



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA VİTAMİN B12 VE FOLİK  
ASİT DÜZEYLERİ İLE HASTALARIN REMİSYONA  
GİRMESİ VE KEMOTERAPİ SONRASI KEMİK İLİĞİ GERİ  
DÖNMESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. SERVET EMİR**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2017**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA VİTAMİN B12 VE FOLİK  
ASİT DÜZEYLERİ İLE HASTALARIN REMİSYONA  
GİRMESİ VE KEMOTERAPİ SONRASI KEMİK İLİĞİ GERİ  
DÖNMESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Servet EMİR**

**Tez Danışmanı : Doc. Dr. Elif SUYANI**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2017**

## TEŞEKKÜRLER

Özellikle klinik Őefim Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU ve tez danıŐmanım Dr. Elif SUYANI olmak üzere tüm hocalarıma, başta Dr. Ahmet KADIOĞLU olmak üzere çalışma ve tanışma fırsatı bulduğum tüm hekim arkadaşlarıma ve hemŐire arkadaşlarıma teŐekkür ederim.

Tüm tatlılığı ve Őirinliđi ile tez yazımıımı baltalayan sekteye uğratan kızım Azra'ya ve sadece bu süreçte değil her daim yanımda olan hayatıma anlam katan eŐime teŐekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
TABLoların LİSTESİ .....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	viii
ÖZET .....	1
ABSTRACT.....	2
1. Giriş ve Amaç .....	3
2. Genel Bilgiler.....	5
2.1. AKUT MYELOİD LÖSEMİ .....	5
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji .....	5
2.1.2. Etiyoloji .....	6
2.1.3. Patofizyoloji ve Genetik .....	6
2.1.4. Klinik Komplikasyonlar .....	7
2.1.5. Tanı ve Laboratuvar .....	7
2.1.6. Sınıflama.....	9
2.1.7. Prognoz .....	10
2.1.8. Tedavi .....	12
2.1.9. Yanıt Değerlendirme.....	15
2.2. AKUT LENFOSİTİK LÖSEMİ.....	17
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji .....	17
2.2.2. Etiyoloji .....	17
2.2.3. Patofizyoloji ve Genetik .....	18

2.2.4.	Klinik ve Komplikasyonlar.....	18
2.2.5.	Tanı ve Laboratuvar.....	19
2.2.6.	Sınıflama.....	19
2.2.7.	Prognoz.....	21
2.2.8.	Tedavi.....	22
2.2.9.	Yanıt Değerlendirme.....	24
2.3.	VİTAMİN B12.....	26
2.3.1.	Tanım ve Fizyoloji.....	26
2.3.2.	İşlevleri.....	27
2.3.3.	Klinik Önemi.....	27
2.3.4.	Tanı.....	28
2.3.5.	Vitamin B12 ve Hematolojik Hastalıklar.....	28
2.3.6.	Eksikliğinde Tedavi.....	29
2.4.	FOLİK ASİT.....	29
2.4.1.	Tanım ve Fizyoloji.....	29
2.4.2.	İşlevleri.....	30
2.4.3.	Eksikliğinde Laboratuvar ve Klinik Bulgular.....	31
2.4.4.	Folik Asit ve Hematolojik Hastalıklar.....	31
2.4.5.	Eksikliğinde Tedavi.....	32
3.	Gereç ve Yöntem.....	33
3.1.	HASTALAR.....	33
3.2.	İSTATİSTİK.....	34
4.	Bulgular.....	35
5.	TARTIŞMA.....	42

6. Sonuçlar .....	46
7. Referanslar .....	47



## TABLULARIN LİSTESİ

Tablo 1: Akut miyeloid lösemi tanısı konan hastalarda yapılması gereken testler (4,18).....	8
Tablo 2: Akut miyeloid lösemi ve AML ilişkili neoplazmların DSÖ'ye göre sınıflaması (24).....	9
Tablo 3: Genetik faktörlere göre akut miyeloid lösemi risk değerlendirmesi (18) .....	11
Tablo 4: Akut miyeloid lösemide ELN'ye göre tedavi yanıt ölçütleri (18).....	16
Tablo 5: Akut lenfositik lösemi tanısı konan hastalarda yapılması gereken testler (6).....	19
Tablo 6: Dünya Sağlık örgütüne göre ALL sınıflaması (24).....	20
Tablo 7: Erişkin akut lenfositik lösemi hastalarında kötü prognostik faktörler (6).....	21
Tablo 8: Akut lenfositik lösemide yanıt değerlendirmesi (6).....	25
Tablo 9: Hastaların genel özellikleri.....	36
Tablo 10 : Hastaların anemi belirteçlerine göre özellikleri .....	37
Tablo 11: Hastaların tedavi ve yanıt özellikleri.....	39
Tablo 11 : Vitamin B12 düzeyleri ile kemik iliği toparlanması arasındaki korelasyon .....	40
Tablo 12 : Folik asit düzeyleri ile kemik iliği toparlanması arasındaki korelasyon .....	40

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ALL : Akut Lenfositik Lösemi

AML : Akut Miyeloid Lösemi

APL : Akut promiyelositik lösemi

ATO : Arsenik trioksit

ATRA : All-trans retinoik asit

BOS : Beyin omurilik sıvısı

CBF : Çekirdek bağlama faktörü

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

dTMP : timidin monofosfat

dUMP : deoksiuridin monofosfat

ECOG : Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu

EKG : Elektrokardiyografi

EKO : Ekokardiyografi

ELN : Avrupa Lösemi Net

ESMO : Avrupa Medikal Onkoloji Cemiyeti

FAB : Fransız – Amerikan – İngiliz

FISH : Floresans in situ hibridizasyon

G-CSF : Granülosit koloni uyarıcı faktör

GVHD : Graft versus host hastalığı

HLA : İnsan Lökosit Antijeni

Maks : Maksimum



MDS : Miyelodisplastik Sendrom

Min : Minimum

MKH : Minimal kalıntı hastalığı

MSS : Merkezi sinir sistemi

MTHFR : Metil tetrahidrofolat reduktaz

Örn : Örnek

PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu

Ph : Philadelphia

RT-PCR : Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu

vitB12 : Vitamin B12

WBC : Lökosit sayısı

## ÖZET

Akut lösemi hastalarında, tedavi esnasında ortaya çıkan komplikasyonlar sonucu oluşan morbidite ve mortalite tedavinin en önemli problemidir. İndüksiyon kemoterapisi ile hastalarda remisyon sağlanabilmesi ve sonrasında normal hematopoezin oluşması komplikasyonların önlenmesinde önemli bir faktördür. Vitamin B12 ve folik asit DNA ve RNA sentezinde dolayısıyla hücre çoğalmasında önemli iki vitamindir. Dolayısıyla hematopoezin yeniden sağlıklı bir şekilde oluşması için vitB12 ve folik asit önemli olabilir. Bu çalışma ile akut lösemi hastalarında vitB12 ve folik asit ile remisyon ve kemik iliği toparlanması arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji servisinde Şubat 2012 ile Mayıs 2017 arasında tanı alıp takip edilen 60' ı AML ve 11' i ALL olmak üzere 71 hasta dahil edildi. Hastaların indüksiyon kemoterapisi öncesi hemogram, vitamin B12, folik asit, organomegali, LDH, demir, transferrin saturasyonu, ferritin, demir bağlama kapasitesi değerleri, hastaların kemoterapi esnasında febril nötropeniye girip girmedikleri, girenlerin febril kaldıkları gün sayısı, ve fungal enfeksiyon olup olmadığı değerlendirildi. Remisyona girme oranları ve remisyona girenlerin kemik iliği toparlanmasına kadar geçen süre kayıt edildi. Hastaların ortanca yaşı 47 (min-maks, 21-67) olup 37' si erkek 34' ü kadındı. Tanı anı 7 (%10) hastanın vitamin B12 değeri ve 10 (%14) hastanın folik asit değeri normalin altında saptandı ve sırasıyla ortanca değerleri 386 pg/mL (min-maks, 71-2000) ve 5,57 ng/mL (min-maks, 2-19) idi. İndüksiyon tedavisine, 57 (%80,3) hastada tedaviye yanıt alındı 14' ünde (%19,7) yanıt alınamadı. 67 (%94,4) hasta febril nötropeni atağına, 20 (%28,6) hastada fungal enfeksiyona rastlandı. Vitamin B12 ve folik asit düzeyleri ile remisyon, kemik iliği toparlanması, fungal enfeksiyon gelişimi ve febril nötropeni gün sayısı arasında bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Sonuç olarak vitamin B12 ve folik asit düzeyleri akut lösemi hastalarında remisyon ve kemik iliği toparlanmasını etkilememektedir.

## ABSTRACT

The major concern regarding the treatment in acute leukemia patients is the morbidity and mortality caused by complications such as febrile fever and bleeding. It is important to obtain remission with induction chemotherapy and subsequently to provide normal hematopoiesis quickly, for prevention of those complications. Vitamin B12 and folic acid are two important vitamins in synthesis of DNA and RNA and also in cell proliferation. As a result, vitamin B12 and folic acid might have impact in restoration of normal hematopoiesis. The aim of this study is to investigate relationship of vitamin B12 and folic acid with remission and bone marrow recovery in acute leukemia patients. The data of 60 acute myeloid leukemia and 11 acute lymphocytic leukemia patients (n=71) who were diagnosed and followed at University of Health Sciences, Istanbul Training and Research Hospital, Department of Hematology, between February 2012 and May 2017 were analysed retrospectively. The data regarding hemogram, vitamin B12, folic acid, LDH, iron, iron binding capacity, transferrin saturation, ferritin levels were recorded. Also obtaining of remission, presence of febrile neutropenia and fungal infection, febrile neutropenic days and days of bone marrow recovery were noted. The median age of the patients was 47 years (range, 21-67) with 37 male and 34 female. Seven (10 %) patients had low vitamin B12 level and 10 (14 %) patients had low folic acid level. The median vitamin B12 level was 386 pg/mL (range, 71-2000) and folic acid level was 5.57 ng/mL (range, 2-19). 57 (80.3 %) patients responded to the induction chemotherapy and 14 (19.7 %) did not. Febrile neutropenia occurred in 67 (94.4 %) patients and fungal infection in 20 (28.6 %) patients. The relationship of vitamin b12 and folic acid with remission, bone marrow recovery, fungal infection, days of febrile neutropenia was analysed and no statistical significance was found ( $p>0,05$ ). In conclusion, both vitamin B12 and folic acid do not affect remission and bone marrow recovery after induction chemotherapy.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

2017 yılında lösemiler Amerika Birleşik Devletlerindeki yeni kanser olgularının yaklaşık % 4'ünü oluşturarak 8. sırada yer almaktadır. Yine lösemiler Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kanser kökenli ölümlerin yaklaşık % 4'üne sebep olarak kanser nedenli ölümler sıralamasında 6. sırada yer alır. Yeni lösemi vakalarının ve lösemi kaynaklı ölümlerin yaklaşık yarısından akut lösemiler yani akut miyeloid lösemi (AML) ve akut lenfositik lösemiler (ALL) sorumludur (1).

Akut lösemi hastalarında, gerek hastalığın kendi etkisi ile gerekse tedavi esnasında ortaya çıkan komplikasyonlar sonucu oluşan morbidite ve mortalite tedavinin en önemli problemidir. İndüksiyon kemoterapisi esnasında hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık, sık kan ürünü transfüzyonu, hiperviskozite sendromu ve kanama gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Remisyona girme süresi uzadıkça da komplikasyon gelişme riski de doğru orantılı olarak artmaktadır. Hastalarda remisyona sağlanabilmesi ve remisyona sağlanan hastalarda normal hematopoezin oluşma süresi komplikasyonların önlenmesinde önemli bir faktördür (2,3,4,5,6).

Vitamin B12 (vitB12) hücre büyümesinde metiyonin sentaz enziminin kofaktörü olarak büyük etkiye sahiptir (7,8). Bu enzim metil tetrahidrofolik asitten homosisteine metil grubu transferini katalizler (7,8). Bunun sonucunda metiyonin ve DNA sentezi için tek karbon ünitelerinin transferinde görevli tetrahidrofolik asit tekrar oluşur (7,8). Eğer bu reaksiyon oluşmazsa tek karbon üniteleri metil tetrahidrofolik asit içinde kısıtlı kalır ki bu metil folat tuzağı olarak bilinir (7). Sonuç olarak vitamin B12 eksikliği indirekt olarak DNA sentezini etkiler (7,9). Vitamin B12 eksikliğinde lenfohematopoetik hücrelerdeki DNA

sentezindeki inhibisyona bağlı olarak hem hücre çoğalması azalır hem de apoptoza bağlı hücre ölümü gerçekleşir (7,8,9,10).

Folik asit homosisteinin metiyonine dönüşümü dahil olmak üzere amino asit dönüşümlerinde tek karbon ünitelerinin transferinde ve pürin ile pirimidin sentezinde görev alır (11,12,13). Tek karbon metabolizması 3 önemli olayı etkilemektedir bunlar; DNA ve RNA için gerekli nükleotidlerin sentezi, homosisteinin metiyonine dönüşmesi ve s-adenozil metiyonin sentezi (DNA, RNA, protein ve lipidler için primer metil vericisi) (13). Tek karbon metabolizması DNA sentezi ve onarımında, kromozomal bütünlüğünün sağlanmasında ve epigenetik olaylarda (gen ekspresyonun belirlenmesi) önemli rol oynar (13,12). Dolayısıyla, folik asit eksikliğine bağlı olarak tek karbon metabolizmasında meydana gelen bozulma DNA hasarına yol açar (13,12). Folik asitin görev aldığı bu reaksiyonlardan timidilat sentezi DNA sentezi için çok önemlidir (11,12,13). Bu reaksiyonda deoksiuridin monofosfat (dUMP) 5,10 metil tetrahidrofolik asit tarafından timidin monofosfata (dTMP) metillenir (11,12). Vitamin B12 hücre büyümesinde metiyonin sentaz enziminin kofaktörü olarak büyük etkiye sahiptir. Bu enzim metil tetrahidrofolik asitten homosisteine metil grubu transferini katalizler. Bunun sonucunda metiyonin ve DNA sentezi için tek karbon ünitelerinin transferinde görevli tetrahidrofolik asit tekrar oluşur (14,9,15,8).

Tüm bu yollarda görevli olan vitamin B12 ve folik asitin DNA ve RNA sentezindeki rolü göz önünde bulundurulacak olur ise her iki vitamin de hematopoez için oldukça önemlidir. Akut lösemi hastalarında da normal hematopoez bozulmuş olup remisyonun sağlanması ile birlikte hematopoez yeniden sağlanmaktadır. Dolayısıyla hematopoezin yeniden sağlıklı bir şekilde oluşması için vitB12 ve folik asit önemli olabilir. Bu çalışma ile akut lösemi hastalarında vitB12 ve folik asit ile remisyon ve kemik iliği toparlanması arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. AKUT MYELOİD LÖSEMİ

#### 2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Akut miyeloid lösemi, miyeloid tipte blastların kemik iliğinde anormal çoğalmasından kaynaklanan, malin hematolojik bir hastalıktır (16,3). Anormal çoğalan blastlar normal hematopoezin bozulmasına, dolayısıyla kemik iliği yetersizliğine sebep olmaktadır (16,3). Akut miyeloid lösemi'de blastlar, çevre kanında bulunabileceği gibi organları da infiltre edebilirler. Bu açıdan merkezi sinir sistemi (MSS) ve akciğer tutulumu, hayati risk oluşturması bakımından en tehlikeli olanlarıdır (16). Ayrıca, miyeloid blastlar kemik iliği dışındaki anatomik bir bölgede birikerek doku mimarisini ortadan kaldıran ve miyeloid sarkom (eşanlamlılar: ekstramedüller miyeloid tümör, granülositik sarkom, kloroma) adı verilen tümöral kitleler meydana getirebilirler. Miyeloid sarkom en sık deri, lenf düğümleri, gastrointestinal sistem, kemik, yumuşak doku ve testiste oluşmaktadır (2,17).

Akut miyeloid lösemi, erişkinlerde akut lösemisinin en yaygın formudur ve ileri yaşla birlikte görülme sıklığı artar (4,18,3). Batı Dünyasında erişkin lösemilerinin %25'ini AML oluşturmaktadır (19). Avrupalı erişkinlerde AML yıllık insidansı 100 000 bireyde 5-8 vaka olup, 70 yaş üstünde bu sayı yılda 100 000'de 15-20 vakaya ulaşmaktadır. Akut miyeloid lösemi'deki yıllık mortalite ise 100 000 bireyde 4 ila 6 vaka arasındadır (4). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılında AML için tahmin edilen yeni vaka sayısı 21380 olup, 2017'de 10590 kişinin AML'den ölmesi beklenmektedir (1).

### 2.1.2. Etiyoloji

Akut miyeloid lösemi gelişiminden bazı faktörler sorumlu tutulmuştur. Ancak bu faktörler az sayıda vakanın etiyojisinde rol almakta olup hastaların büyük çoğunluğunda sebep bulunamamaktadır (20, 19). Down sendromu, Klinefelter sendromu, ataksi telenjektazi, Shwachman sendromu, Kostman sendromu, Nörofibromatoz, Fankoni anemisi, Li-Fraumeni sendromu gibi genetik hastalıklar çocukluk çağında, AML oluşumu için önemli risk faktörüdürler. Erişkinlerde ise kimyasal maruziyet, radyasyon maruziyeti AML gelişme riskini arttırmaktadır. Bunlardan en iyi bilinenleri benzen, tarım ilaçları ve sigaradır. Kemoterapi alan hastalarda da (özellikle alkilleyici ajanlar, antrasiklinler, topoizomeraz inhibitörleri ve taksanlar) AML oluşma riski artmaktadır (19).

Erişkinlerde bir diğer önemli grup da sekonder AML'dir. Özellikle miyelodisplastik sendrom ve myeloproliferatif hastalıklar zemininde sekonder AML gelişebilmektedir (19).

### 2.1.3. Patofizyoloji ve Genetik

Akut miyeloid lösemi genetik, epigenetik ve fenotipik olarak oldukça heterojen ve karmaşık bir malinedir (21,20,22). Bazı hastaların lösemik hücrelerinde, dengeli translokasyonların [örn. t(8; 21) ve t(15;17)] keşfedilmesi ile birlikte; AML'nin genetik bir hastalık olduğu yaklaşık 40 yıl önce ilk kez Janet Rowley tarafından ortaya konmuştur (22). Daha sonra lösemi ile ilişkili translokasyonlar, inversiyonlar ve kromozomların kesilme noktalarında bozulan genlerin tanımlanması yapılmıştır (22). Bu mutasyonlardan bazıları, örneğin t(8;21) veya t(15;17) gibi mutasyonlar, miyeloid öncül hücrelerin normal maturasyonunu değiştiren kimerik proteinlerin (*RUNX1-RUNX1T1* ve *PML-RARA* gibi) oluşmasına sebep olmaktadır (3,22). Akut miyeloid lösemi hastalarında tanımlanmış diğer somatik kazanılmış mutasyonlardan bazıları, NPM1 geni, FLT3 geni, CEBPA geni, miyeloid/lenfoid veya miks dizi lösemi (MLL) geni, nöroblastoma RAS viral (v-ras) onkogen, homolog geni (NRAS), wilms tumor 1 (WT-1) geni, KIT geni, RUNX1 geni, TET2 geni, IDH1 genidir (16,2,22,3,23). Bu gibi moleküler mutasyonların yanı sıra büyük kromozomal rearanjmanlar da bazı vakalarda AML gelişiminde rol oynamaktadır (3). Kromozom anomalileri erişkin AML hastalarının yaklaşık %55'inde tespit edilmektedir (2).

DNA mutasyonlarına ek olarak, gen ekspresyonunu etkileyen kromatin değişikliklerini yansıtan epigenetik değişiklikler de AML patogenezinde katkıda bulunabilmektedir (21,22). Epigenetik değişiklikler, hücre içi çeşitli temel işlevsel yolları bozabilir. Epigenetik modifikasyonlar potansiyel olarak geri dönüşümlü olduklarından, özellikle terapötik müdahalelere müsait olup, hedefe yönelik tedavi geliştirilmesi için cazip yollar olarak gözükmektedirler (21).

Özet olarak etiyoloji ya da genetik değişiklik ne olursa olsun, AML klonal miyeloid kök hücrelerin anormal proliferasyonu ve diferansiyasyonu sonucu oluşmaktadır (3).

#### **2.1.4. Klinik Komplikasyonlar**

Akut miyeloid lösemili hastalarda çoğunlukla sitopeni ilişkili anemi, nötropeni ve trombositopeni gelişir. Hastalar da sıklıkla bunlara bağlı olarak gelişen, halsizlik, ateş ve kanamalarla doktora başvurumaktadırlar (3).

Akut miyeloid lösemi hastalarında beyaz küre sayısının  $> 100 \times 10^9/L$  olması hiperlökositoz olarak tanımlanır. Bu durum hemorajik olayları, tümör lizis sendromunu ve enfeksiyonları tetikleyerek mortalitede artışa sebep olmaktadır (2). Yine hiperlökositoza bağlı pulmoner infiltrasyon, retinal veya serebral hemoraji gelişebilir ve buna bağlı şikayetler ortaya çıkabilir (2). Bakteriyel ve invaziv mantar enfeksiyonları, AML için kemoterapiden sonra nötropenik olan hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli sebepleridirler (2). Merkezi sinir sisteminin tutulumu hastaların %5'inden azında görülmekle birlikte nörolojik semptomu olan hastalarda unutulmamalıdır (2).

#### **2.1.5. Tanı ve Laboratuvar**

Akut miyeloid lösemi tanısı, çevre kan ve kemik iliği örneklerinin morfolojik, sitokimyasal, immünofenotipleme, sitogenetik ve moleküler genetik (çoğunlukla polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve floresans in situ hibridizasyon (FISH) ile) yöntemleri ile incelenmesini gerektirmektedir (4,2). Akut miyeloid lösemide, ESMO (Avrupa Medikal Onkoloji Cemiyeti) (4) ve ELN (Avrupa Lösemi Net) (18) tarafından tanı sırasında yapılması önerilen testler tablo 1'de özetlenmiştir. Tanı için, kemik iliğinde (en az 500 çekirdekli hücre sayılmalıdır) veya kanda (en az 200 çekirdekli hücre sayılmalıdır) blast oranının  $> \%20$  saptanması gerekmektedir (4,21,23,2). Ancak t(8;21), t(15;17), in(16) veya



t(16;16) gibi translokasyonlar saptandığında blast oranının > %20 olma şartı aranmamaktadır (21). Saptanan blastların serisi ve alt tipleri, multiparametre akış sitometrisi ile değerlendirilir; CD33 ve CD13, genellikle miyeloid blastlar tarafından eksprese edilen yüzey belirteçleridir (16,18).

Konvensiyonel sitogenetik analiz, akut lösemili bir hastanın teşhis ve tedavi planı için yapılması zorunlu olan bir testtir (18). Sitogenetik analizde normal ya da anormal karyotip tanısı koyulabilmesi için en az 20 metafazdaki hücre incelenmelidir (18). Sitogenetik analizin başarısız olma ihtimaline karşın, metanol/asetik asitle sabitlenmiş hücre blokları saklanmalıdır. Böylece daha sonra FISH ile bu örneklerin çalışılması ve RUNX1-RUNX1T1, CBFC-MYH11, MLL ve EVI1 gen füzyonu gibi gen düzenlenmelerini saptamak mümkün olabilir (18). *RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, MLLT3-MLL, DEK-NUP214* gibi tekrarlayan gen füzyonları için ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile moleküler tanı, bazı durumlarda yararlı olabilir (18).

**Tablo 1: Akut miyeloid lösemi tanısı konan hastalarda yapılması gereken testler (4,18)**

Tam kan sayımı, çevresel kan yayması ve formülasyon
Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi (biyopsi sadece kuru ilik olduğunda da yapılabilir)
İmmüfenotipleme
Sitogenetik ve moleküler analiz (FISH ve PCR) PML-RARA, CBFB-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, BCR-ABL1, diğer füzyon genleri NPM1, CEBPA, RUNX1, FLT3, TP53, ASXL1
Demografik ve medikal öykü, kanama öyküsü, detaylı aile öyküsü
Performans durumu (ECOG/DSÖ skoru)
Kadınlarda gebelik testi, sperm veya yumurta saklatılması konularında bilgilendirme
Akciğer grafisi, EKG ve EKO yapılması
Biyokimyasal testler, idrar analizi, hepatit belirteçler ve HIV
Koagülasyon profili
HLA tipleme ve donör taraması (Allojeneik nakil planlanan hastalarda)
Lomber paksiyon (semptomu olan ve yüksek riskli olan hastalarda)

### 2.1.6. Sınıflama

Akut miyeloid lösemi sınıflamasında ilk olarak Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) sınıflama sistemi kullanılmıştır (4,3,21). Daha sonra 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yeni gelişmeler doğrultusunda yeni bir sınıflama sistemi ortaya koymuştur (21). Dünya Sağlık Örgütü'nün yapmış olduğu sınıflama 2008 (23) ve son olarak da 2016 yılında revize edilmiştir (24). Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması, FAB sınıflamasından farklı olarak, morfolojik kriterlere ek olarak genetik, immünofenotip ve biyolojik verilerle birlikte klinik bilgiyi de sınıflamasına dahil etmiştir (21,23,24). Ayrıca DSÖ sınıflamasında "miyeloid" terimi, granülositik, monosit/makrofaj, eritroid, megakaryositik ve mast hücre dizisine ait tüm hücreleri kapsamaktadır (23). En önemlisi DSÖ sınıflamasında, AML'nin teşhisi için blast eşiği, kan veya kemik iliğinde % 30'dan % 20'ye düşürülmüştür (21). Bir diğer önemli nokta da, DSÖ ölçütlerine göre klonal, tekrarlayan sitogenetik anormallikler olan t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13q22) veya t(16;16)(p13; q22) ve t(15;17)(q22; q12) varlığında blast yüzdesinden bağımsız olarak AML tanısı konmaktadır (21). Dünya Sağlık Örgütü'nün AML sınıflaması ile ilgili son güncellemesi tablo 2'de özetlenmiştir (24).

**Tablo 2: Akut miyeloid lösemi ve AML ilişkili neoplazmların DSÖ'ye göre sınıflaması (24)**

Tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte olan AML t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> mutasyonu ile birlikte olan AML inv(16)(p13.1q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> ile birlikte olan AML <i>PML-RARA</i> ile birlikte olan akut promiyelositik lösemi t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> ile birlikte olan AML t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> ile birlikte olan AML inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i> ile birlikte olan AML t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKLI</i> ile birlikte olan AML (megakaryoblastik) <i>BCR-ABL1</i> ile birlikte olan AML (geçici bir durum) <i>NPM1</i> mutasyonu ile birlikte olan AML Biallelik <i>CEBPA</i> mutasyonu ile birlikte olan AML <i>RUNX1</i> mutasyonu ile birlikte olan AML (geçici bir durum)
Miyelodisplazi ilişkili değişikliklerle birlikte olan AML

Tedavi ilişkili AML
AML, NOS Minimal diferansiyasyon gösteren AML Matürasyonu olmayan AML Matürasyonu olan AML Akut miyelomonositik lösemi Akut monoblastik/monositik lösemi Saf eritrolösemi Akut megakaryoblastik lösemi Akut bazofilik lösemi Miyelofibrozis ile birlikte olan akut panmiyeloz
Miyeloid sarkom
Down Sendromu ilişkili miyeloid proliferasyon Geçici anormal miyelopoez Down Sendromu ilişkili miyeloid lösemi
Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazm
Belirsiz serili akut lösemiler (Acute leukemias of ambiguous lineage) Akut indifferansiye lösemi Miks fenotipik akut lösemi (MPAL) (t9;22)(q34.1;q11.2) ile birlikte olan t(v;11q23.3); KMT2A rearranged ile birlikte olan MPAL MPAL, B/myeloid, NOS MPAL, T/myeloid, NOS

### 2.1.7. Prognoz

Akut miyeloid lösemide hasta yaşı, başlangıç lökosit sayıları ve eşlik eden komorbidite önemli risk faktörleridir (4,2,3). Daha önce belgelendirilmiş MDS'den gelişen AML genel olarak kötü prognoza sahiptir (4,2,3). 60 yaşın altındaki hastaların yaklaşık %35 ila %40'ında mevcut tedavi şekilleri ile uzun süreli sağkalım elde etmek mümkündür (20). İleri yaş hastalarda (> 60-65 yaş) ise genel olarak prognoz iyi değildir (20,4). Bununla birlikte, tek başına takvim yaşı, yaşlı bir hastaya potansiyel olarak iyileştirici tedavi

sunmamak için bir neden olmamalıdır (2). ELN'ye göre; performans durumu 2'den az olan ve komorbidite bulunmayan 60 yaş üstü hastalar için, standart indüksiyon tedavisi genelde makul bir seçenektir çünkü tam remisyon oranları ortalama %50'lerdedir (2,18). Diyabet, koroner kalp hastalığı veya kronik pulmoner emboli gibi önceden var olan tıbbi durumlar, kötü riske katkıda bulunurlar (4,2). Bu sebeple hastalara tedavi başlanmadan önce, komorbid durumlar özellikle de kardiyak risk faktörleri özenle gözden geçirilmelidir. Ayrıca bu hasta grubunda aktif enfeksiyon da önemli bir risk faktörü olup, yoğun bir tedavi başlanmadan önce mutlaka tedavi edilmelidir (4).

Son yıllarda moleküler ve genetik riskleri kullanarak prognoz belirleme ve bu doğrultuda hastaları tedavi etmek önem kazanmıştır (4,3,2). En iyi AML tipi, kromozomal translokasyon t(15; 17)(q22; q12) ile akut promiyelositik lösemi (APL) ve t(8; 21)(q22; q22), inv(16), t(16.16)(p13.1; q22) içeren ve çekirdek bağlanma faktörü akut miyeloblastik lösemi (CBF-AML) olarak adlandırılan lösemilerdir (4,2,3). Normal karyotipe sahip AML hastaları orta derece risk grubundadır ve kompleks karyotip anomalileri ve/veya kromozomal monozomili AML hastaları ise kötü risk grubundadır (4,3). Sitogenetik olarak normal AML'de, FLT3 genleri (bir reseptör tirozin kinaz), NPM1 (nükleofosmin) veya CEBP $\alpha$  (bir transkripsiyon faktörü) somatik mutasyonları, önemli prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (4,2). Dikkat çekici bir gözlem, yaş arttıkça olumsuz sitogenetik anormalliklere karşı artan insidanstır (2). Akut myeloid lösemide genetik faktörlere göre ELN iyi, orta ve kötü olmak üzere üç risk grubu tanımlamıştır ve bunu en son 2017'de güncelleştirir (18).

**Tablo 3: Genetik faktörlere göre akut miyeloid lösemi risk değerlendirmesi (18)**

İyi risk kategorisi
inv (16) veya t(16;16)
t(8:21)
t(15;17)
Normal sitogenetikli olgularda FLT3 yokluğunda NPM1 mutasyonu veya biallelik CEBPA mutasyonu olan

<p>Orta risk kategorisi</p> <p>NPM1 ve FLT3 mutasyonu olması</p> <p>NPM1 ve FLT3 mutasyonu olmaması veya FLT3'ün düşük pozitif olması</p> <p>t(9;11)</p> <p>Kötü ya da iyi olarak tanımlanamayan diğer sitogenetik anormallikler</p>
<p>Kötü risk kategorisi</p> <p>t(6;9)</p> <p>t(v;11q23.3)</p> <p>t(9;22)</p> <p>inv(3), t(3;3)</p> <p>-5, 5q-, -7, 7q-, 17/abn(17p)</p> <p>Karmaşık (<math>\geq 3</math> anormal klon) karyotip monozomal karyotipli</p> <p>Normal sitogenetik olup NPM1 yokluğunda FLT3-ITD mutasyonu olması</p> <p>RUNX1 mutasyonu</p> <p>ASXL1 mutasyonu</p> <p>TP53 mutasyonu</p>

### 2.1.8. Tedavi

Mümkün olan durumlarda, AML tedavisi klinik araştırmalar dahilinde ve/veya yeterli disiplinler arası altyapıya sahip olan deneyimli merkezlerde yapılmalıdır (4). Akut miyeloid lösemide indüksiyon kemoterapisi, tanısal testler için gerekli tüm materyallerin alınmasından sonra başlatılmalıdır (4). Akut promiyelositik lösemi (APL) tedavisi birçok açıdan diğer AML tiplerinin tedavisinden farklıdır ve bu sebeple tedaviyi APL ve non-APL olarak ayırmak gerekmektedir (4).

#### *Non-APL akut myeloid lösemi tedavisi*

Akut miyeloid lösemi tedavisi klasik olarak indüksiyon ve konsolidasyon evrelerinden oluşmaktadır (4,3,25,18). İndüksiyonda standart tedavi olarak 3+7 (3 gün

idarubisin ya da daunorubisin ile 7 gün sürekli sitarabin infüzyonu) kemoterapi protokolü uygulanmaktadır (16,4,3,25). Tanı anında hiperlökositozu olup klinik olarak lökostaz bulguları da varsa kemoterapiyle koordine bir şekilde acil lökoferez uygulanması gerekebilir (4,2). Bu hastalar özellikle indüksiyon kemoterapisi altında bir tümör lizis sendromu riski taşımaktadır ve yakın izlemeye ihtiyaç duymaktadırlar (4,2).

Remisyona giren iyi riskli AML hastalarında ya da allojeneik kök hücre nakli yapılamayan yüksek riskli hastalarda konsolidasyon tedavisi ile devam edilmelidir. Bunun için genellikle orta ya da yüksek doz sitarabin verilmektedir (4,3,25,2). Akut miyeloid lösemide konsolidasyon amaçlı otolog kök hücre nakli ile yüksek doz kemoterapinin rolü hala tartışmalıdır. ESMO ve ELN tarafından iyi ve orta risk grubundaki AML hastalarında, otolog kök hücre nakli, konsolidasyon amaçlı önerilmektedir (4,18).

Akut miyeloid lösemide, önemli komorbiditesi olan hastalar ve yaşlılar genellikle yoğun tedaviye uygun değildirler (4,25). Bu hasta grubunda; düşük doz sitarabin, desitabin ve azasitidin gibi demetile edici ajanlar, destekleyici bakım gibi palyatif yaklaşımlar önerilmektedir (4,25,18). Malin blastların çevre kanına çıkması ile meydana gelen aşırı lökositoz, hidroksiüre veya düşük doz sitarabin gibi sitoredüktif ajanlarla düşürülebilir (4).

İndüksiyon tedavisinin bir veya iki döngüsüne yanıt vermeyen hastalar refrakter olarak kabul edilir ve başarısızlık riski çok yüksektir (4,2). Relaps ya da refrakter hastalarda fludarabin, sitarabin, G-CSF ve idarubisin (FLAG-IDA) ve mitaksantron bazlı olup etoposid ve/veya sitarabin ile birleştirilen kemoterapiler en sık kullanılan rejimlerdir (3,18). Bu yaklaşıma uygun olmayan hastalar için demetile edici ajan içerebilen destekleyici bakım veya palyatif sistemik tedavi en azından sınırlı toksik etki ile makul bir seçenektir (4,18).

Merkezi sinir sistemi tutulumu olan hastalara intratekal sitarabin uygulanır. Merkezi sinir sistemi rekürrensi olan hastalarda, intratekal kemoterapi ile veya intratekal kemoterapi olmaksızın kraniospinal ışınlamanın etkili olduğu gösterilmiştir; bununla birlikte, uzun vadeli sonuçlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir (2).

### *Akut promiyelositik lösemi tedavisi*

Akut promiyelostik löseminin tedavisi diğer lösemi tiplerine göre farklılık göstermektedir. Akut promiyelostik lösemi şüphesinde tanı dışlanana kadar oral all-trans retinoik asit (ATRA) derhal başlatılmalıdır (4,26). Klasik tedavi ATRA ile birlikte idarubisin veya daunorubisin ± sitarabin verilmesidir. Son yıllarda birinci basamak APL tedavisinde arsenik trioksit (ATO) kullanımı ümit vaat etmekte birlikte uzun dönem sonuçları henüz mevcut değildir (4,26). İlk remisyonda APL'li hastalarda allojeneik kemik iliği naklinin rolü yoktur (4). Akut promiyelositik lösemide indüksiyon sonrası konsolidasyon tedavisi verilmelidir. Bunun için antrasiklin bazlı tedaviler kullanılmaktadır (4,26). Nükseden APL'de ATO, ATRA'ya dirençli hastalarda bile remisyon sağlayabilmektedir (4,26).

### *Allojeneik kök hücre nakli*

Allojeneik kök hücre nakli (konsolidasyon evresi için planlanan) için potansiyel adaylar tanıda veya indüksiyon kemoterapisi sırasında erken tespit edilmelidir (4,3). Allojeneik kök hücre nakli AML hastalarında relapsı engellemede en iyi tedavi metodu olmakla birlikte transplant ilişkili mortalitenin yüksek olması sebebi ile her hastaya yapılması önerilmez (25,4,3).

Alevlenme riski %35 veya daha düşük olan ilk remisyonda iyi riskli AML hastalarında, zararı aştığı için allojeneik kemik iliği nakli önerilmemektedir (4,3). Daha yeni veriler, allojeneik kemik iliği naklinin orta riskli hastalarda bir seçenek olabileceğini göstermiştir (4,25,18). Sonuç olarak allojeneik kök hücre nakli, kötü risk grubunda olan veya relaps refrakter olup nakil için uygun olan hastalarda planlanmalıdır (4,3,18).

### *Yeni tedavi seçenekleri*

Akut myeloid lösemi hastalarında özellikle relaps refrakter vakalarda 2. kuşak pürin nükleozid analogu olan klofarabin ve anti-CD33 olan gemtuzumab, ozogamisın kullanılmaktadır (3).

Henüz rutin kullanıma geçmemekle birlikte son yıllarda AML ile ilgili birçok yeni tedavi seçeneği gündeme gelmiştir. FLT3 tirozin kinaz inhibitörleri sorafenib, midastaurin,

quizartinib, crenolanib, bunlardan önemli olanlarıdır (3,18). STAT inhibitörleri ve IDH1/IDH2 molekül inhibitörlerinin deneysel çalışmaları da devam etmektedir (3,18).

#### *AML 'de destek tedavisi*

Akut miyeloid lösemi hastalarında sitopeni ve buna bağlı oluşan nötropenik ateş, enfeksiyonlar, anemi ve trombositopeni ve buna bağlı kanamalar önemli morbidite ve mortalite sebebidirler. Ciddi nötropenik hastalarda hematopoietik büyüme faktörleri, nötropenik ateş veya enfeksiyonlar olduğunda denenebilir; bununla birlikte, sürekli kullanımlarını destekleyecek hiçbir kanıt bulunmamaktadır (4). Yine bu hasta grubunda trombositopeni durumunda trombosit ve anemide eritrosit replasmanı yapılması önemlidir. Granülosit transfüzyonlarını önermek için ise yeterli bir kanıt bulunmamaktadır (2). Kan transfüzyonu yapılırken HLA ile ilişkili alloimmünizasyon riskini ve CMV bulaşma riskini azaltmak için lökositten yoksun eritrosit ve trombosit bileşenleri verilmelidir. (2). Hem otolog hem de allojeneik kök hücre alıcıları, transfüzyona bağlı GVHD için risk altındadır. Gama ışınlaması (en az 25 Gy) transfüzyonla ilişkili GVHD'yi önlemenin tek güvenilir yöntemidir (2).

Akut miyeloid lösemide indüksiyon tedavisi sırasında fungal enfeksiyonlara yönelik antifungal profilaksinin faydası gösterilmiştir (2). Benzer şekilde, antibiyotik profilaksinin özellikle kinolonların, bakteriyel enfeksiyonla ilişkili ölüm riskini önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (2).

#### **2.1.9. Yanıt Değerlendirme**

Akut miyeloid lösemide tedaviye yanıt klinik olarak izlenir, seri çevre kan sayımı ve tekrar kemik iliği örneklemeleri yapılır (4). 3+7 ile indüksiyon tedavisi veya benzer yoğunluktaki kemoterapilerden sonra, yanıt değerlendirmesi, tedavinin başlamasından sonra 21. günden 28. güne kadar gerçekleştirilir (2). Kesin zamanlama protokoller arasında değişiklik gösterebilir (2). Akut miyeloid lösemide genellikle kabul edilen cevap kriterleri, kemik iliğindeki tüm çekirdekli hücrelerin < % 5'i kadar blast saptanması, morfolojik olarak normal hematopoez ve çevre kan hücresi sayımlarının normal seviyelere dönüşümüdür (4,18). Minimal kalıntı hastalığı (MKH)'nin varlığı da yanıt değerlendirmesinde yer almaya



başlamıştır, ancak birçok yerde teknik olarak bakılmamaktadır. Tablo 4’te ELN’ye göre yeni güncellenen yanıt kriterleri özetlenmiştir (18).

**Tablo 4: Akut miyeloid lösemide ELN’ye göre tedavi yanıt ölçütleri (18)**

<b>Yanıt</b>
<i>Tam yanıt- Minimal kalıntı hastalık olmaksızın</i>
<i>Tam yanıt- Kemik iliği aspirasyonunda blast oranının &lt; % 5 olması</i> Auer cisimciği içeren blast ya da ekstramedüller hastalık olmaması Mutlak nötrofil sayısının > 1000/mm <sup>3</sup> olması Trombosit sayısının > 100.000/mm <sup>3</sup> olması
<i>Tam yanıt-Hematolojik (kemik iliği) toparlanması tam olmayan</i> Tam yanıtın nötrofil ve/veya trombosit sayısı ile ilgili kriterleri karşılamaması
<i>Morfolojik olarak lösemisiz durum</i> Kemik iliği aspirasyonunda blast oranının < % 5 olması, Auer cisimciği içeren blast ya da ekstramedüller hastalık olmaması Kemik iliği toparlanması gerekmez
<i>Kısmi yanıt</i> Kemik iliği aspirasyonunda blast oranının % 5-25 arası olması Blast oranın tedavi öncesine göre en az % 50 azalma göstermesi Ve tam yanıtın diğer kriterlerinin olması
<b>Tedavi başarısızlığı</b>
<i>Primer refrakter hastalık</i> 2 kür yoğun indüksiyon sonrası tam yanıt sağlanamaması
<i>Aplazide ölüm</i> İlk tedavinin bitiminden $\geq 7$ gün sonra hastanın sitopenikken ölmesi ve bu dönemde yapılmış bir kemik iliği varsa aplazik veya hipoplastik olması ve lösemi olmaması
<i>Bilinmeyen bir sebeple ölüm</i> Tedavi bitmeden önce ölümün olması, tedavi bitiminden $\geq 7$ gün sonra ölümün olması ve çevre kanında blast olmamakla birlikte kemik iliğinin bilinmemesi

<b>Relaps</b>
<i>Hematolojik relaps</i> Kemik iliği aspirasyonunda blast oranının $\geq$ % 5 olması veya çevre kanında blast görülmesi veya ekstramedüller hastalık olması
<i>Moleküler relaps</i> Tedavi öncesi çalışıldıysa, MKH'nın ortaya çıkması

## 2.2. AKUT LENFOSİTİK LÖSEMİ

### 2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Akut lenfositik lösemi, lenfoid progenitör hücrelerin kemik iliği ve/veya ekstramedüller bölgelerde anormal çoğalması sonucu gelişen hematolojik bir malignitedir (5). Akut lenfositik lösemi, neonatal dönemden ileri yaşa kadar, her yaş grubunda görülebilir; ancak yetişkin ALL'de tedavi çocuklara göre çok daha zordur (5, 27).

Akut lenfositik lösemi, ilk pikin 5 yaş civarında, ikinci pikin 50 yaş civarında olduğu iki modlu bir dağılıma sahiptir. Vakaların % 80'i çocuklarda, % 20'si ise yetişkinlerde görülür (5). T- akut lenfositik lösemi tüm ALL olgularının yaklaşık % 20'sini oluşturur ve yetişkinlerde çocuklardan daha sıktır, ancak insidans yaşlılıkta azalmaktadır (28). Erişkinlerde görülen nadir bir hastalık olup Avrupa'daki tahmini insidans yıllık 100 binde 1,28 olarak bildirilmiştir (6). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılında ALL için tahmin edilen yeni vaka sayısı 5970 olup, 2017'de 640 kişinin ALL'den ölmesi beklenmektedir (1). Bu rakamlar da ALL'nin erişkinlerde nadir olduğunu göstermektedir.

### 2.2.2. Etiyoloji

Akut lenfositik lösemnin etiyojisi büyük ölçüde bilinmemektedir. Down sendromu, Klinefelter sendromu, Fanconi anemi, Bloom sendromu, ataksi-telenjiektazi ve Nijmegen parçalanma sendromu gibi genetik sendromlarda risk artmakla birlikte, vakaların % 5'inden azında bu sendromlar etiyojide saptanır (5). Diğer risk faktörleri arasında yaşın (> 70 yaş) artması, radyasyon ve tarım ilaçlarına maruziyet sayılabilir (5,29).

Yetişkin B hücreli ALL'de Epstein-Barr virüsü ile, yetişkin T-hücresi lösemi/lenfomasında insan T-lenfotropik virüs tip 1 ile ve lenfoproliferatif hastalıklarda insan immün yetmezlik virüsü ile bir ilişki saptanmıştır (5).

Fetal çevrenin pediatrik ALL gelişiminde hayati bir rol oynadığı düşünülmektedir. Patojen maruziyeti erken çocukluk döneminde arttıkça, ALL'ye yol açan lenfoid proliferasyonda bir artış vardır (5,29).

### **2.2.3. Patofizyoloji ve Genetik**

Lösemnin moleküler özelliklerine ilişkin son yıllardaki araştırmalar büyük ölçüde üç yola işaret etmektedir: (1) ilgili hücre dizisindeki spesifik transkripsiyon faktörlerinde küçük sapmalar örn: ETV6, RUNX1, IKZF1 ve PAX5 gibi; (2) tirozin kinazların protein reseptörlerinde defektler ve bunların alt yollarındaki defektler ( yani, RAS / MEK / ERK gibi) (3) epigenetik modifikasyonlar (DNA metilasyon kusuru gibi) (30).

BCR-ABL1 füzyon geni ile sonuçlanan t(9; 22)(q34; q11), Philadelphia kromozomu (Ph) varlığı, ALL'de bir alt grubu oluşturmaktadır ve yaşla birlikte artar ve yaşlı erişkinlerin % 25-30 kadarında görülür; genç erişkinlerde daha az yaygındır (27).

Moleküler çalışmalar T-ALL patogenezinde NOTCH1 ve FBXW7 mutasyonlarının önemini anlamamızı sağlamıştır. NOTCH1 ilk önce t(7;9)(q34;q34) kromozomal translokasyonunda keşfedildi. Daha sonra T-ALL patogenezinde % 60'a varan bir etkisi olduğu bulundu. Ek olarak, FBXW7 genindeki mutasyonların T-ALL vakalarının % 15'inde bulunduğu ve bunların aktive edilmiş NOTCH1 proteininin proteazomal yıkımına müdahale ettiği bulunmuştur (28).

### **2.2.4. Klinik ve Komplikasyonlar**

Akut lenfositik lösemnin kliniği nonspesifiktir ve hastalar "B semptomları" (örneğin, ateş, beklenmedik kilo kaybı, gece terlemesi), enfeksiyon, kolay morarma/kanama, dispne ve yorgunluk gibi çeşitli rahatsızlıklarla başvurabilirler (5).

Hastaların yaklaşık % 20'sinde dalak ve/veya karaciğerde lösemik infiltrasyon görülür ve splenomegali ve/veya hepatomegali meydana gelir (5). Diğer ekstrapredüller tutulumlar testis, deri veya mediasten de (özellikle T hücreli ALL'de) ortaya çıkabilir (5, 28).

Merkezi sinir sistemi, ALL'nin özel alanlarından biridir ve hastaların yaklaşık % 5-8'i başlangıçta kranial nöropatiler ve meningeal infiltrasyon gibi MSS tutulumu ile başvurabilirler. Burkitt benzeri ALL'li hastalarda, kranial sinir tutulumunun sonucu olarak çene uyuşukluğu gelişebilir (5). Şiddetli nötropeni ( $< 500 /\mu\text{l}$ ) genellikle teşhis sırasında görülür ve indüksiyon tedavisi sırasında en sık ( $> \% 80$ ) enfeksiyonlara ve enfeksiyona bağlı ölüme neden olabilir (6).

### 2.2.5. Tanı ve Laboratuvar

Akut lenfositik lösemi tanısı, kemik iliğinde ya da çevre kanında % 20 veya daha fazla lenfoblast varlığında konur. Tanıda akış sitometri, morfolojik çalışmalar, immünofenotiplendirme ve sitogenetik testler ile ileri değerlendirme yapılması önemlidir (5,6). İmmünofenotiplendirme, blast popülasyonunun B veya T hücrelerine ait olup olmadığını gösteren önemli bir test olup ALL tanısında önemli bir basamaktır (5,6). Bir diğer önemli nokta bu hastalarda Ph kromozomu olup olmadığının tespitidir. Sitogenetik analiz, prognozu belirleme ve tedavi planı açısından gereklidir (5,6). Minimal kalıntı hastalığın saptanması ve izlenmesi için duyarlı bir moleküler belirteç veya anormal lösemi ile ilişkili immünofenotip aranarak tanı fazı tamamlanır (6). ESMO tarafında tanı anında yapılması önerilen testler tablo 5'de özetlenmiştir (6).

**Tablo 5: Akut lenfositik lösemi tanısı konan hastalarda yapılması gereken testler (6)**

Kemik iliği ve çevre kanı incelemesi
Serebrospinal sıvı incelemesi
İmmünofenotiplendirme
Sitogenetik ve moleküler analiz (FISH ve PCR)
Ph, t(4;11), t(1;19) ve diğer yüksek riskli sitogenetik belirteçlerin araştırılması
Minimal kalıntı hastalığı için çalışmalar

### 2.2.6. Sınıflama

Tarihsel olarak, ALL tanısı, hücre büyüklüğü, sitoplazma, nükleol vakuolizasyonu ve bazofili temel alınarak ALL'nin (L1, L2 ve L3) 3 alt türünü tanımlayan FAB morfolojik kriterlerine dayanmaktadır. 2008 yılında DSÖ blastların kombine sitogenetik ve

immüfenotipik özelliklerine göre kompozit bir sınıflandırma önermiştir (5). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2016 yılında ALL revize edilmiştir (tablo 6) (24). Revizyonunda ALL, B-lenfoblastik ve T-lenfoblastik kategorilere ayrılmış ve 2 yeni geçici genetik sınıf eklenmiştir (B-ALL, kromozom 21'in intra-kromozomal amplifikasyonu ve B-ALL ile tirozin kinazlar veya sitokin reseptörleri içeren translokasyonlar ile [ " BCR-ABL1 - ALL" gibi] (5,24).

**Tablo 6: Dünya Sağlık örgütüne göre ALL sınıflaması (24)**

B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, NOS
B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, tekrarlayan genetik anormalliklerle birlikte olan
B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, t(9;22)(q34.1;q11.2) BCR-ABL1 ile birlikte olan
B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, t(v;11q23.3); KMT2A rearanjmanı ile birlikte olan
B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1 ile birlikte olan
B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, hiperdiploidi ile birlikte olan
B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, hipodiploidi ile birlikte olan
B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, t(5;14)(q31.1;q32.3) IL3-IGH ile birlikte olan
B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1 ile birlikte olan
B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, BCR-ABL1 benzeri (geçici bir tanım)
B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, iAMP21 ile birlikte olan (geçici bir tanım)
T-lenfoblastik lösemi/lenfoma
Erken T-hücre prekürsör lenfoblastik lösemi(geçici bir sınıf)
Doğal öldürücü (NK) hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma (geçici bir sınıf)

### 2.2.7. Prognoz

Erişkin ALL'de yüksek oranda remisyon (% 80 -% 90) sağlanabilmekle birlikte, uzun dönem tedavi oranları nüksler yüzünden sadece % 40 ila % 50'dir (5,27,31). 5 yıllık genel sağ kalım, erişkinlerde ve yaşlı hastalarda % 30 ila % 40'tır (5,27,6).

Risk faktörü olmayan hastalar standart risk olarak tanımlanmaktadır (6). Yaşlılık, tedaviye tolerabilitenin az olması ve yüksek beyaz küre sayısı bilinen klasik kötü risk faktörleridir (6,28). Bununla birlikte, son yıllarda moleküler testlerdeki ilerleme ile yeni risk faktörleri tanımlanmıştır ve ESMO'nun belirlediği kötü risk faktörleri tablo 7'de özetlenmiştir (6).

**Tablo 7: Erişkin akut lenfositik lösemi hastalarında kötü prognostik faktörler (6)**

<i>Hasta ilişkili faktörler</i> Yaş: 40/55/65 Performans durumu: ECOG > 1
<i>Hastalık ilişkili faktörler</i> WBC ( $\times 10^9/L$ ): B-ALL'de > 30; T-ALL'de > 100 İmmünofenotip: B-ALL için Pro-B/early; T-ALL için matür Sitogenetik (karyotip): Ph; t(4;11) olması Genetik: BCR-ABL1 ya da MLL ya da PBX-E2A ya da Ph-benzeri ya da IKZF1 del ETP Ya da mutasyona uğramamış NOTCH1 olması Diğer: Merkezi sinir sistemi tutulumu olması
<i>Yanıt durumuna göre risk</i> Kortikosteroid sensitivitesi: Prefaz sonrası blast sayısı $\geq 1 \times 10^9/L$ olması Kemik iliğinde erken blast yanıtı: 8-15. günlerde blast $\geq \%5$ olması Tam yanıtı kadara geçen süre: > 1 siklustan sonra tam yanıt olması Minimal kalıntı hastalık: İndüksiyon sonrası pozitif olması

### **2.2.8. Tedavi**

Erişkin ALL tedavisi, çoğunlukla, pediatrik ALL hastalarında kullanılan çoklu kemoterapi rejiminden yola çıkılarak hazırlanmış kemoterapiler ile yapılmaktadır (5,28, 27,32). 2008 yılından bu yana, 40 yaş ve altı gençlere pediatrik bazlı kemoterapi verilmesi önerilmektedir (6). Bu rejim, indüksiyon, konsolidasyon ve idame tedavisi ile MSS profilaksisinden oluşmaktadır (5,27,32,6).

#### *İndüksiyon*

İndüksiyon tedavisinin amacı, kemik iliğindeki lösemik hücreleri ortadan kaldırarak tam remisyonu sağlamaktır (5,6). Vinkristin, antrasiklin (örn. Daunorubisin veya doksorubisin), kortikosteroidler (örn. Prednizon veya deksametazon) gibi ilaçlar, L-asparaginaz ve/veya siklofosamid, ALL'de indüksiyon tedavisinin temelini oluşturmaktadır (5,27,6).

Hiperfraksiyone siklofosamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon (HCVAD), en yaygın kullanılan erişkin ALL tedavi rejimlerinden biridir. "A" ve "B" olarak etiketlenen 8 alternasyonlu tedavi döngüsünden oluşur. Rejimin A kısmında hiperfraksiyone siklofosamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon; B kısmında ise yüksek doz metotreksat ve sitarabin bulunur (5,27,6). Hem B hem de T ALL'de HCVAD kullanılmaktadır (28).

#### *Konsolidasyon*

Konsolidasyon tedavisinin amacı, indüksiyon tedavisi sonrası kalan lösemi hücrelerinin yok edilmesidir. Ayrıca MSS'ye geçebilecek ilaçların hastaya verilmesidir. Kullanılan ilaçlar çoğunlukla indüksiyon fazında kullanılanlara benzer ve seçilen tedavi rejimine ve tedavi edilen hasta popülasyonuna göre değişmektedir (5,6).

#### *İdame*

İdame tedavisinin amacı nüksü önlemek ve remisyonu uzatmaktır (5). İdame tedavide 6-mercaptopurin ve haftalık metotreksat kullanılmaktadır. Bazı rejimlerde aylık vinkristin ve prednizolon da verilmektedir İdame tedaviye 2 ila 3 yıl devam edilmektedir

(5,6). Philadelphia kromozomu pozitif hastalarda ise tirozin kinaz inhibitörlerine devam edilmektedir (6).

#### *Merkezi Sinir Sistemi Profilaksisi*

Merkezi sinir sistemi ALL'nin özel alanlarından biridir, bu sebeple MSS tutulumunu önlemek ve relapsların önüne geçmek için MSS profilaksisi ALL tedavi rejimlerinin olmazsa olmazıdır (5,6). Tanıda primer MSS tutulumu nadir (< % 10) olmakla birlikte profilaksi olmaksızın bir yıldan sonra % 75 gibi yüksek bir oranda saptanabilir (5).

Yüksek doz metotreksat ve sitarabin MSS'ye nüfuz eder, ancak beyindeki tüm lösemik hücreleri yok edemezler. Bu nedenle, ALL hastalarına intratekal kemoterapi de verilmelidir (5,6). Standart riskli hastalara toplam 8 intratekal kemoterapi dozu verilirken, Ph-pozitif ALL'de 12 doz verilmesi önerilmektedir. Kraniospinal radyoterapi tedavisi daha az tercih edilir, çünkü nörolojik ve bilişsel işlev bozukluğuna ve sekonder kansere yol açabilmektedir (5).

Merkezi sinir sistemi hastalığının teşhisi, beyin omurilik sıvısında mikrolitre başına 5'den fazla beyaz kan hücresinin varlığını (lenfoblast) gerektirir (5,6). Yetişkin hastalarda MSS tutulumu tedavisi zor olup sonuçları kötüdür (5). Ortanca genel sağ kalım 6 aydır ve tedavi çoğunlukla allojeneik kemik iliği nakli yapılan hastalarda olabilir (5). Merkezi sinir sistemine yönelik tedavide kraniospinal radyoterapi veya üçlü intratekal kemoterapi (metotreksat, sitarabin ve kortikosteroid), tiyotepa ve lipozomal sitarabin kullanılabilir (5). Bu hastalarda hastalığın çoğunda tutulum bölgesine bağlı olarak ve verilen tedavinin toksisitesi nedeniyle lökoensefalopati, baş ağrısı, mide bulantısı ve nörolojik işlev bozukluğu ortaya çıkabilir (5).

Relaps ya da refrakter hastalarda fludarabin, sitarabin, G-CSF ve idarubisin (FLAG-IDA) ve klofarabin bazlı olup yanında siklofosamid, etoposid ve/veya sitarabin ile birleştirilen kemoterapiler en sık kullanılan rejimlerdir (6)

#### *Allojeneik Kök Hücre Nakli*

Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli hala yüksek riskli veya nükseden/refrakter hastalığı olan hastalarda kilit rol oynamaktadır (28,32).



Tarihsel olarak, yüksek riskli hastalar Ph-pozitif ALL, yüksek beyaz kan hücresi sayımı ( $> 30 \times 10^9 /L$  B-hücreli ALL veya  $100 \times 10^9 /L$  T hücreli ALL), miks tip lösemi geni [örn., t (4; 11)] ve hipodiploidisi olanlar olarak tanımlanmıştır (5). Bu hastalarda, ilk kür kemoterapi sonrası tam remisyona ulaşıldıktan sonra konsolidasyon tedavisi yerine allojeneik kemik iliği nakli uygulanması önerilmektedir (5). Son zamanlarda, Ph benzeri ALL ve erken timik prekürsör T hücreli-ALL'nin kötü sonuçlara sahip olduğu bulunmuştur ve bu nedenle, her iki tanıda olan hastalar yüksek riskli kategoride kabul edilmektedir (5).

Bir transplantasyondan en fazla fayda sağlayacak hastaların belirlenmesine yardımcı olması için risk temelli yaklaşım günümüzde kullanılmaktadır (5). Son yıllarda prognostik bir belirteç olarak minimal kalıntı hastalık kök hücre nakli kararı alınmasında etkili bir faktör haline gelmiştir (5, 28).

#### *Destek Tedavisi*

Febril nötropeni, hiperglisemi ve hepatik toksisite dahil olmak üzere erken tedavi toksisitesi, indüksiyon sırasında sıklıkla ortaya çıkar (tipik olarak 10-20 günler) ve hastanede yakın gözlem ile daha güvenli bir şekilde idare edilebilir (27). Hiperürisemi için indüksiyon tedavisinin ilk 10 günü boyunca allopurinol de tedaviye eklenmelidir (27).

Antimikrobiyal profilaksi için tedavide (idame tedavisi de dahil olmak üzere) antiviral (asiklovir) ve pnömocystis jiroveci pnömoni profilaksisi (tipik olarak trimetoprim-sulfametoksazol) önerilir (27).

#### **2.2.9. Yanıt Değerlendirme**

Akut lenfoblastik lösemide yanıt değerlendirmede son yıllarda MKH önemli bir yer tutmaktadır. ESMO tarafından önerilen son yanıt değerlendirmesi tablo 8'de özetlenmiştir (tablo-8) (6).

**Tablo 8: Akut lenfositik lösemide yanıt değerlendirmesi (6)**

<p><i>Tam yanıt</i></p> <p>Işık mikroskobu ile lösemik hücrelerin (kemik iliği, çevre kanı ve BOS'da) tespit edilememesi</p> <p>Kemik iliği aspirasyonunda blast oranının &lt; % 5 olması</p>
<p>Moleküler tam yanıt</p> <p>Tam yanıt</p> <p>ve</p> <p>Duyarlı bir moleküler prob ile MKH tespit edilmemesi (sensitivite <math>\geq 10^{-4}</math>)</p>
<p>Moleküler yanıt, moleküler yanıttan daha az</p> <p>Tam yanıt var ancak moleküler yanıt yok</p> <p>Düşük miktarda MKH olması (<math>&lt;10^{-4}/\%0.01</math>)</p> <p>Akış sitometri ile <math>10^{-3}</math> ve <math>10^{-4}</math> arası blast saptanması</p>
<p>Moleküler yanıtızlık</p> <p>MKH olması (<math>\geq 10^{-4}/\%0.01</math>)</p>
<p>Moleküler relaps</p> <p>Tam yanıt devam ediyor ancak</p> <p>Moleküler yanıtın kaybedilmesi</p>
<p>Relaps</p> <p>Tam yanıtın kaybedilmesi</p> <p>Kemik iliği blast &gt; %5</p> <p>Ekstramedüller relaps</p>

## 2.3.VİTAMİN B12

### 2.3.1. Tanım ve Fizyoloji

Vitamin B12 (vitB12), merkezinde kobaltın bulunduğu korrin halkasından oluşan bir moleküldür. Bu nedenle bu vitamin kobalamin olarak da bilinir. Vitamin B12 ilk olarak siyanokobalamin olarak izole edilebildiği için önceleri bu isimle anılıyordu. İnsan vücudunda vitB12 birçok formda bulunmaktadır. Ancak bunlardan ikisi, metilkobalamin ve adenoilkobalamin, aktif formdadır (14,9).

Normalde günlük alınan vitB12 miktarı yaklaşık 4-5 mikrogramdır (14,9). Vitamin B12 eksikliğinin en iyi bilinen sebepleri diyetle az alım ya da haptokorrin, intrinsek faktör ve transkobalamin II gibi taşıyıcı protein eksikliğine bağlı emilim kusurlarıdır (33). Eksiklik vejetaryen, atrofik gastrit, Çölyak ve Crohn hastalığı gibi gastrointestinal sistemi tutan hastalıkları bulunan bireylerde yaygın olarak gelişebilir (33,15,34).

Ağız yoluyla alınan vitB12 mideye geçer orada proteolize uğrayarak besinden ayrılır. Serbest hale gelen vitB12 tükürük ve mide salgısında bulunan haptokorrine bağlanır. Daha sonra haptokorrine bağlı olan vitB12 duodenuma geçer. Duodenumda enzimatik olarak haptokorrinden ayrılarak serbest kalan vitB12, mideden salgılanan intrinsek faktör ile birleşir. Vitamin B12-intrinsek faktör kompleksi terminal ileumdan emilir. Emilimden birkaç saat sonra vitB12 ileal mukozada bulunan transkobalamin II ile bağlanır ve portal dolaşıma katılır (14,9,34,15). Transkobalamin II hepatositlerden, endotel hücrelerinden ve enterositlerden salgılanan bir transport proteindir. Plazmadaki vitB12'nin sadece %5-20'si transkobalamin II'ye bağlanır (14,15). Bununla birlikte kandaki vitB12'nin çoğu sirkülasyondaki haptokorrine (transkobalamin I) bağlanır (14,15). Sirkülasyondaki serbest vitB12 göz ardı edilebilecek kadar azdır (14,35). Sirkülasyondaki haptokorrinin büyük kısmı miyeloid hücrelerde sentezlenir. Asıl olarak haptokorrine bağlı olmasına rağmen vitB12'nin dokulara alınmasında haptokorrinin rolü yoktur (14.15).

Transkobalamin II'ye bağlı olan vitB12, dokularda spesifik transkobalamin reseptörleri ile hücre içine alınır (14,9,15,7). Endositozla hücre içine alınan transkobalamin II- vitB12 kompleksi daha sonra proteolize uğrar. Hücre yüzeyinde bulunan reseptör sayısı

hücre ihtiyacına göre değişmektedir (14). Konjenital transkobalamin II eksikliği hücre içi vitB12 eksikliği ile sonuçlanmaktadır (15).

Vücuda alınan vitB12'nin çoğu karaciğerde depolanmaktadır ve bu depo birkaç yıl yetecek kadardır (14,9). Vitamin B12 ve vitB12 analogları karaciğerden safraya sekrete edilirler (14). Sekrete edilen vitB12'nin %90'ı tekrar absorbe edilir ve yaklaşık olarak 2-5 kez enterohepatik siklusa katılır (14). Daha sonra vitB12 analogları vücudu dışkı ile terk ederler (14).

### **2.3.2. İşlevleri**

İnsan vücudunda vitB12'nin 2 aktif formu olup enzimatik yollarda kofaktör olarak görev yaparlar (14,9,8). Metilkobalamin folik asit bağımlı pirimidin ve pürin sentezinde görevli metiyonin sentazın kofaktörüdür (14,9,15,8). Adenozilkobalamin ise yağ asitlerinin indirgenmesinde metilmalonil coa mutazın katalizlediği enzimatik olayda görev alır (14,9,15,8). Vitamin B12'nin birçok formu vardır ve canlıda bu formlar birbirine dönüşebilir (14). Buna ek olarak bağırsak ve karaciğerde mikroorganizmalar tarafından vitB12 analoglarına dönüştürülebilirler (14). Bu analoglar biyolojik olarak aktif değildir (b32). Buna rağmen bazı analogların normal (koenzim) vitB12'nin aktivitesini engellediği rapor edilmiştir (14).

### **2.3.3. Klinik Önemi**

Vitamin B12 eksikliği hematolojik bozukluklara, MSS, demans ve duyu durumu bozuklukları ve osteopeniye sebep olabilmektedir (33,9,15,34). Vitamin B12 eksikliği aynı zamanda immün sistem disfonksiyonu ve bunun sebep olduğu fırsatçı enfeksiyonlarla da ilişkilidir (33,10). Vitamin B12 eksikliğinde daha çok anemi ön planda olmakla birlikte, lökopeni ve trombositopeni de görülebilir (34).

Vitamin B12 hücre büyümesinde metiyonin sentaz enziminin kofaktörü olarak büyük etkiye sahiptir (7,8). Bu enzim metil tetrahidrofolik asitten homosisteine metil grubu transferini katalizler (7,8). Bunun sonucunda metiyonin ve DNA sentezi için tek karbon ünitelerinin transferinde görevli tetrahidrofolik asit tekrar oluşur. (7,8). Eğer bu reaksiyon oluşmazsa tek karbon üniteleri metil tetrahidrofolik asit içinde kısıtlı kalır ki bu metil folat tuzluğu olarak bilinir (7). Sonuç olarak vitB12 eksikliği indirekt olarak DNA sentezini etkiler

(7,9). Vitamin B12 eksikliğinde lenfohematopoetik hücrelerdeki DNA sentezindeki inhibisyona bağlı olarak hem hücre çoğalması azalır hem de apoptoza bağlı hücre ölümü gerçekleşir (7,8,9,10). Programlanmış hücre ölümü yani apoptozun kemik iliği yetmezliği ve myelodisplazi ile ilgili olduğu kanıtlanmıştır (34).

#### **2.3.4. Tanı**

Vitamin B12 eksikliğinde hematolojik olarak sıklıkla makrositer anemi görülmektedir. Ayrıca inefektif eritropoeze bağlı hemoliz ve buna bağlı olarak indirekt bilirubin ve LDH yüksekliği de olabilir. Bu hastalarda nötropeni ve trombositopeniye de rastlanabilir (34). Tarama olarak önce vitB12 düzeyi ölçülür. VitB12 düzeyi ölçümünün sensitivitesi ve spesifitesi her zaman yüksek değildir ve yanlış düşüklük ya da yüksekliklere rastlanabilir (34,15). Bu sebeple şüphe edilen hastalarda homosistein ya da metilmalonik asit düzeyleri bakılarak tanı doğrulanmalıdır (34,15).

#### **2.3.5. Vitamin B12 ve Hematolojik Hastalıklar**

Bazı hematolojik hastalıklarda vitB12 düzeyinin yüksek olduğu gözlenmiştir (14). Kronik miyeloid lösemili hastalarda vitB12'nin miktarı zaman zaman on katına yaklaşacak derecede anlamlı olarak artabilir (14,36). Bu fenomen büyük olasılıkla lökositlerden salgılanan haptokorrinle alakalıdır. Aynı zamanda polisitemia vera ve myelofibrozis tanılı hastaların %30-50'sinde yüksek plazma vitB12 seviyeleri saptanır. Kronik miyeloid lösemi ile karşılaştırılınca buradaki artış daha azdır ama neden yine aynı gözükmektedir. Hipereozinofili sendromunda da ciddi bir plazma vitB12 artışı (yaklaşık 30 kat) olabilir. Ancak sekonder eozinofilide bu oranlar gözlenmez. Akut miyeloid lösemilerin ise yaklaşık %30'unda yükselmiş plazma vitB12 seviyelerine rastlamak mümkündür. Lenfoproliferatif hastalıklarda plazma vitB12 seviyesinde artış pek görülmez (14). Akut lenfositik lösemide vitB12 düzeyinin nasıl değiştiği konusundaki sonuçlar çelişkilidir. Bir çalışmada hasta grubu ile kontrol grubunda vitB12 düzeyi benzer (37) olduğu gösterilmişken başka bir çalışmada hasta grupta vitB12 düzeyi normal gruba göre düşük bulunmuştur (8). Ayrıca ALL'li çocuklarda yapılan bir çalışmada vitB12 eksikliğinin indüksiyon kemoterapisi esnasında görülen toksik ölümlerle alakalı olduğu görülmüştür (10).

### **2.3.6. Eksikliğinde Tedavi**

Vitamin B12 ülkemizde siyanokobalamin formunda 1000 mikrogram'lık ampül veya hidroskobalamin içeren B kompleks ampülü şeklinde piyasada bulunmaktadır. Bu ilaç hem parenteral hem de oral tedavide kullanılır. Çok farklı tedavi rejimleri vardır. Önemli olan tedaviye yanıtın takibiyle, uygun dozda vitB12 verildiğinden emin olunmasıdır. Vitamin B12 eksikliği olan olgularda tek başına folik asit verilmesi nörolojik bulguların ağırlaşmasına neden olabilir.

Hastalara paranteral tedavi verilecekse 100-1000mcg/gün im veya sc 1 hafta süre ile, sonrasında haftada 2 gün 2 hafta süre ile, sonra 1 defa 1-2 hafta süreyle verilir. Daha sonra ayda bir ile devam edilir. Oral olarak verilecekse 250-1000 mcg/gün benzer şekilde verilebilir. Vitamin B12 tedavisine yanıt değerlendirmesinde, kemik iliğindeki megaloblastik değişiklikler 5-6 saatte, hemoglobin yükselmesi 2-4 haftada, lökopeni ve trombositopeninin düzelmesi 2-3 haftada beklenir (38).

## **2.4.FOLİK ASİT**

### **2.4.1. Tanım ve Fizyoloji**

Folik asit ilk olarak 1941 yılında ıspanaktan izole edilmiş ve 1943 yılında da in vitro olarak sentez edilebilmiştir. Folik asit pteridin halkası, paraaminobenzoik asit ve glutamik asitten oluşur ve bu sebeple pteroilglutamik asit olarak da adlandırılır (11).

Folik asit yeşil yapraklı sebzelerde bulunmakla birlikte et (böbrek, karaciğer) ve mantarlar da folik asitten zengindir. Diğer kaynaklar fındık, fıstık, portakal suyu, süt ürünleri, buğdaygiller ve tahılgillerdir (39,40). Günlük folik asit ihtiyacı 0.5 µg'dir. Yiyeceklerle alınması gereken folik asit 400 µg, gebe ve emziren kadınlarda 600 µg'dir (39,12,13,40).

Poliglutamat halde bulunan folik asit, glutamat karboksipeptidler tarafından ayrılarak, pH 5.5'de çinko bağımlı enzim aracılığıyla jejunum fırçası kenarından emilir. Redükte folik asit taşıyıcıları folik asiti hücreye taşır. Folik asitin üçte biri serbest dolaşır, bir kısmı nonspesifik olarak albümine bağlanır. Hücre içindeki folik asitin %35'i mitokondridedir. Değişik folik asit havuzları vardır, ve bu havuzlar 100 güne kadar olan

değişik dönüşüm hızına sahiptir. Folik asit yeterli miktarda alınmadığı takdirde birkaç ayda hematopoezi sağlayamayacak kadar azalır (39).

#### **2.4.2. İşlevleri**

Folik asit homosisteinin metiyonine dönüşümü dahil olmak üzere amino asit dönüşümlerinde tek karbon ünitelerinin transferinde ve pürin ile pirimidin sentezinde görev alır (11,12,13). Tek karbon metabolizması 3 önemli olayı etkilemektedir bunlar; DNA ve RNA için gerekli nükleotidlerin sentezi, homosisteinin metiyonine dönüşmesi ve s-adenozil metiyonin sentezi (DNA, RNA, protein ve lipidler için primer metil vericisi) (13). Tek karbon metabolizması DNA sentezi ve onarımında, kromozomal bütünlüğün sağlanmasında ve epigenetik olaylarda (gen ekspresyonun belirlenmesi) önemli rol oynar (13,12). Dolayısıyla, folik asit eksikliğine bağlı olarak tek karbon metabolizmasında meydana gelen bozulma DNA hasarına yol açar (13,12). Bunun yanı sıra, folik asit metabolizmasında meydana gelebilecek genetik defekt ve polimorfizmler de DNA sentezinin bozarak, kanser hassasiyetini arttırabilmektedir (13,12)

Folik asitin görev aldığı bu reaksiyonlardan timidilat sentezi DNA sentezi için çok önemlidir (11,12,13). Bu reaksiyonda deoksiuridin monofosfat (dUMP) 5,10 metil tetrahidrofolat tarafından timidin monofosfata (dTMP) metillenir (11,12). Vitamin B12 hücre büyümesinde metiyonin sentaz enziminin kofaktörü olarak büyük etkiye sahiptir. Bu enzim metil tetrahidrofolik asitten homosisteine metil grubu transferini katalizler. Bunun sonucunda metiyonin ve DNA sentezi için tek karbon ünitelerinin transferinde görevli tetrahidrofolik asit tekrar oluşur (14,9,15,8). Eğer bu reaksiyon oluşmazsa tek karbon üniteleri metil tetrahidrofolik asit içinde kısıtlı kalır ki bu metil folat tuzağı olarak bilinir (7,11). Yapılan çalışmalarda remetilasyon homosistein metabolizmasında temel yol olarak saptanmıştır (11). Metil tetrahidrofolat homosisteinin remetilasyonunda görev alır (11,12). Metil tetrahidrofolat, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) tarafından tek yönlü bir reaksiyonla sentezlenir (11,12). Metil tetrahidrofolat redüktaz enzimi 5,10 metil tetrahidrofolat 5-metil tetrahidrofolata dönüştürürken primer metil vericisi, homosisteinin metiyonine dönüştüğü transmetilasyon reaksiyonudur (8,12).

### **2.4.3. Eksikliğinde Laboratuvar ve Klinik Bulgular**

Folik asit eksikliği en sık hızlı çoğalan hematopoetik hücreleri ve gastrointestinal epiteli etkiler. Megaloblastik anemiye, lökopeni ve trombositopeniye sebep olur (12,13).

Folik asit ve vitB12 eksikliği hiperhomosisteinemi gelişimindeki majör nutrisyonel olaylardır (8,12). Plazma total homosisteinin yüksekliği ve homosistein metabolizması ile ilgili vitaminlerin eksiklikleri (folik asit ve vitB12 gibi) kanser dahil birçok hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (8,12,13). Homosistein konsantrasyonu birçok faktörden etkilenmektedir (örn: doğumsal hatalar, homosistein metabolizmasındaki enzimlerin polimorfizmi gibi.). En sık görülen polimorfizm metil tetrahidrofolat enzim polimorfizmidir (8).

Yapılan araştırmalarda hiperhomosisteinemi serebral, koroner ve periferik aterosklerotik hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (11,40). Yine düşük folik asit seviyeleri de arteriyel okluziv hastalıklarla birliktelik göstermektedir (11). Ayrıca, hiperhomosisteinemi; kronik böbrek yetmezliği, sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi vasküler hastalık riskini arttırmaktadır (11). Böbrek yetmezliği hariç bu hastalıklardaki hiperhomosisteinemi folik asit eksikliği ile ilgili bulunmuştur ve folik asit replasmanına klinik olarak cevap vermektedirler (11).

Folik asit eksikliği nörolojik sistemde de önemli etkilere sahiptir. Yapılan çalışmalarda hiperhomosisteinemili hastalarda beyinde hippokampal alanı besleyen mikrovasküler damarlarda değişiklikler saptanmıştır ve bu durum vasküler hastalıklardan demans, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı ile sonuçlanabilmektedir (11). Nöral tüp defekti ile folik asit seviyesi arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, nöral tüp defekti patogenezinde folik asit eksikliğinin büyük rol oynadığına dair birçok kanıt vardır (11,12). Ayrıca, maternal folik asit replasmanı nöral tüp defekti oluşmasını engellemektedir (40,12).

### **2.4.4. Folik Asit ve Hematolojik Hastalıklar**

Folik asit metabolizması, de novo pürin ve pirimidin sentezinde tek karbon verilmesi reaksiyonlarında kilit rol oynadığı için lösemi gelişiminde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (41). Bu reaksiyonda görev alan metil tetrahidrofolat redüktaz enziminin



polimorfizmi günümüzde lösemi dahil kanser risk faktörü olarak geniş çaplı araştırılmaktadır (41,13).

Akut lenfoblastik lösemi, etiyojisi henüz tam anlamıyla anlaşılammış malin bir kanserdir (42,37). Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda yapılan bir çalışmada folik asit eksikliğinin, tam kan sayımı ve kemik iliği iyileşmesinde önemli bir belirteç olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada vitB12 eksikliği ve folik asit eksikliğinin indüksiyon kemoterapisi esnasında olan toksik ölümlerle bağlantılı olduğu bulunmuştur (10). Metotreksat çocukluk çağı ALL tedavisinde kullanılan önemli antineoplastik ilaçlardan biridir ve antifolik asit özelliği vardır (43). Çocuklarda yapılan bir araştırmada yüksek doz metotreksat tedavisi uygulanan ALL tanılı çocuklarda folik asit eksikliği artmış komplikasyon riski (nötropeni, kemoterapi kesilme süresinde uzama) ve toksik ölüm riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (43).

Diyetinde yüksek miktarda tek karbon metabolizması ile ilgili vitaminlerden alan gebelerin çocuklarında daha düşük oranda ALL ve AML görölmüştür (43,44,13). Yine, Avustralya'da yapılan bir çalışmada maternal folik asit replasmanının çocukluk çağı ALL'yi azalttığına dair bulgular saptanmıştır (45).

#### **2.4.5. Eksikliğinde Tedavi**

Hastalara günlük 1-5 mg/gün folik asitin oral yolla verilmesi yeterlidir. Tedaviye 1-4 ay ya da hematolojik bulgular düzelene kadar devam edilmelidir (39). Tedaviden önce mutlaka vitB12 eksikliği ekarte edilmelidir (39).

Vitamin B12 ve folik asitin DNA ve RNA sentezindeki rolü göz önünde bulundurulacak olur ise her iki vitamin de hematopoez için oldukça önemlidir. Akut lösemi hastalarında da normal hematopoez bozulmuş olup remisyonun sağlanması ile birlikte hematopoez yeniden sağlanmaktadır. Dolayısıyla hematopoezin yeniden sağlıklı bir şekilde oluşması için vitB12 ve folik asit önemli olabilir. Bu çalışma ile akut lösemi hastalarında vitB12 ve folik asit ile remisyon ve kemik iliği toparlanması arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu onayı alınarak, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde ALL ve AML tanısı alarak indüksiyon tedavisi verilen hastaların verileri temel alınarak yapılmıştır. Hastalara ait bilgiler hematoloji kliniği arşivi ve hastanenin otomasyon sisteminden elde edilmiştir.

#### 3.1.HASTALAR

Çalışmaya, Şubat 2012 ile Mayıs 2017 tarihleri arasında hematoloji kliniğinde tanı almış ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi hematoloji kliniğinde indüksiyon tedavileri yatırılarak verilen ve tanı anı vitB12 ile folik asit düzeyi bakılmış olan 71 hasta alındı.

Hastaların tanı anı kan sayımı değerleri ile vitB12, folik asit, LDH, demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin değerlerine bakıldı. Ayrıca hastaların organomegali değerlendirildi. Tedavi sürecinde hastalar febril nötropeni gelişimi ile febril nötropeni gelişenlerde febril nötropeni gün sayısı ve fungal enfeksiyon açısından incelendi.

Hastaların kemoterapi başlanma tarihinden itibaren remisyona girip girmedikleri ve girenlerin kaç günde remisyona girdiği incelendi. Remisyonda giren hastaların normal hematopoezin ne zaman sağlandığı not edildi. Kemik iliği toparlanma kriteri olarak; 1) nötrofil sayısı  $> 500 \times 10^6/L$  ve trombosit sayısı  $> 20000 \times 10^6/L$ , 2) nötrofil sayısı  $> 1000 \times 10^6/L$  ve trombosit sayısı  $> 50000 \times 10^6/L$  olması kabul edildi.

### 3.2. İSTATİSTİK

Bu çalışmada elde edilen veriler, SPSS 24 istatistik programında değerlendirilmiştir. Hasta gruplarının karakteristikleri için tanımlayıcı istatistik yapılmıştır. Kategorik değerler ki kare, kategorik olmayan değerler ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Vitamin B12 ile kemik iliği toparlanması ve febril nötropeni gün arasındaki korelasyonu ayrıca folik asit ile kemik iliği toparlanması ve febril nötropeni gün arasındaki korelasyonu tespit etmek için Spearman korelasyon analizi yapıldı. P değerinde 0.05 anlamlılık değeri olarak kullanıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 60'ı AML, 11'i ALL olmak üzere toplam 71 akut lösemi hastası alınmıştır. Hastaların ortanca yaşı 47 yıl (min-maks, 21-67) olup, 37'si (% 52), erkek 34' ü (% 48) kadın idi. Hastaların 20'sinde (% 28) lenfadenomegali, 14'ünde (% 20) splenomegali ve 28'inde (% 40) hepatomegali saptandı.

Hastaların tanı anı; ortanca WBC değeri  $16,4 \times 10^9/L$  (min-maks;  $0,81 \times 10^9/L$ – $279,84 \times 10^9/L$ ), ortanca hemoglobin değeri 8,9 g/dl (min-maks; 4,6 g/dl–13,1 g/dl), ortanca trombosit değeri  $41,5 \times 10^9/L$  (min-maks;  $2 \times 10^9/L$ – $238 \times 10^9/L$ ), ortanca MCV değeri 91,5 fL (min-maks; 75,1 fL–147,1 fL), ortanca LDH değeri 437 U/L (min-maks; 114 U/L–3859 U/L) saptandı. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri tablo 9'da özetlenmiştir.

**Tablo 9: Hastaların genel özellikleri**

Hasta sayısı	n= 71
Ortanca yaş, yıl, (min-maks)	47 (21-67)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	37 (% 52)
Kadın	34 (% 48)
Akut lösemi alt tipi, n (%)	
AML	60 (% 85)
ALL	11 (% 15)
Lenfadenomegali, n (%)	
Var	20 (% 28)
Yok	51 (% 72)
Splenomegali, n (%)	
Var	14 (% 20)
Yok	57 (% 80)
Hepatomegali, n (%)	
Var	28 (% 40)
Yok	43 (% 60)
Tanı anı WBC, x10 <sup>9</sup> /L, ortanca (min-maks)	16,45 (0,81-279,84)
Tanı anı hemoglobin, g/dl, ortanca (min-maks)	8,9 (4,6-13,1)
Tanı anı trombosit, x10 <sup>9</sup> /L, ortanca (min-maks)	41,5 (2-238)
Tanı anı MCV, fL, ortanca (min-maks)	91,5 (75,1-147,1)
Tanı anı LDH, U/L, ortanca (min-maks)	437 (114-3859)

Hastaların tanı anı ortanca vitB12 değeri 386 pg/mL (min-maks; 71-2000) saptandı. Hastalardan 7 tanesinin tanı anı vitB12 değeri 126 pg/mL'nin altındaydı (% 10), 62 tanesinin tanı anı vitB12 değeri 126 pg/mL'nin üzerindeydi (% 90).

Hastaların tanı anı ortanca folik asit değeri 5,57 ng/mL (min-maks; 2-19) saptandı. Hastalardan 10 tanesinin tanı anı folik asit değeri 3,1ng/mL'in altındaydı (%14), 60 tanesinin tanı anı folik asit değeri 3,1ng/mL'in üzerindeydi (%86).

Hastaların tanı anı; ortanca demir değeri 102 µg/dL (min-maks; 6-289), ortanca demir bağlama kapasitesi 250 µg/dL (min-maks; 73-377), ortanca transferrin saturasyonu %39 (min-maks; %5-%95), ortanca ferritin değeri 470 ng/dL (min-maks; 8-1702) saptandı. Hastaların anemi belirteçlerine göre özellikleri tablo 10'da özetlenmiştir.

**Tablo 10 : Hastaların anemi belirteçlerine göre özellikleri**

Hasta sayısı	N=71
Vitamin B12, pg/mL, ortanca (min-maks)	386 (71-2000)
Vitamin B12, n, (%)	
Düşük (<126 pg/mL)	7 (% 10)
Normal (>126 pg/mL)	62 (% 90)
Folik asit, ng/mL, ortanca (min-maks)	5,57 (2-19)
Folik asit, n, (%)	
Düşük (< 3,1 ng/mL)	10 (% 14)
Normal (> 3,1 ng/mL)	60 (% 86)
Demir, µg/dL, ortanca (min-maks)	102 (6-289)
Demir bağlama kapasitesi, µg/dL, ortanca (min-maks)	250 (73-377)
Tranferrin saturasyonu, %, ortanca (min-maks)	39 (5-95)
Ferritin, ng/dL, ortanca (min-maks)	470 (8-1702)

Çalışmamızdaki hastaların 53'üne (% 74,6) 3+7, 3'üne (% 4,2) 3+5 (ya da 2+5), 4'üne (% 5,6) ATRA+idarubisin, 11'ine (% 11,6) HCVAD kemoterapi protokolü uygulandı. Hastaların 57'sinde (% 80,3) indüksiyon tedavisine yanıt gözlenirken, 14'ünde (%19,7) tedaviye yanıt alınamadı.

Tedaviye yanıt alınan hastaların çevre kanlarında nötrofil sayısı  $> 500 \times 10^6/L$  ve trombosit sayısı  $> 20000 \times 10^6/L$  olması ortanca 23 (min-maks; 11-40) günde, nötrofil sayısı  $> 1000 \times 10^6/L$  ve trombosit sayısı  $> 50000 \times 10^6/L$  olması ortanca 25 (13-40) günde gerçekleşti.

Çalışmaya alınan 71 hastanın 67'sinde (% 94,4) febril nötropeni gözlenirken febril nötropeni gelişen hastalarda ortanca febril gün sayısı 4 gün (min-maks; 1-16) saptandı. Çalışmamızdaki hastaların 20'sinde (%28,6) fungal enfeksiyon tespit edildi. Hastaların tedavi ve yanıt özellikleri tablo 11'de özetlenmiştir.

**Tablo 11: Hastaların tedavi ve yanıt özellikleri**

Hasta sayısı	n= 71
Uygulanan kemoterapi protokolleri, n (%)	
3+7	53 (% 74,6)
3+5 (ya da 2+5)	3 (% 4,2)
ATRA+idarubisin	4 (% 5,6)
HCVAD	11 (% 11,6)
Tedaviye yanıt, n (%)	
Var	57 (% 80,3)
Yok	14 (% 19,7)
Nötrofil sayısı> 500x10 <sup>6</sup> /L ve trombosit sayısı> 20000x10 <sup>6</sup> /L, gün, ortanca (min-maks)	23 (11-40)
Nötrofil sayısı> 1000x10 <sup>6</sup> /L ve trombosit sayısı> 50000x10 <sup>6</sup> /L, gün, ortanca (min-maks)	25 (13-40)
Febril nötropeni, n, (%)	
Var	67 (% 94,4)
Yok	4 (% 5,6)
Febril nötropeni gün sayısı, ortanca (min-maks)	4 (1-16)
Fungal enfeksiyon, n, (%)	
Var	20 (% 28,6)
Yok	50 (% 71,4)



Vitamin B12 ve folik asit değerleri ile hastaların evre kanlarındaki nötrofil sayıları ve trombosit sayıları değerlendirildi. Hastaların nötrofil  $> 500 \times 10^6/L$  ve trombosit  $> 20000 \times 10^6/L$  olduğu gün ile vitB12 değeri arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan korelasyon analizinde r değeri 0,200, p değeri 0,142 bulunurken folik asit ile r değeri -0,087, p değeri 0,523 bulundu. Aynı şekilde hastaların nötrofil  $> 1000 \times 10^6/L$  ve trombosit  $> 50000 \times 10^6/L$  olduğu gün ile vitB12 değeri arasındaki korelasyon analizinde r değeri 0,231, p değeri 0,092 bulunurken folik asit için r değeri -0,058, p değeri 0,677 bulundu. Vitamin B12 değerleri ile kemik iliği toparlanması arasındaki korelasyon tablo12’de folik asit ile kemik iliği toparlanması arasındaki korrelasyon tablo’13 de özetlenmiştir.

**Tablo 11 : Vitamin B12 düzeyleri ile kemik iliği toparlanması arasındaki korelasyon**

N=71	r değeri	P değeri
Nötrofil $> 500 \times 10^6/L$ ve trombosit $> 20000 \times 10^6/L$	0,200	0,142
Nötrofil $> 1000 \times 10^6/L$ ve trombosit $> 50000 \times 10^6/L$	0,231	0,092
Febril nötropeni gün sayısı	-0.210	0,104

**Tablo 12 : Folik asit düzeyleri ile kemik iliği toparlanması arasındaki korelasyon**

N=71	r değeri	P değeri
Nötrofil $> 500 \times 10^6/L$ ve trombosit $> 20000 \times 10^6/L$	-0,087	0,523
Nötrofil $> 1000 \times 10^6/L$ ve trombosit $> 50000 \times 10^6/L$	-0,058	0,677
Febril nötropeni gün sayısı	-0,190	0,138

Hastaların febril nötropeni gün sayısı ile vitB12 değerleri arasındaki korelasyon analizinde r değeri -0,210, p değeri 0,104 saptanırken folik asit için r değeri -0,190, p değeri 0,138 bulundu (tablo 11 ve tablo 12).

Fungal enfeksiyonu olanlarda vitB12 düzeyi 306 pg/mL (min-maks, 111-927), fungal enfeksiyonu olmayanlarda 416 pg/mL (min-maks, 71-2000) (p=0,425) bulunurken, fungal enfeksiyonu olanlarda folik asit düzeyi 5,73 ng/mL (min-maks, 2,55-14,35), olmayanlarda 5,41 ng/mL (min-maks, 2-18,99) (p= 0,732) bulundu.

Tedaviye yanıt olanlarda vitB12 düzeyi 438 pg/mL (min-maks, 71-2000), yanıt olmayanlarda 257 pg/mL (min-maks, 111-2000) (p=0.151) bulunurken, tedaviye yanıt olanlarda folik asit düzeyi 5,57 ng/mL (min-maks, 2-18,99), yanıt olmayanlarda 5,71 ng/mL (min-maks, 3,07-10,42) (p=0.765) bulundu.

Vitamin B12 için, WBC sayısı  $>1 \times 10^9/L$  olanların çıkarılması ile analizler tekrarlandığında anlamlı değer elde edilemedi.

## 5. TARTIŞMA

Akut lösemilerde sitopeni ilişkili komplikasyonlar önemli morbidite ve mortalite sebebidirler. Bu komplikasyonlardan en önemlileri; nötropeniye bağlı gelişen bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar ile trombositopeniye bağlı gelişen kanamalardır. Akut lösemi hastalarında, indüksiyon kemoterapisi sonrası remisyon sağlanması ile birlikte kemik iliği toparlanır ve normal hematopoez sağlanır. Normal hematopoezin sağlanması sonrası sitopenilerin düzelmesi, bahsedilen komplikasyonlara bağlı riskleri azaltmaktadır (2,3,4,5,6).

Vitamin B12 (7,8,9,10) ve folik asit (11,13,12), DNA ve RNA üretimi için gerekli olan pürin ve pirimidin moleküllerinin sentezinde rol alan iki önemli vitamindir. Dolayısıyla her iki vitamin de hücre üretiminin fazla miktarda olduğu hematopoetik sistemi etkiler ve eksikliklerinde hematopoetik hücrelerdeki DNA sentezindeki inhibisyona bağlı olarak hücre çoğalması azalır (7,8,9,10,13,12). Her iki vitamin eksikliğinde de megaloblastik anemi, lökopeni ve trombositopeni gelişebilir (12,13,34). Vitamin B12 ve folik asitin kemik iliğinde hücre üretimindeki rolleri düşünülecek olur ise, her iki vitaminin akut lösemi hastalarında remisyon elde edildikten sonra normal hematopoezin sağlanmasında da önemli bir yerleri olacaktır. Bu çalışma ile tanı anı vitB12 ve folik asit düzeylerinin akut lösemi hastalarında indüksiyon tedavisine yanıtta, kemik iliğinin tekrar toparlanmasında ve enfeksiyonların oluşumunda etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır

Bu çalışmada, hem vitB12 hem de folik asit düzeylerinin indüksiyon sonrası remisyon sağlanan ve sağlanamayan hastalarda; indüksiyon sırasında febril nötropeni olan ve olmayan hastalarda; fungal enfeksiyon olan ve olmayan hastalarda farklı olmadığı

saptandı. Kemik iliği toparlanmasının sağlandığı gün ile her iki vitamin arasında bir korrelasyon bulunmadı.

Bazı hematolojik hastalıklarda vitB12 düzeyinin yüksek olduğu gözlenmiştir (14). Bunlardan en iyi bilinenleri kronik myeloid lösemi (14,29), polistemia vera ve myelofibrozistir (14). Akut miyeloid lösemi hastalarının da yaklaşık %30'unda yükselmiş plazma vitB12 seviyelerine rastlamak mümkündür. Ancak lenfoproliferatif hastalıklarda plazma vitB12 seviyesinde artış pek görülmez (14). Akut lenfositik lösemide ise vitB12 düzeyinin nasıl değiştiği konusundaki sonuçlar çelişkilidir. Bir çalışmada, ALL hastalarında vitB12'nin kontrol grubu ile aynı (37) olduğu gösterilmişken başka bir çalışmada hasta grupta vitB12 düzeyi normal gruba göre daha düşük saptanmıştır (8). Hematolojik hastalıklarda rastlanan vitB12 yüksekliği lökositlerden salgılanan haptokorrinle ilişkilendirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda, vitB12 düzeyi sadece 7 (%10) hastada düşük bulundu. Bu da tanı anı hastaların bir kısmında beyaz küre sayısının yüksek olmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca vitB12 yanlış yüksek ya da düşük saptanabilir ve tanın netleştirilmesi için homosistein ya da metil malonik asit düzeyine bakılmalıdır (34,15). Ancak hastalarda homosistein ya da metil malonik asit düzeyleri mevcut değildi. Dolayısıyla hastalardaki gerçek vitB12 düşüklüğü konusunda kesin bir sonuca varmak mümkün olmamaktadır.

Folik asit düzeyi de sadece 10 (%14) hastada düşük bulundu. Ancak folik asitin hematolojik hastalarda yanlış ölçülmesi ve yüksek bulunması ile ilgili bir veri bulunmamaktadır.

Erişkin akut lösemi (AML ve ALL) hastalarında indüksiyon tedavisine yanıtta ve prognozda temel belirleyici hastaların yaşı, performansı ve genetik risk faktörleridir (6,18). İndüksiyon tedavisine yanıtta çocuk ve erişkin akut lösemi hastalarında malnütrisyon durumunun yanıtta etkilerini inceleyen çalışmalar (46,47,48) bulunmakla birlikte, vitB12 ve folik asit düzeylerinin etkisini inceleyen yeterli veri bulunmamaktadır. Belirtilen çalışmalarda malnütrisyonun indüksiyona yanıtı olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışma retrospektif bir çalışma olduğu için hastaların nütrisyon durumuna ait yeterli data olmadığı için bu konu ile ilgili bir analiz yapılamadı. Ancak kemoterapiye yanıt veren ve

vermeyen hastalar irdelendiğinde vitB12 ve folik asit düzeyleri farklı bulunmadı. Bu durum, akut lösemi prognozunda temel belirleyicinin genetik faktörler olması ile açıklanabilir.

Akut lösemi hastalarında indüksiyon kemoterapisi ile remisyon sağlandıktan sonra kemik iliğinin bir an önce toparlanması ve sitopenilerin düzelmesi, enfeksiyonların ve kanamaların oluşmaması açısından oldukça önemlidir. Tandon ve ark. 58 çocuk ALL hastasında yaptıkları çalışmada, folik asit ve vitB12 düzeylerinin kemik iliği toparlanmasına olan etkisini incelemişler ve folik asit eksikliği olan hastalarda kemik iliği toparlanmasının geç olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada vitB12 eksikliğinde ise sadece indüksiyon tedavisi sırasında toksisiteye bağlı ölümlerin fazla olduğunu saptamışlardır (10). Moulik ve ark. ise 150 çocuk ALL hastasında folik asit eksikliği olanlarda indüksiyon tedavisi sırasında trombositopeni ve nötrojeni insidansının daha fazla olduğunu göstermişlerdir (49). Akut lösemi hastalarında indüksiyon kemoterapisi sonrası kemik iliği toparlanmasına etki eden faktörler ile ilgili yeterli veri bulunmamakla birlikte, yakın zamanda telomer uzunluğunu etkisi Gerbing ve ark. tarafından araştırılmıştır. 97 hastanın verilerinin analiz edildiği çalışmada, telomer içeriği azalan hastalarda nötrofil toparlanmasının daha geç olduğu saptanmıştır (50). Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak hem vitB12 hem de folik asit ile kemik iliği toparlanma günü arasında bir korrelasyon bulunamadı. Ancak diğer çalışmalardan farklı olarak, hasta sayısı az olduğu için vitB12 ve folik asit düzeyi düşük olan ve olmayanların ayrıldığı bir analiz yapılamadı. Hasta sayısının az olması, gerçek vitB12 eksikliği tespiti yapılamaması ve yeterli sayıda vitamini düşük olan hasta olmaması, fark bulunmamasına sebep olmuş olabilir.

Akut lösemi hastalarında tedavi sürecinde bir diğer önemli konu enfeksiyonlardır. Yapılan bazı çalışmalarda vitB12 eksikliğinin immün sistem disfonksiyonu ve bunun sebep olduğu fırsatçı enfeksiyonlarla ilişkili olduğu saptanmıştır (33,10). Sağlıklı bireyler dışında akut lösemi hastalarında da vitB12 ve folik asit ile enfeksiyonlar arasındaki ilişki incelenmiştir. Tandon ve ark.'nın 58 çocuk ALL hastasında yaptıkları çalışmada hem vitB12 hem de folik asit düşüklüğünün indüksiyon sırasında meydana gelen toksisite sebepli ölümlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak aynı çalışmada toksisite ile ilgili yeterli ayrıntı verilmemiştir (10). Moulik ve ark. ise 150 çocuk ALL hastasında, folik asit eksikliği

olanlarda indüksiyon sırasında febril nötropeni insidansının daha fazla olduğunu göstermişlerdir (49). Biz de çalışmamızda vitB12 ve folik asit ile, febril nötropeni ve fungal enfeksiyon arasındaki ilişkiyi inceledik. Çalışmaya dahil ettiğimiz 71 hastanın 4'ün de febril nötropeni görülmezken 67 hastada febril nötropeni vardı. Gruplar arası hasta sayısı farklı olduğu için sadece febril nötropeni gün sayısı ve vitaminler arasındaki korelasyona bakıldı. Ancak hem vitB12 hem de folik asit ile febril nötropeni günü arasında bir korrelasyon saptanmadı. Fungal enfeksiyon olan ve olmayan hastalar arasındaki vitB12 ve folik asit düzeyleri arasındaki fark incelendiğinde de bir fark saptanmadı. Vitamin B12 ve folik asit ile kemik iliği toparlanması arasında bir ilişki bulunmadığı göz önünde bulundurulacak olur ise, enfeksiyonlar bakımından da bir ilişki bulunmamış olması şaşırtıcı değildir.

Sonuç olarak, akut lösemi hastalarında tanı anı vitB12 ve folik asit düzeyleri ile remisyon, kemik iliği toparlanması, fungal enfeksiyon gelişimi ve febril nötropeni gün sayısı arasında bir ilişki saptanmadı. Ancak çalışmamızda, vitB12 ve folik asit düzeyi düşük yeterli sayıda hasta olmadığı için bu ilişki yeterli değerlendirilememiş olabilir. Vitamin eksikliklerinin etkilerinin daha iyi görülebilmesi için daha geniş hasta sayıları ile daha çok araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

1. Akut lösemi hastalarında vitB12 düzeyi ile remisyona giren hastalarda kemik iliği toparlanma süresi arasında bir korelasyon saptanmadı.
2. Akut lösemi hastalarında vitB12 düzeyi ile febril nötropeni gün sayısı arasında bir korelasyon saptanmadı.
3. Akut lösemi hastalarında vitB12 düzeyi fungal enfeksiyon olan ve olmayan hastalarda benzer bulundu.
4. Akut lösemi hastalarında vitB12 düzeyi indüksiyon tedavisine yanıt alınan ve alınmayan hastalarda benzer bulundu.
5. Akut lösemi hastalarında folik asit düzeyi ile remisyona giren hastalarda kemik iliği toparlanma süresi arasında bir korelasyon saptanmadı.
6. Akut lösemi hastalarında folik asit düzeyi ile febril nötropeni gün sayısı arasında bir korelasyon saptanmadı.
7. Akut lösemi hastalarında folik asit düzeyi fungal enfeksiyon olan ve olmayan hastalarda benzer bulundu.
8. Akut lösemi hastalarında folik asit düzeyi indüksiyon tedavisine yanıt alınan ve alınmayan hastalarda benzer bulundu.

## 7. REFERANSLAR

1. Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, Ahmedin Jemal. Cancer Statistic, 2017. CA CANCER J CLIN 2017;67:7–30
2. Hartmut Döhner, Elihu H. Estey, Sergio Amadori, Frederick R. Appelbaum ve ark. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010;115:453-474
3. I De Kouchkovsky and M Abdul-Hay. Acute Myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. Blood Cancer Journal (2016) 6, e441; doi:10.1038/bcj.2016.50
4. M. F. Fey, C. Buske. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. vi138–vi143, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt320.
5. Shilpa Paul, Hagop Kantarjian, Elias J. Jabbour. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Mayo Clin Proc. 2016;91(11):1645-1666
6. D.Hoelzer, R. Bassan, H. Dombret, A. Fielding, ve ark. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. v69–v82, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw025
7. Gary R. Mclean, Edward V. Quadros, Sheldon P. Rothenberg, A. Charles Morgan ve ark. Antibodies to Transcobalamin II Block In Vitro Proliferation of Leukemic Cells. Blood, Vol 89, No 1 (January 1), 1997: pp 235-242.



8. Sadananda Adiga M N, Sunil Chandy, Girija Ramaswamy, Appaji L. ve ark. Association between plasma homosistein ve riboflavin status in acute lymphoblastic leukemia in children. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2009 / 24 (3) 257-261.
9. Chiara Briani, Chiara Dalla Torre, Valentina Citton, Renzo Manara ve ark. Cobalamin Deficiency: Clinical Picture and Radiological Findings. *Nutrients* 2013, 5, 4521-4539; doi:10.3390/nu5114521.
10. Sneha Tandon, Nirmalya Roy Moulik, Archana Kumar, Abbas Ali Mahdi ve ark. Effect of Pre-treatment Nutritional Status, Folate and Vitamin B12 Levels on Induction Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. –may 15,2015 *Indian Pediatrics* Volume 52.
11. A. V. Hoffbrand, D. G. Weir. The History of Folic Acid. *British Journal of Haematology* 2001, 113, 579-589.
12. Lynn B. Bailey, Jesse F. Gregory. Folate Metabolism and Requirements. *J. Nutr.* , 1999, 129: 779–782.
13. Catia Daniela Cantarella, Denise Ragusa, Marco Giammanco, Sabrina Tosi. Folate deficiency as predisposing factor for childhood leukaemia: a review of the literature. Cantarella et al. *Genes & Nutrition* (2017) 12:14 DOI 10.1186/s12263-017-0560-8.
14. A. A. M. Ermens, L. T. Vlasveld, J. Lindemans. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clinical Biochemistry* 36 (2003) 585–590.
15. Matthew J. Oberley, David T. Yang. Laboratory testing for cobalamin deficiency in megaloblastic anemia. *Am. J. Hematol.* 2013, 88:522–526,.
16. Ayalew Tefferi, Elihu H. Estey. CME information: Acute Myeloid leukemia: 2016 update on risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*, Vol. 91, No. 8, August 2016 doi:10.1002/ajh.09108
17. Batia Avni and Maya Koren-Michowitz. Myeloid sarcoma: current approach and therapeutic options. *Ther Adv Hematol* (2011) 2(5) 309-316 DOI: 10.1177/2040620711410774.

18. Hartmut Döhner, Elihu Estey, David Grimwade, Sergio Amadori ve ark. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-447.
19. Barbara Deschler, Michael Lübbert. Acute Myeloid Leukemia: Epidemiology and Etiology. *Cancer*2006;107:2099–107.
20. Bob Löwenberg and Jacob M. Rowe. Introduction to the review series on advances in acute Myeloid leukemia (AML). *Blood First Edition paper*, December 10, 2015; DOI 10.1182/blood-2015-10-662684.
21. James W. Vardiman, Nancy Lee Harris, and Richard D. Brunning. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood First Edition Paper*, June 21, 2002; DOI 10.1182/blood-2002-04-1199.
22. David Grimwade, Adam Ivey, Brian J. P. Huntly. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. *Blood*. 2016;127(1):29-41
23. James W. Vardiman, Jürgen Thiele, Daniel A. Arber, Richard D. Brunning ve ark. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114:937-951
24. Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, Jürgen Thiele ve ark. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
25. Herve Dombret and Claude Gardin. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood First Edition paper*, December 10, 2015; DOI 10.1182/blood-2015-08-604520.
26. Martin S. Tallman and Jessica K. Altman. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2009; 114:5126-5135.
27. Emily Curran and Wendy Stock. How I treat acute lymphoblastic leukemia in older adolescents and young adults. *Blood First Edition paper*, March 24, 2015; DOI 10.1182/blood-2014-11-551481.

28. Mark R. Litzow and Adolfo A. Ferrando. How I treat T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood First Edition paper, May 12, 2015; DOI 10.1182/blood-2014-10-551895.
29. Jessica A. Timms, Caroline L. Relton, Judith Rankin, Gordon Strathdee ve ark. DNA methylation as a potential mediator of environmental risks in the development of childhood acute lymphoblastic leukemia. 10.2217/epi-2015-0011 Future Medicine.
30. Todd P. Whitehead, Catherine Metayer, Joseph L. Wiemels, Amanda W. Singer ve ark. Childhood Leukemia and Primary Prevention. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2016;46:317-352.
31. Noelle V. Frey and Selina M. Luger. How I treat adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome–negative acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015;126(5):589-596.
32. Riad El Fakih, Syed Ahmed, Feras Alfraih, Amr Hanbali. Hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adult patients. 2017 King Faisal Specialist Hospital & Research Centre.
33. A. Laxmaiah. Vitamin B12 ve Folic Acid : Significance in Human Health. Indian Pediatrics Volume 52 May.15,2015.
34. Ralph Green. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. Blood. 2017;129(19):2603-2611.
35. Robert S. Mendelsohn, Donald M. Watkin, Ann P. Horbett, John L. Fahey. Identification of the Vitamin B12 Binding Protein in the Serum of Normals and Patients wiht Chronic Myelocytic Leukemia. Nutrition and Metabolism Service, National Cancer Institute Bethesda Maryland. Feb.5 1958.
36. Marion F. Beard, W. R. Pitney ve E. H. Sanneman. Serum Concentrations of Vitamin B12 in Patients Suffering From Leukemia. www.bloodjournal.org.
37. Sadananda Adiga MN, Chandy S, Ramaswamy G, Appaji L, Krishnamoorthy L. Homocysteine, vitamin B12 and folate status in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Indian J Pediatr. 2008 Mar;75(3):235-8.
38. <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/94/bolum-i-b12-vitamini-eksikligi-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf>

39. [http://tphd.org.tr/files/9\\_Pediatric\\_Konasma\\_Metinleri/Folik\\_Asit\\_Eksikliklerinde\\_Tani\\_Klinik\\_ve\\_Tedavi\\_Yaklasimlari%23Selma\\_Unal.pdf](http://tphd.org.tr/files/9_Pediatric_Konasma_Metinleri/Folik_Asit_Eksikliklerinde_Tani_Klinik_ve_Tedavi_Yaklasimlari%23Selma_Unal.pdf)
40. Siaw –Cheok Liew. Folic acid and diseases – supplement it or not? *Rev Assoc Med Bras* 2016; 62(1):90-100. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.62.01.90>.
41. Dai-Hua Fang, Qiang Ji, Cong-Hai Fan, Qi An ve ark. Methionine synthase reductase A66G polymorphism and leukemia risk: evidence from published studies. DOI: 10.3109/10428194.2013.867492
42. Fausto Zaruma-Torres, Ismael Lares-Asseff, Aurea Lima, Aaron Reyes-Espinoza ve ark. Genetic Polymorphisms Associated to Folate Transport as Predictors of Increased Risk of Acute Lymphoblastic Leukemia in Mexican Children. *Frontiers in Pharmacology*. doi: 10.3389/fphar.2016.00238
43. Amanda W. Singer, Steve Selvin, Gladys Block, Carla Golden ve ark. Maternal prenatal intake of one-carbon metabolism nutrients and risk of childhood leukemia. *Cancer Causes Control* (2016) 27:929–940 DOI 10.1007/s10552-016-0773-y.
44. Nandini C. Hazarika ve Pankaj Dwivedi. Nutritional Status and Induction Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian Pediatrics Volume 52* – may 15,2015.
45. Elizabeth Milne, Kathryn R. Greenop, Rodney J. Scott, Michelle Haber ve ark. Folate Pathway Gene Polymorphisms, Maternal Folic Acid Use, and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 24(1) January 2015 doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0680.
46. Atta-ur-Rehman Khan, Moeen-ul-Haq Sheikh, Kiran Intekhab. Pre-existing malnutrition and treatment outcome in children with acute Lymphoblastic Leukaemia. *JPMA* 56:171;2006.
47. Vijay Gandhi Linga, A. K. Shreedhara, A. T. K. Rau, Aarathi Rau. Nutritional Assessment of Children With Hematological Malignancies and Their Subsequent Tolerance to Chemotherapy. *The Ochsner Journal* 12:197–201, 2011.
48. Ando T, Yamazaki E, Ogusa E, Ishii Y ve ark. Body mass index is a prognostic factor in adult patients with acute myeloid leukemia. doi: 10.1007/s12185-017-2183-7.

49. Nirmalya Roy Moulik, Archana Kumar, Suraksha Agrawal, Shally Awasthi ve ark. Role of folate status and methylenetetrahydrofolate reductase genotype on the toxicity and outcome of induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. doi: 10.3109/10428194.2014.947608
50. Robert B. Gerbing, Todd A. Alonzo, Lillian Sung, Alan S. Gamis ve ark. Shorter Remission Telomere Length Predicts Delayed Neutrophil Recovery After Acute Myeloid Leukemia Therapy: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 34:3766-3772. © 2016 by American Society of Clinical Oncology