs1544410 varyantının %38.89 yerine %26, Taql-rs731236 varyantının ise %74 yerine %66.67 oranına azaldığı gözlenmiştir. Apal-rs11168271 varyantının sıklığında bir değişiklik olmadığı gözlenmektedir. En belirgin azalma Cdx2-rs11568820, Fokl-rs2228570, Bsm1-rs1544410 varyantlarında gözlenmiştir.

Başka bir çalışmaya ait sağlıklı birey alel frekansları (Tablo 4) ile karşılaştırma yapıldığında Cdx2-rs11568820 varyantının %21.05 yerine %11.11, Fokl-rs2228570 varyantının %30.7 yerine %16.67, Bsm1-rs1544410 varyantının %37.72 yerine %26 azaldığı gözlenmiştir. Apal-rs11168271 varyantının sıklığında bir değişiklik olmadığı gözlenmektedir. Taql-rs731236 varyantının ise %60.53 yerine %66.67 oranına çıktığı gözlenmiştir. En belirgin azalma Cdx2-rs11568820, Fokl-rs2228570, Bsm1-rs1544410 varyantlarında gözlenmiştir.

Vitamin D reseptörü polimorfizminin etkilerinin değerlendirildiği erişkin hasta grubuna ait çalışmalarda AN ile ilişkili veriler mevcut değildir. Nadir görülen geç bir yan etki olan AN için bilinen risk faktörlerinin yanında VDR polimorfizminin katkısı olup olmadığı konusunda ön fikir edinebilmek amacıyla ve araştırma bütçesi olmaması nedeniyle genetik merkezinin kendi kaynakları ile desteklediği bu çalışmada yalnızca hasta grubu çalışılabilmiştir. Hasta grubunun kendi içinde homojen olması nedeniyle sağlıklı kontroller ile karşılaştırma yapılmış ve elde edilen veriler, Cdx2-rs11568820, Fokl-rs2228570, Bsm1-rs1544410 bölgelerine ait polimorfizimlerin katkısının olabileceğini ve bu konuda AN gelişmemiş olan benzer hasta grubunun da değerlendirildiği daha kapsamlı bir çalışma yapmanın fayda sağlayacağını düşündürmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Medica Etik Kurulundan gerekli izin alınmıştır (Karar no: BŞH-24, Tarih: 21.10.2022).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: ES, SC; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: ES; Verilerin toplanması: AG, ES, HD; Makalenin yazımı: SC, ES; Onaylama: ES, CS.

KAYNAKLAR

1. Yamamoto Y, Yoshizawa T, Fukuda T, Shiode-Fukuda Y, Yu T, Sekine K, et al. Vitamin D receptor in osteoblasts is a negative regulator of bone mass control. *Endocrinology* 2013;154(3):1008-20. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1542>
2. Pouya F, Kerachian MA. Avascular necrosis of the femoral head: Are any genes involved? *Arch Bone Jt Surg* 2015;3(3):149-55.
3. Atkinson K, Cohen M, Biggs J. Avascular necrosis of the femoral head secondary to corticosteroid therapy for graft-versus-host disease after marrow transplantation: Effective therapy with hip arthroplasty. *Bone Marrow Transplant* 1988;2:421-6.
4. Enright H, Haake R, Weisdorf D. Avascular necrosis of bone: A common serious complication of allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Med* 1990;89:733-8. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(90\)90214-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(90)90214-X)
5. Mascarin M, Giavitto M, Zanazzo GA, Andolina M, Cova M, Accorsi E, et al. Avascular necrosis of bone in children undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Cancer* 1991;68:655-9. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19910801\)68:3<655::AID-CNCR2820680336>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19910801)68:3<655::AID-CNCR2820680336>3.0.CO;2-V)
6. Desforges JF. Nontraumatic necrosis of bone (Osteonecrosis) *N Engl J Med* 1992;326(22):1473-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199205283262206>
7. Vaidya S, Saika S, Sirohi B, Pai S, Advani S. Avascular necrosis of bone. *Acta Oncol* 1998;37(2):175-8. <https://doi.org/10.1080/028418698429739>
8. Socie G, Selimi F, Sedel L, Fria J, Devergie A, Bourdau EH, et al. Avascular necrosis of bone after allogeneic bone marrow transplantation: Clinical findings, incidence and risk factors. *B J Haematol* 1994;86:624-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1994.tb04795.x>
9. Bizot P, Witvoet J, Sedel L. Avascular necrosis of the femoral head after allogeneic bone marrow transplantation. *J Bone Joint Surg* 1996;78-B:878-88. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.78B6.0780878>
10. Mori A, Hashino S, Kobayashi S, Tanaka J, Yamamoto Y, Asaka M, et al. Avascular necrosis in the femoral head secondary to bone marrow infarction in a patient with graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation. *Ann Hematol* 2001;80:238-42. <https://doi.org/10.1007/s002770000253>
11. Herndon JH, Aufranc OE. Avascular necrosis of the femoral head in the adult. *Clin Orthop Relat Res* 1972;86:43-62. <https://doi.org/10.1097/00003086-197207000-00008>
12. Soydan E, Arat M, Üstün C, Arslan Ö, Yazman D, İlhan O, et al. The incidence of avascular necrosis of the femoral head after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(Suppl 1):585.
13. Eberhardt AW, Yeager Jones A, Blair H. C. Regional trabecular bone matrix degeneration and osteocyte death in femora of glucocorticoid-treated rabbits. *Endocrinology* 2001;142(3):1333-40. <https://doi.org/10.1210/endo.142.3.8048>

14. Cho HJ, Shin DY, Kim JH, Bae JY, Lee KH, See CJ, et al. Impact of vitamin D receptor gene polymorphisms on clinical outcomes of HLA-matched sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2012;26:476-83. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2011.01523.x>
15. Ralston SH. Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002;67(6):2460-6. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.6.8621>
16. Erdem M, Tüfekçi Ö, Kızıldağ S, Yılmaz Ş, Kızmaçoğlu D, Filibeli BE, et al. Investigation of the relationship between FokI and Col1A1 gene polymorphisms and development of treatment-related bone complications in children with acute lymphoblastic leukemia. *Turk J Hematol* 2019;36:12-8. <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2018.2018.0221>
17. ElHarouni D, Yassin D, Ali N, Gohar S, Zaky I, Adwan H, et al. Pharmacogenetic study of VDR FokI and TYMS polymorphisms and their association with glucocorticoid-induced osteonecrosis in Egyptian children with acute lymphoblastic leukemia. *Front Oncol* 2018;8:541. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00541>
18. Middleton PG, Cullup H, Dickinson AM, Norden J, Jackson GH, Taylor PR, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms associated with graft versus host disease and survival in HLA-matched sibling allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:223. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703629>
19. Rocha V, Porcher R, Filion A, Bittencourt H, Zanette D, Vilela G, et al. Association of pharmacogenes polymorphisms with toxicities and GVHD after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 2003;102:24a.
20. Kubik-Bogunia K, Middleton P, Norden J, Dickinson A, Lange A. Association of vitamin D receptor polymorphisms with the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Immun* 2008;35:207-13. <https://doi.org/10.1111/j.1744-313X.2008.00758.x>
21. Kamel AM, Fishawi S, Rasekh OE, Radwan ER, Zeidan A, El-Said A, et al. Variability of contribution of vitamin D receptor gene polymorphisms to outcome of HLA-matched sibling allogeneic bone marrow transplantation. *Leukemia Lymph* 2018;59(12): 2963-72. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1459608>