

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN HASTALARDA
SERUM SİYANOKOBALAMİN DÜZEYİ VE ÖNEMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ESRA ZEYNELGİL

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2016

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN HASTALARDA
SERUM SİYANOKOBALAMİN DÜZEYİ VE ÖNEMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ESRA ZEYNELGİL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Mehmet ASIL

KONYA, 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Dostluğundan daima memnun kaldığım Dr. Elif Kerimoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalıŐmamı kabul eden, çok kısa zaman kalmasına rağmen, ortaya çıkan problemlerin çözümlmesine emek ve ilgisini hiç yorulmadan, üŐenmeden esirgemeyen; engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet Asıl'a teşekkürü borç bilirim.

Yaptığım her işte emeği olan sevgili aileme; bu zorlu süreçte desteğini, emeğini ve sabrını benden eksik etmeyen çok sevgili eşim Dt. Hasan Zeynelgil'e, hayatıma gün ışığı gibi doğan kızım ERVA'ya sonsuz sevgiler...

Eylül, 2016

Dr. Esra ZEYNELGİL

ÖZET

HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN HASTALARDA SERUM SİYANOKOBALAMİN DÜZEYİ VE ÖNEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç. Serum siyanokobolamin, folik asit ve ferritin düzeylerinin çeşitli hematolojik hastalıklarla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Biz de bu çalışmada çeşitli hematolojik malignite gruplarında ilk tanı anında serum siyanokobolamin, folik asit ve ferritin düzeylerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hematoloji poliklinik ve kliniğine 2010-2014 yılları arasında başvurmuş olan 18-75 yaş arası Akut Lenfoblastik lösemi (ALL), Akut Myeloblastik Lösemi (AML), Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), Kronik Myelositik Lösemi (KML), Hodgkin Lenfoma (HL), Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), Multiple Myelom (MM), Miyelodisplastik Sendrom (MDS) ve Polisitemia Vera (PV) tanılı 200 hasta çalışma kapsamına alındı. Çalışma kapsamına dahil edilen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak taranarak elde edilmiştir.

Bulgular.Hastaların tanılarına göre dağılımı şu şekildedir: 13 hastada ALL (%5,6); 26 hastada AML (%11,3), 20 hastada HL (%8,7), 30 hastada KLL (%13), 20 hastada KML (%8,7), 16 hastada MDS (%6,9), 16 hastada MM (%6,9), 43 hastada NHL (%18,6) ve 17 hastada PV (%7,3) olduğu görüldü. Hastaların yaş ortalaması 56,3±15,8 yıl ve Vitamin B12 değerleri 344,9±279,0 pg/mL idi. Tanılar arasında Vitamin B12 değerlerinin anlamlı fark gösterdiği (p<0,001) tespit edildi. Hematolojik maligniteleri olan hasta grubunun ortanca genel sağ kalımları 60 ay (SH: 17,4 ay; %95 GA: 25,9-94,0 ay) idi. 1 yıllık genel sağ kalım oranları %71,8, 2 yıllık genel sağ kalım oranları %64,3, 3 yıllık genel sağ kalım oranları %55,1 ve 5 yıllık genel sağ kalım oranları %48,9 idi. PV grubunda mortalite izlenmedi, en düşük ortanca genel sağ kalım 4 ay ile ALL grubunda idi (SH:1,8 ay; %95 GA: 0,5-7,5 ay), en uzun ortanca genel sağ kalım 79 ay ile KML grubunda idi (SH:17,6 ay; %95 GA: 44,4-113,6 ay).

Sonuç. Hematolojik malignitesi olan hastalarda serum siyanokobalamin düzeyi yüksek bulunmuştur, bu yükseklik KML grubunda en belirgindir. Ortalama serum ferritin düzeyi hematolojik malignitelerde artarken, PV hastalarında düşük bulunmuştur. Vitamin B12, folat ve ferritinin çeşili hematolojik malignitelerdeki prognostik değerlerinin daha net olarak saptanması için daha geniş hasta sayılarını içeren, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Siyanokobalamin, hematolojik malignite, prognostik değer.

ABSTRACT

HEMATOLOGIC MALIGNANCIES IN PATIENTS WITH EVALUATION OF SERUM LEVELS AND IMPORTANCE CYANOCOBALAMIN

Introduction and Objectives. Serum cyanocobalamin a my studies reporting that the folic acid and ferritin levels associated with various hematologic diseases. We also my first time of diagnosis serum cyanocobalamin various hematologic malignancies group in this study, we aimed to investigate folic acid and ferritin levels .

Materials and Methods. Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty of Hematology policlinic and clinic to the years 2010-2014 between 18-75 years of age who have applied between acute lymphoblastic leukemia (ALL), acute myeloblastic leukemia (AML), chronic lymphocytic leukemia (CLL) , chronic myelocytic leukemia (CML) Hodgkin's lymphoma (HL), non-Hodgkin's lymphoma (NHL), multiple myeloma (MM), myelodysplastic syndrome (MDS) and polycythemia vera (PV), 200 patients were assessed in the study. Patients included in the study included demographic, clinical and laboratory data were obtained retrospectively from hospital automation system.

Results. The distribution of patients according to the diagnosis are as follows: ALL 13 patients (5.6%); 26 patients with AML (11.3%), 20 patients with HL (8.7%), CLL in 30 patients (13%), CML in 20 patients (8.7 %), 16 patients had MDS (6.9 %), 16 patients MM (6.9%) in 43 patients with NHL (18.6%) and 17 patients with PV (7.3%) was found to be. The average age of the patients was $56,3 \pm 15,8$ year and vitamin B12 levels in 344.9 ± 279.0 pg / ml. Diagnosis showed significant differences between the vitamin B12 levels ($p < 0.001$) were observed. The median overall survival of 60 months, patients with hematologic malignancies (SHA : 17.4 months ; 95% CI : 25.9 to 94.0 months) . 1 -year overall survival rate of 71.8 % , 2 -year overall survival rate of 64.3 % , 3 -year overall survival rates of overall survival %55, 1 and 5 year overall survial rates were 48.9%. PV group no mortality was observed , was the lowest median overall survival ALL group with 4 months (SE: 1.8 months ; 95% CI : 0.5 to 7.5 months), the longest median in the CML group with overall survival of 79 months id (SHA : 17.6 months ; 95% CI : 44.4 to 113.6 months).

Conclusion. In patients with hematologic malignancies had elevated serum levels of cyanocobalamin , which is most noticeable in height KML group . The mean serum ferritin levels were increased in hematological malignancies were lower in PV patients. Vitamin B12, folate and ferritin containing larger numbers of patients to determine more clearly the prognostic value in hematologic malignancies, there is a need for prospective studies .

Keywords: Cyanocobalamin , hematological malignancy, prognostic value.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	viii
KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. İSTATİKSEL YÖNTEM	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
7. KAYNAKLAR	49

TABLÖLAR

Tablo 2.1. Hematolojik hastalıklarda yüksek serum kobalamin seviyesi ve klinik özellikleri	16
Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet dağılımı	19
Tablo 4.2. Hastaların tanıların dağılımı	20
Tablo 4.3. Hastaların cinsiyete ve tanılarına göre yaş dağılımı	21
Tablo 4.4. Hastaların cinsiyete ve tanılarına göre Vitamin B12 değerleri (pg/mL)	25
Tablo 4.5. Hastaların cinsiyete ve tanılarına göre ferritin değerleri	29
Tablo 4.6. Hastaların cinsiyete ve tanılarına göre folik asit değerleri	32

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Siyanokobalamin moleküler yapısı	4
Şekil 2.2. Vitamin B12 eksikliği nedenleri	8
Şekil 2.3. Vitamin B12 eksikliğine özgü laboratuvar testleri	10
Şekil 2.4. Vitamin B12 eksikliğinde önerilen tedavi seçenekleri	12
Şekil 2.5. Vitamin B12 tedavisinde yanıt değerlendirmesi	12
Şekil 2.6. Farklı hastalıklarda kobalamin konsantrasyonlarında izlenen yükseklikler	14
Şekil 4.1. Hastaların cinsiyet dağılımları	19
Şekil 4.2. Hastaların tanılarının dağılımı	20
Şekil 4.3. Hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımları	22
Şekil 4.4. Hastaların tanılarına göre yaş dağılımları	23
Şekil 4.5. Hastaların cinsiyetlerine göre Vitamin B12 değerlerinin dağılımları	27
Şekil 4.6. Hastaların tanılarına göre Vitamin B12 dağılımları	28
Şekil 4.7. Hastaların cinsiyetlerine göre ferritin değerlerinin dağılımları	30
Şekil 4.8. Hastaların tanılarına göre ferritin değerlerinin dağılımları	31
Şekil 4.9. Hastaların cinsiyetlerine göre folik asit değerlerinin dağılımları	33
Şekil 4.10. Hastaların tanılarına göre folik asit değerlerinin dağılımları	34
Şekil 4.11. Hastaların ortanca genel sağ kalımlarını gösteren Kaplan-Meier eğrisi	35
Şekil 4.12. Cinsiyetlere göre ortanca genel sağ kalımları gösteren Kaplan-Meier eğrisi	36
Şekil 4.13. Tanılara göre ortanca genel sağ kalımları gösteren Kaplan-Meier eğrisi	37

KISALTMALAR

Akut Lenfoblastik Lösemi	ALL
Akut Myeloblastik Lösemi	AML
Kronik Lenfositik Lösemi	KLL
Kronik Myelositik Lösemi	KML
Hodgkin Lenfoma	HL
Non-Hodgkin Lenfoma	NHL
Multiple Myelom	MM
Miyelodisplastik Sendrom	MDS
Polisitemia Vera	PV

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tıp alanında yapılan çok sayıda araştırmalarda elde edilen bulgular ve teknolojiadaki gelişmelere paralel olarak birçok modern tanı ve tedavi yöntemleri rutin olarak kullanılmaya başlanmış ve yüksek teknoloji ürünü yeni ilaçlar geliştirilmiştir. Bu gelişmelerin sonucunda özellikle hematoloji ve onkoloji alanında, morbidite ve mortalitesi yüksek birçok hastalıkların yönetiminde ilerlemeler kaydedilmiş ve hastaların yaşam sürelerinde ve kalitelerinde önemli iyileşmeler elde edilmiştir. Sağ kalım sürelerindeki bu uzama, hastaların takiplerinde ve hastalık seyrini öngörmekte kullanılacak güvenilir indikatör ve prognostik faktörlerin tespit edilebilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Literatürde bu amaçla yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur ve halen çok sayıda yeni çalışmalar da yapılmaya devam edilmektedir.

Vitamin B12 suda çözünen ve özellikle DNA sentezi ile ilişkili reaksiyonlarda koenzim olarak görev yapan önemli bir vitamindir. Literatürde serum Vitamin B12 düzeyleri ile kanser riski arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların bazılarında, kanserli hastalarda serum Vitamin B12 düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda da hem solid hem de hematolojik malignitelerin yüksek serum kobalamin düzeyleri ile ilişkili olabileceği yönünde bulgulara rastlanmıştır.

Literatürde serum ferritin ve folik asit düzeyleri ile çeşitli malign hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar da mevcuttur. Bu konuda gerçekleştirilen bazı çalışmalarda da her iki molekülün de malign hastalıkların etiyoloji ya da prognozunda rol oynayabileceği yönünde bulgulara rastlanmıştır.

Ülkemizde hematolojik malignitelerde serum siyanokobalamin, folik asit ve ferritin düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Biz de gerçekleştirdiğimiz bu

Çalışmada, farklı hematolojik maligniteleri olan hasta gruplarında ilk tanı anında serum siyanokobalamin, folik asit ve ferritin düzeylerini ölçmek, farklı hematolojik maligniteleri olan hasta gruplarında serum siyanokobalamin, folik asit ve ferritin düzeylerini birbirleriyle ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak ve bu düzeylerin hastalık sağ kalımı üzerindeki olası etkilerini araştırmayı planladık.



2. GENEL BİLGİLER

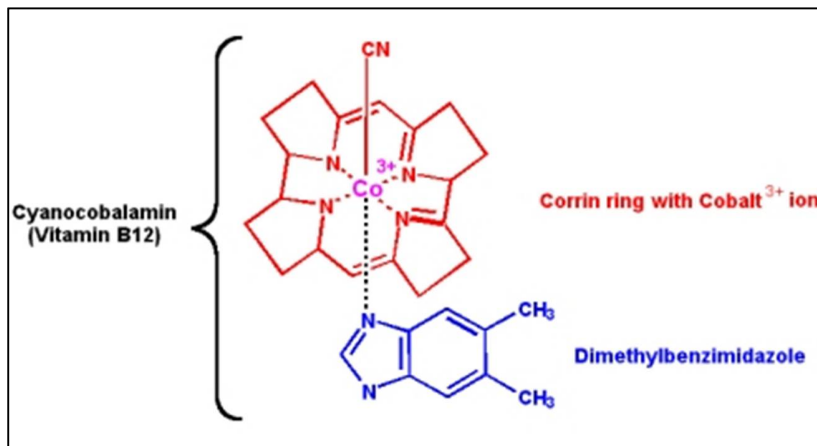
Sıyanokobalaminin tarihsel süreci ilk kez 1925 yılında anemisi olan köpeklerde yapılan çalışmalara kadar uzamaktadır (1). Bu çalışmalarda derin anemisi olan köpeklerin besinlerine karaciğer eklenmesi ile kan seviyelerinde yükselmeler olduğu saptanmış, bu bulgu ışığında yapılan araştırmalar sonucuna da Addison-Biermer hastalığı olarak adlandırılan ve günümüzde pernisiyöz anemi olarak bilinen hastalığın keşfi gerçekleştirilmiştir. Tıp tarihinde oldukça önemli olan bu keşifler sonucunda, aneminin diyetle eklenen karaciğer ile tedavisi hakkındaki çalışmalar Nobel tıp ve fizyoloji ödüllerini kazanmıştır. Takip eden yıllarda yapılan çeşitli araştırmaların sonucunda intrinsik faktör izole edilmiş, 1949 yılına gelindiğinde ise sığır karaciğerinden kristalize vitamin B12 ekstrakte edilmiştir. Vitamin B12'nin keşfi ve kristal yapısının x-ray kristalografi ile identifikasyonu 1964 yılında Nobel kimya ödülünü kazandırmıştır (2).

Pürifiye edilen ilk kobalamin türevi olan sıyanokobalamin, günümüzde daha yaygın kullanımı ile kobalamin ya da Vitamin B12 olarak da bilinmektedir (3). Korinoid yapıda bir bileşik olan B12 vitamini, merkezi yerleşimli bir kobalt atomu ve etrafında dört pirol halkalı bir korin çekirdeği ile bir nükleotidden oluşan, bu yapısı itibariyle hemoglobindeki hem molekülüne benzerlik gösteren bir bileşiktir(4). Ancak, korin yapısındaki dört pirol halkasının ikisi arasında doğrudan bağlantı olması ve metilen köprüsü bulunmaması nedeniyle hem molekülünden farklılık göstermektedir (4).

Korin halkasının β -ligandındaki kobalt atomuna bağlanan farklı kimyasal yapılara göre farklı Vitamin B12 formları oluşmaktadır. Bunlar arasında metil (CH₃) içeren metilkobalamin, 5'-deoksiadenozin içeren deoksiadenozilkobalamin, hidroksil (OH-) içeren hidroskobalamin, su (H₂O) içeren aquakobalamin, glutatyonil (GS) içeren glutatyonilkobalamin ve siyanid (CN) içeren siyanokobalamin bu farklı formlar arasında yer almaktadır (5).

Bu yapılar içinde biyolojik olarak aktif olanlar metilkobalamin ve adenzilkobalamin (6). Diğerleri ise metabolik reaksiyonlarda koenzim görevi üstlenen bu biyolojik aktif formlar için prekürsör görevi görürler (7). Siyanokobalamin bu bileşiklerin en dayanıklısı iken, metilkobalamin plazmada en fazla bulunan, deoksiadenozilkobalamin ise dokularda en yoğun olarak tespit edilen formdur (8).

Kimyasal yapısı itibariyle B12 vitamini doğrudan siyanokobalamin olarak tanımlanırken, nutrisyonel ve farmakolojik perspektiften değerlendirildiğinde tüm kobamid bileşikleri Vitamin B12 olarak tanımlanır. Hematoloji pratiği açısından kobalamin ve Vitamin B12 karşılıklı olarak kullanılan terimlerdir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1.Siyanokobalamin moleküler yapısı

Suda çözünen, diyetle birlikte alınması gerekli esansiyel bir vitamin olan, yapısında metal atomu taşıyan tek vitamin olma özelliği bulunan ve özellikle DNA sentezi ile ilişkili reaksiyonlarda önemli bir koenzim olan kobalamin, aynı zamanda hematopoezin ve nörolojik fonksiyonların idamesi için de önem arz etmektedir (9,10). Metabolizma açısından hayati öneme sahip olan bu vitaminin maalesef insan vücudunda *denovo* sentezi gerçekleştirilememektedir (11). Ancak, kolon florasındaki bazı bakteriler tarafından sentez edilebiliyor olsa da, buradaki üretim hem yetersizdir, hem de B12 emilim bölgesinin distalinde kalmaktadır. Bu nedenle insanlar, Vitamin B12 yönünden zengin karaciğer, böbrek, beyin, kırmızı et, deniz ürünleri, süt ve süt ürünleri ile yumurta gibi gıdalardan bu vitamini almak durumundadırlar, bitkisel besinlerde ise B12 vitamini bulunmamaktadır (8).

Gıdalarla alınan Vitamin B12'nin emiliminde aktif ve pasif olmak üzere iki mekanizma bulunur. Aktif emilim mekanizmasında birbirini takip eden 5 basamak bulunmaktadır. Bu aşamalar:

- Gıdalardaki Vitamin B12'nin ayrılması
- Kobalofilinlere bağlanma
- Üst gastrointestinal sistemde pankreas enzimlerince kobalofilinlerin sindirimi ve kobalamininintrinsik faktöre bağlanması
- İntrinsik faktör ve kobalaminkompleksinin ince bağırsakta endositoz ile emilimi
- Vitamin B12'nin transkobalamin-II ile portal dolaşıma katılarak karaciğere taşınması

Vitamin B12'nin aktif transportu yukarıda sayılan basamaklar aracılığı ile gerçekleştirilirken, pasif transportunda ise ana belirleyici vücuda alınan Vitamin B12 dozudur. İnce bağırsaklarda 500 µg/gün üzerindeki dozlarda jejunum ve ileumdan pasif emilim

gerçekleşmektedir ve oral alımın %1'inin bu şekilde gerçekleştiği bildirilmektedir (2,8).

Günlük diyetle alınan B12 vitaminin yaklaşık olarak %65-75 kadarı emilmekte, bu emilen miktarın 1,4-9 µg'ı karaciğerden safraya geçerek bağırsaklara geri gönderilmekte ve yaklaşık olarak 2/3'ü tekrar enterohepatik dolaşım ile karaciğere dönmektedir. Safradaki Vitamin B12'nin yaklaşık olarak 0,4 µg'ı feçes ile atılmaktadır. Normal fizyolojik koşullarda kobalaminin idrarla itrahi yoktur, ancak karaciğere gelen Vitamin B12, hepatosit reseptörlerinin karşılama kapasitesinin üzerine çıkan miktarlara ulaştığında böbreklerden idrarla itrah edilir.

Fizyolojik koşullarda günlük olarak Vitamin B12 depolarının %0,1-0,2'si kaybedilmektedir, ancak bu kayıp diyetle yerine konmaktadır. Ayrıca, insan organizmasının B12 rezervi yaklaşık olarak 2 mg kadardır ve bu miktar erişkin insan vücudunun yaklaşık olarak 2000 günlük ihtiyacını karşılayacak seviyededir. Bu uzun süreli depolar nedeniyle, herhangi bir nutrisyonel probleme bağlı Vitamin B12 eksikliği gelişmesi ve buna bağlı klinik bulguların ortaya çıkması yaklaşık 5 yıl gibi uzun bir süreci kapsamaktadır (5). Tüm bu koruyucu mekanizmalara rağmen Vitamin B12 eksikliği toplumda sık karşılaşılan bir sağlık sorunudur. Yapılan araştırmalarda 60 yaş üzeri popülasyonda vitamin B12 eksikliğinin %10-15 sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir (12).

Toplumda sık izlenen Vitamin B12 eksikliğinin birbirinden farklı birçok nedeni bulunmaktadır. Bu nedenler genel olarak; yetersiz alım, yetersiz emilim, vücutta taşınma ile ilgili problemler, depolanma ile ilgili sorunlar, kullanılan ilaçlara ve biyolojik kompetisyona bağlı nedenler şeklinde sınıflanabilir. Yetersiz alım ile ilişkili sorunlar arasında kronik alkol kullanımı ya da uzun süreli malnutrisyon, ya da vejeteryan beslenme düzeni yer almaktadır.

Emilim ile ilgili sorunlar arasında atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, gastrektomi, çölyak hastalığı, tropikal sprue, Whipple ya da lenfoma gibi infiltratif hastalıklar, Crohn hastalığı ya da kronik pankreatit sayılabilir. Emilimi gerçekleştirilen B12 vitaminin taşınması ile ilgili sorunlar arasında öncelikli olarak transkobalamin-II eksikliği yer alırken, başlıca depolanma sorunu olarak karaciğer yetmezliği ile karşılaşılmaktadır. İlaçlar çeşitli mekanizmalarla Vitamin B12 eksikliğine yol açabilirler; bazı ilaçlar doğrudan malabsorbsiyona neden olurken (Metformin, Antibiyotikler, Fenitoin, Kolşisin, Paraaminosalisilik asit, Kolestiramin), bazı ilaçlar Vitamin B12'nin metabolik inaktivasyonuna (Nitröz oksit ve C vitamini) ve bazı ilaçlar da gıda-kobalamin malabsorbsiyonuna (H2 reseptör kullanımı, proton pompa inhibitörleri) yol açarak Vitamin B12 eksikliğine neden olurlar. Son olarak, biyolojik kompetisyona bağlı olarak Vitamin B12 eksikliğine yol açan nedenler arasında bakteriyel aşırı çoğalma sendromu ve paraziter infestasyonlar sayılabilir. Oluşum mekanizmalarına göre Vitamin B12 eksikliği nedenleri Şekil 2.2'de özetlenmiştir.

Diyetle yetersiz alım: a. Vejeteryan diyet, kötü sosyoekonomik koşullar, malnütrisyon, kötü kontrol edilen fenilketonüri b. Gebelik döneminde kobalamin eksikliği veya pernisiyöz anemi sonucu anne sütünde düzeyin düşmesi
Kobalamin emiliminde bozukluk a. İntrinsik faktör (İF) eksikliği 1. Konjenital İF mutasyonu 2. Pernisiyöz anemi 3. Otoimmün poliendokrinopatilere eşlik eden pernisiyöz anemi 4. Gastrik mukozal hastalıklar i. Kronik gastrit, H. pylori gastriti, gastrik atrofi ii. Korozif madde iii. Gastrektomi iv. Zollinger Ellison sendromu b. İnce barsaklardan emilimin bozulması 1. İleal rezeksiyon veya hastalık 2. Kör urve/barsak sendromu 3. Parazitler 4. Malabsorpsiyon 5. Kobalamin emilim bozukluğu-İmerslund-Grasbeck sendromu
Kobalaminin metabolik bozuklukları
Transport bozuklukları- Transkobalamin eksikliği

Şekil 2.2. Vitamin B12 eksikliği nedenleri

Vitamin B12 eksikliğinde öncelikli olarak, erken evrelerde geri dönüşlü olan hematolojik ve nöropsikiyatrik belirti ve bulgular ortaya çıkar (13). Hematolojik bulgular temelde DNA sentezinde meydana gelen bozulmalara bağlı olarak görülmektedir. Başvuru semptomları soluk cilt rengi, efor kapasitesinin azalması, hızlı nefes alma ve çarpıntı gibi anemi ile ilgili şikayetlerdir. Laboratuvar incelemelerinde ise Vitamin B12 eksikliğinin klasik bulgusu olan megaloblastik anemi görülür. Periferik yaymada hipersegmente polimorf nüveli lökositler, eritrositlerde makrositoz ve hiperkromazi, artmış ortalama eritrosit hacmi, eritrositer ortalama hemoglobin miktarında artış, eritrositer hemoglobin yüzdesinde artış, azalmış alyuvar sayısı tespit edilebilir. Ayrıca, kemik iliğinde hematopoez de etkilendiğinden

nötropeni ve trombositopeni izlenebilir.

Vitamin B12 eksikliği ile ilişkili nörolojik ve psikiyatrik semptomlar hastaların yaklaşık olarak üçte birinde görülebilir (14). Nörolojik semptomları olan hastaların yaklaşık olarak %25'inde tespit edilebilen tek klinik bulgu nöropatidir. Bu nöropatiler öncelikle periferik sinirlerde meydana gelerek el ve ayaklarda parestezilere neden olur (15,16). Daha sonra spinal kordun da etkilenmesiyle güçsüzlük, pozisyon duyusunun bozulması, Romberg ve Babinski pozitifliği, posterior kolon tutulumuna sekonder vibrasyon his nöropatisi, lateral kolon tutulumuna bağlı olarak da hiperaktif refleksler ve ekstansör plantar yanıtlar izlenebilir (16). Vitamin B12 eksikliği olan özellikle 60 yaş üzerindeki kişilerde izlenen nörolojik bulguların ileri olgularda düzelmeme riski bulunduğundan hastalar bu açıdan dikkatlice değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir (15). Vitamin B12 eksikliğine bağlı görülen psikiyatrik bulgular arasında ise konfüzyon, ajitasyon, irritabilite, negativizm, halüsinasyon, somnolans, demans, konsantrasyon kaybı, dikkat eksikliği ve apati yer almaktadır (15).

Vitamin B12 eksikliği tanısına yönelik olarak gerçekleştirilecek laboratuvar incelemelerinde öncelikli olarak tam kan sayımı yapılır. Bu değerlendirme her ne kadar tek başına tanısal değer taşımasa da, anemiye eşlik eden makrositoz varlığı B12 eksikliğine yönelik bir bulgudur. Vitamin B12 eksikliğine eşlik eden demir eksikliği anemisi, talasemi taşıyıcılığı veya inflamatuvar hastalıkların varlığında tam kan sayımında normositer ve hatta mikrositer değerler dahi tespit edilebilir. Özellikle ileri B12 eksikliklerinde lökopeni ve trombositopeni de izlenebilir. Tam kan sayımından sonra periferik kan yayması değerlendirilir. Burada makrositer oval eritrositler, anizositoz, poikilositoz, şistositler ve genç miyeloid öncüller, nötrofillerde hipersegmentasyon (100 granülositte 1 tane 6 loblu veya ≥ 5 tane 5 loblu nötrofil) görülür. Retikülosit sayımında ise genellikle azalma tespit edilir. Vitamin

B12 eksikliğinin tanısına yönelik olarak zorluk yaşanan olgularda kemik iliği yayması da yapılabilir. Bu incelemede megaloblastik hematopoez bulguları ve displastik değişiklikler izlenir. Biyokimyasal değerlendirmelerde ise laktik dehidrogenaz, indirekt bilirubin ve serum demir saturasyonunda artış, haptoglobulinde azalma izlenir. Bu değerlendirmeler dışında bakılabilecek serum B12 vitamin düzeyi, holotranskobalamin düzeyi, homosistein düzeyi ve metilmalonik asit düzeyi ile ilgili tetkikler ve değerlendirme kriterleri Şekil 2.3'te sunulmuştur.

Tetkik	Uygulanması	Özel durum
Serum B ₁₂ vitamin düzeyi	* B ₁₂ vitamin eksikliğini saptamada standart testtir. * Yaygın olarak <200 pg/ml alt düzey olarak kabul edilir.	*Bu test B ₁₂ vitamininin metabolik olarak aktif formunu ölçmez. *Bazen, düzeyler klinikle paralel değildir. *Normal düzeyler laboratuvarlara göre farklı olabilir. *Normal ve anormal değerler arasında büyük bir gri-aralık vardır. Homosistein düzeyine göre 300 pmol/l, metilmalonik asit düzeyine göre 150 pmol/l alt sınırdır. *Oral kontraseptif kullanan kadınlarda, kobalamin taşıyan protein düzeyindeki düşmeden dolayı, düşük düzeyler ölçülebilir. * Klinik olarak şiddetle B ₁₂ vitamini eksikliği düşünölen hastalarda normal değerler bulunabilir.
Serum holotranskobalamin düzeyi	* B ₁₂ vitamininin metabolik olarak aktif formunu ölçer.	*Yeni kullanıma giren bir test olduğu için, kullanımı henüz çok yaygın değildir.
Serum homosistein düzeyi	*B ₁₂ vitamini eksikliğinde düzeyi yüksek olabilir.	*Normal olması tanıyı dışlamaz. *Özellikle B ₁₂ vitamini eksikliği düşünölen, ancak düzeyi normal bulunan hastalarda homosistein düzeyinin yüksek bulunması tanı için oldukça anlamlı kabul edilir. *Bazı edinsel ve genetik hastalıklarda da düzeyin artabileceği akılda tutulur.
Serum ve/veya idrar metilmalonik asit düzeyi	*B ₁₂ vitamini eksikliğinde düzeyi yüksek olabilir.	*Normal olması tanıyı dışlamaz *Özellikle B ₁₂ vitamini eksikliği düşünölen, ancak düzeyi normal bulunan hastalarda metilmalonik asit düzeyinin yüksek bulunması tanı için oldukça anlamlı kabul edilir.

Şekil 2.3. Vitamin B12 eksikliğine özgü laboratuvar testleri

Olası bir B12 eksikliği durumunda verilecek tedaviler etiyolojiyi etkilemeyeceği için, nedene yönelik yapılacak tetkiklerin sonuçlanması beklenmeden tedaviye başlanır. Tedavi seçenekleri hastanın klinik durumuna göre belirlenmektedir. Eğer doku hipoksisi bulguları ve/veya kalp yetmezliğine neden olacak kadar ağır anemi varsa eritrosit süspansiyonu verilir, ancak bu uygulamanın volüm yüklenmesine neden olmamasına dikkat edilir. Hastalara Vitamin B12 preparatları parenteral veya oral yoldan verilebilir. Bu tedavi seçenekleri Şekil 2.4'te özetlenmiştir. Ülkemizde Vitamin B12 preparatları siyanokobalamin formunda 1000 µg'lık ampul ya da hidroskobalamin içeren B kompleks ampülü şeklinde piyasada bulunmaktadır. Bu ilaçlara ait çok sayıda tedavi rejimleri mevcuttur, ancak tedavinin en önemli noktası yakın yanıt takibi yaparak uygun dozda vitamin B12 suplementasyonu verildiğinden emin olmaktır. Tedavinin yakından takibini gerektiren diğer önemli bir neden ise tedavinin başlangıcında (ilk 48 saat) ağır hipokalemi ve/veya yetişkinlerde ani ölümlerin görülebmesidir. Bu nedenle hastanın yakın takibi yanında, ileri eksiklik olan vakalarda tedaviye düşük dozla başlanması önerilmektedir. Tedavinin süresi ise nedene göre belirlenir. Diyetel bir eksiklik durumunda, semptomlar düzeldikten sonra yaşa uygun günlük idame şeklinde gerekli düzenlemeler yapılabilir. Emilim bozukluğu varsa öncelikle altta yatan neden düzeltilmelidir. Ancak, eğer altta yatan neden giderilemiyor veya hastada kobalamin metabolizma bozukluğu varsa ömür boyu vitamin B12 kullanılması gerekebilir. Vitamin B12 eksikliği olan olgulara tek başına folik asit verilmesi ile nörolojik bulguların ağırlaşabileceği akılda tutulmalı ve tanısal süreçler dikkatlice yürütülmelidir.

Tedavi yolu	Doz ve süre	Özel durumlar
Parenteral tedavi	*100-1000 µg/gün İM veya SK, 1 hafta süreyle her gün, takiben haftada 2 gün 2 hafta süreyle, sonra haftada 1 defa 1-2 hafta süreyle, en son aylık tedavi verilir.*Yüksek dozda (1000 µg/gün) haftada bir verilir.	*Hastada malabsorpsiyon varsa tercih edilebilir. *Nörolojik bozukluğu olan olgularda idame tedavisi 2 haftada bir verilir. *Kobalamin metabolizma bozukluklarında kullanılır.
Oral tedavi	250-1000 µg/gün 1 hafta süreyle her gün, takiben haftada 2 gün 2 hafta süreyle, sonra haftada 1 defa 1-2 hafta süreyle, en son aylık tedavi verilir.	*Bu tedavi yolu seçilecekse, hastanın yeterli dozu aldığından emin olmak için, periyodik B ₁₂ vitamini düzeylerinin ölçümü yapılır. Ayrıca metil malonik asit ve homosistein düzeylerine de bakılabilir. *Hafif-orta düzeyde B ₁₂ vitamini eksikliği olan yaşlılarda önerilir. *Çocuklarda kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilebilir. *Yüksek dozlarda verildiğinde pasif difüzyon nedeni ile pernisiyöz anemi, İmerslund-Grasbeck sendromu gibi emilim bozukluklarında bile etkindir.

Şekil 2.4. Vitamin B12 eksikliğinde önerilen tedavi seçenekleri

Vitamin B12 eksikliğinin tedavisi sırasında semptomların ortadan kalkması yanında diğer yanıtların da takip edilmesi ve gerekli doz ayarlamalarının yapılması oldukça önemlidir. Bu bakımdan kullanılacak yanıt değerlendirmeleri Şekil 2.5’de sunulmuştur.

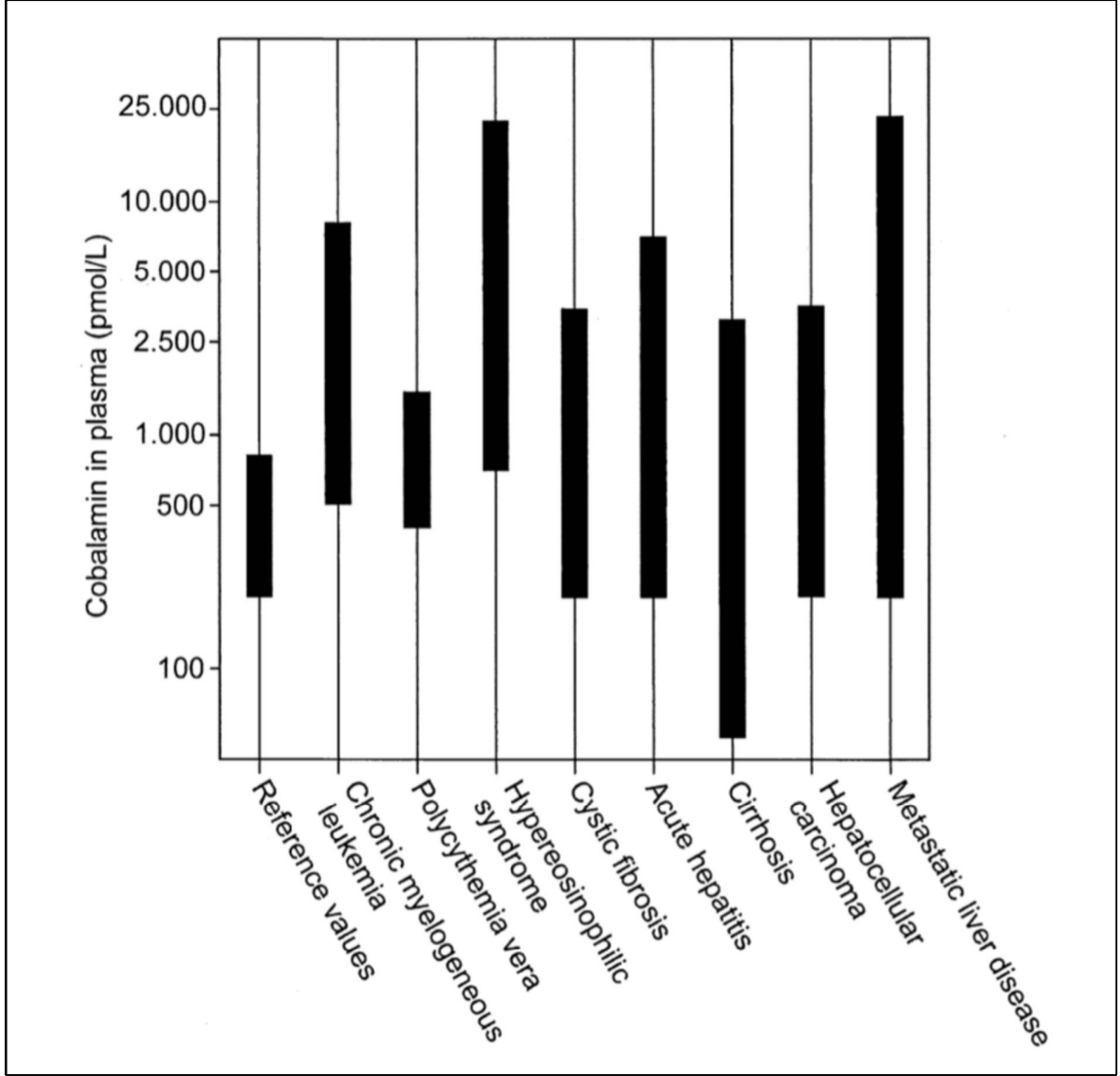
Bulgu	Yanıt süresi
Kemik iliğinde megaloblastik değişikliklerin düzelmesi	5-6 saat
Serum demir satürasyonunun ilk tanıdaki değer yarısına düşmesi	2-3 gün
Retikülositoz	5-7 gün
Hemoglobinin yükselmesi	2-4 hafta
Lökopeni ve trombositopeninin düzelmesi	2-3 hafta
Nörolojik bulguların düzelmesi	Değişkendir.

Şekil 2.5. Vitamin B12 tedavisinde yanıt değerlendirmesi

2.1. Hematolojik Maligniteler ve Vitamin B12

Herhangi bir nedenle Vitamin B12 tetkiki yapılmış olan hastalarda yapılan bazı çalışmalarda, referans değerlerin daha üzerinde tespit edilmiş düzeylerin malign hastalıklarla bir ilişkisi olabileceğine dair sonuçlar bildirilmiştir (17,18). Yüksek plazma kobalamin seviyeleri ile kanser riski arasındaki ilişki henüz tam olarak ortaya çıkarılamamış olsa da karaciğer kanseri, bazı solid tümörler ve çeşitli hematolojik malignitelerde serum kobalamin seviyelerinde artış olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (19-24). Bunlar dışında kalan bazı çalışmalarda da akciğer ve prostat kanserlerinde kobalamin seviyelerinde artış olduğu bildirilmiştir (25,26). Farklı malignitelerde ve bazı hastalıklarda serum kobalamin seviyelerinde saptanan yükseklikler Şekil 2.6'de grafiksel olarak gösterilmiştir.

Kronik miyeloid lösemide kobalaminin plazma düzeyleri genellikle belirgin olarak yükselmekte ve referans değerlerin 10 katına kadar ulaşabilmektedir (27,28). Bu durumun muhtemel nedeni artan lökosit sayısına bağlı olarak lökosit kaynaklı haptokorin üretiminde meydana gelen artıştır. Lökositlerden serbestlenen haptokorin farklı dokulardan ve genişlemiş granülosit havuzundan serbest kalan kobalamin ile sature olmakta dolayısıyla serum Vitamin B12 düzeyleri artmaktadır. Çeşitli çalışmalarda kronik miyeloid lösemi hastalarında plazma apo-haptokorin ve kobalamin konsantrasyonlarının hastalık sürecinde lökosit sayısında meydana gelen değişiklikleri takip ettiği bildirilmiş ve apo-haptokorinin prognostik değeri olabileceği öne sürülmüştür (23).



Şekil 2.6. Farklı hastalıklarda kobalamin konsantrasyonlarında izlenen yükseklikler

Polisitemia vera hastalarının da yaklaşık olarak %30-50'sinde plazma kobalamin seviyelerinde artış izlenir (29-31). KML ile karşılaştırıldığında bu artışlar daha az dramatiktir ve buradaki artışlardan da haptokorin seviyelerindeki artış sorumludur. Burada dikkat çeken bir diğer durum haptokorinin sialik asitten fakir formunun da kuvvetli bir yükselme

göstermesidir. Bu yükselme sonucunda kobalaminin ansature bağlanma kapasitesinde kuvvetli bir yükselme izlenir. Bu durumdan matür lökositlerin sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Günümüzde yüksek plazma kobalamin seviyeleri polisitemia vera tanısı için minör bir kriter olarak kabul edilse de, primer ve sekonder polisitemi ayırımında tanısal değer taşıyabilir (10).

Akut miyeloid lösemide sıklıkla apo-haptokorin ve/veya apo-transkobalamin-II'de yükselmeler izlenmektedir. Fakat bu durum hastaların sadece %30'unda plazma kobalamin seviyelerindeki yükselmeler ile ilişkilidir (23,31,32). Bu durumun bir istisnası akut promiyelositik lösemidir. Akut promiyelositik lösemi hastalarında serum kobalamin seviyelerinin yüksekliği sık görülen bir bulgudur (33). Serum kobolamin düzeyi yüksek olan akut miyeloid lösemi hastalarında plazma kobalamin seviyelerinin hastalığın seyri boyunca tümör yükünü takip edecek şekilde değişim gösterdiği bildirilmiştir (10).

Miyelofibrozisli hastaların yaklaşık olarak yarısında apo-haptokorin ve/veya apo-transkobalamin-II seviyelerinde yükselmeler izlenir. Bu konuda yapılan az sayıdaki araştırmada hastaların üçte birinin plazma kobalamin seviyelerinde artış izlenebileceği bildirilmiştir (31,34).

Bunlar dışında kalan hematolojik malignitelerden kronik miyelomonositik lösemide plazma kobalamin seviyelerinde artış izlenebilirken, lenfoproliferatif hastalıklarda oldukça nadiren görülür (10). Malign lenfoma ve hairy-cell lösemi hastalarında da bazen apo-transkobalamin-II seviyelerinde artışlar olabileceği bildirilmiştir (35).

Çeşitli hematolojik hastalıklarda serum kobalamin seviyelerinde izlenen yüksekliklerin nitelikleri ve bunlara ait klinik özellikler Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Hematolojik hastalıklarda yüksek serum kobalamin seviyesi ve klinik özellikleri

	Serum kobalamin yüksekliğinin seviyesi	Yüksek serum kobalamin mekanizması	Potansiyel klinik önem
Kronik miyeloid lösemi	<ul style="list-style-type: none">• Çok sık• Normal değer 10 katına kadar	Granülosit haptokorin üretimi	Apo-haptokorinlerin muhtemel prognostik önemi
Polisitemia vera	<ul style="list-style-type: none">• Olguların %30-50'sinde• Normal değer 3 katına kadar	Granülosit haptokorin salınımı	<ul style="list-style-type: none">• Polisitemia veranın minör tanısal kriteri• Sekonder polisitemi ile ayırıcı tanı
Primer miyelofibrozis	<ul style="list-style-type: none">• Olguların üçte biri	Apo-haptokorin ve apo-transkobalamin II seviyelerinde artış	
Primer hipereozinofilik sendrom	<ul style="list-style-type: none">• Normal değer 30 katına kadar	Haptokorin üretimi (eozinofil ve nötrofil)	<ul style="list-style-type: none">• Hipereozinofilik sendrom için diagnostik olabilir• Sekonder eozinofili ile ayırıcı tanı
Akut lösemiler	<ul style="list-style-type: none">• Olguların %30'unda• Promiyelositik akut lösemide (AML3) daha sık		<ul style="list-style-type: none">• Tümör yükünün potansiyel indikatörü

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hematoloji poliklinik ve kliniğine 2010-2014 yılları arasında başvurmuş olan 18-75 yaş arası Akut Lenfoblastik lösemi (ALL), Akut Myeloblastik Lösemi (AML), Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), Kronik Myelositik Lösemi (KML), Hodgkin Lenfoma (HL), Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), Multiple Myelom (MM), Miyelodisplastik Sendrom (MDS) ve Polisitemia Vera (PV) tanılı 200 hasta çalışma kapsamına alınmış, takibi olan hastalar ait oldukları gruba dahil edilerek değerlendirmeye katılmıştır. Hastane otomasyon sistemi retrospektif olarak taranarak belirtilen tarihler arasında hastanemiz hematoloji poliklinik ve kliniğinde yeni tanı konan ALL, AML, KLL, KML, HL, NHL, MM, MDS ve PV hastalarının verileri incelenmiş ve ilk tanı anında Vitamin B12, folik asit ve ferritin bakılmış olan hastalar çalışma kapsamına alınmıştır. Son bir yıl içerisinde oral veya intramuskuler siyanokobalamin preparatı kullanma öyküsü olan hastalar, bilinen inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalar, gastrektomi ya da ince bağırsak rezeksiyonu öyküsü olan hastalar, yukarıda listelenen hastalıklar dışında bilinen malignitesi olan hastalar ve vejeteryan diyet alışkanlığı olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Bilinen kronik hastalığı, anemisi ve nörolojik yakınmaları olmayan 30 sağlıklı birey de kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma kapsamına dahil edilen hastaların diğer demografik, klinik ve laboratuvar verileri de hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak taranarak elde edilmiştir. Hastanemiz laboratuvarının normal değer aralığı göz önüne alınarak serum siyanokobalamin düzeyi için normal aralık 126,5-505 pg/mL olarak kabul edilmiştir.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın sayısal verileri ortalama ve standart sapma ile minimum ve maksimum değerler kullanılarak gösterilmiştir. Kategorik verilerin gösteriminde ise sıklık ve yüzde değerler kullanılmıştır. Test edilen parametrelerin normal dağılıma uymaması nedeniyle çalışmanın bağımsız gruplarını oluşturan cinsiyet ve tanı grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda non-parametrik varyans analizi yöntemlerinden faydalanılmıştır. Cinsiyetler arası sayısal veri karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi, tanı grupları arasındaki karşılaştırmalar ise Kruskal-Wallis testi ile gerçekleştirilmiştir. Kruskal-Wallis analizinde fark bulunduğu durumlarda post-hoc analizler de ikişerli karşılaştırmalar Mann-Whitney U ile yapılmıştır ve anlamlılık değerlendirmesi için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

Çalışmada gerçekleştirilen sağ kalım analizlerinde ise Kaplan-Meier yönteminden faydalanılmıştır. Bağımsız gruplar arasında sağ kalım eğrilerinin kıyaslanması için log-rank istatistiği uygulanmıştır. Univariate analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırı için p değerinin 0,05 altında olması kabul edilirken, bu analizlerde 0,1'in altında anlamlılık gösteren parametrelerin Cox-regresyon analizine girmesine karar verilmiştir. Bu regresyon modeli ile hematolojik maligniteli hastalarda demografik ve biyokimyasal parametrelerin sağ kalım üzerine olan bağımsız prognostik değerleri analiz edilmiştir.

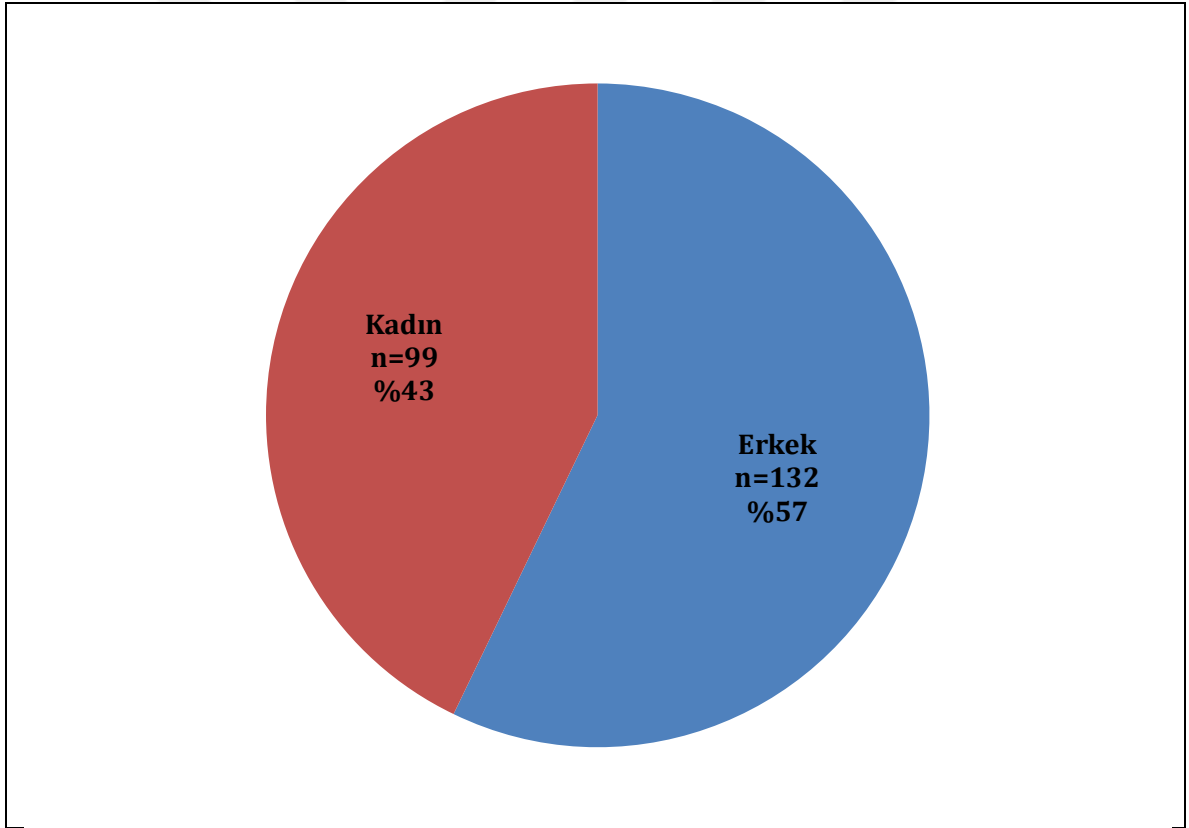
Çalışmanın tüm istatistiksel analizleri %5 Tip-I hata ve %80 çalışma gücü varsayımları ile çift-yönlü olarak gerçekleştirilmiştir. Analizlerde SPSS 21 (IBM Inc, USA) yazılımı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmada 132 erkek (%57,1) ve 99 kadın (%42,9) olmak üzere toplam 231 hasta çalışma kapsamına alınmıştır (Tablo4.1, Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet dağılımı

	n	%
Erkek	132	57,1
Kadın	99	42,9
Toplam	231	100

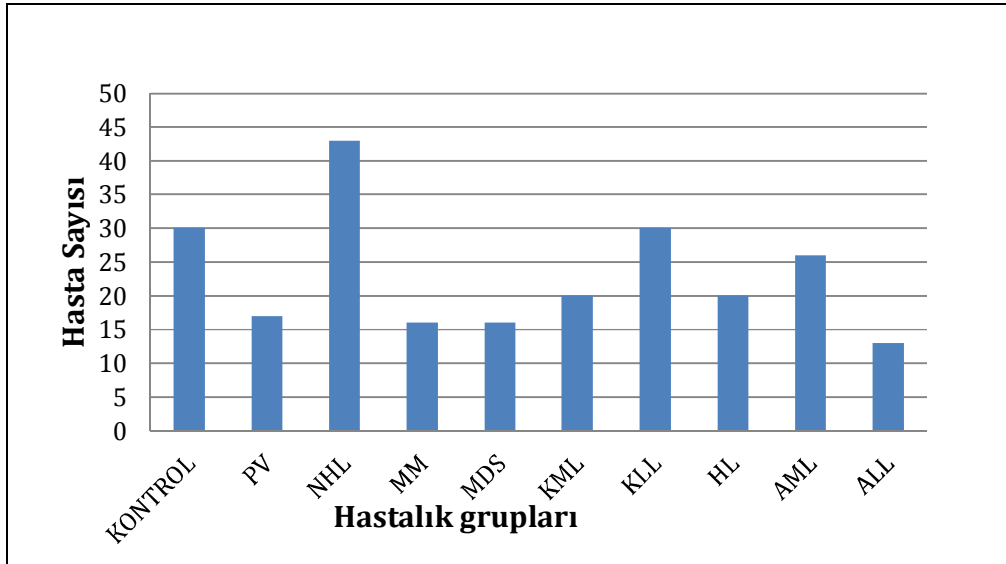


Şekil 4.1. Hastaların cinsiyet dağılımları

Hastaların hematolojik hastalıklarının dağılımı değerlendirildiğinde 13 hastada ALL (%5,6); 26 hastada AML (%11,3), 20 hastada HL (%8,7), 30 hastada KLL (%13), 20 hastada KML (%8,7), 16 hastada MDS (%6,9), 16 hastada MM (%6,9), 43 hastada NHL (%18,6) ve 17 hastada PV (%7,3) olduğu görüldü. Hastaların tanı dağılımları Tablo 4.2’de, tanılara göre hasta sayıları Şekil 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların tanılarının dağılımı

	n	%
ALL	13	5,6
AML	26	11,3
HL	20	8,7
KLL	30	13,0
KML	20	8,7
MDS	16	6,9
MM	16	6,9
NHL	43	18,6
PV	17	7,3
SAĞLIKLI KONTROL	30	13,0
Toplam	231	100



Şekil 4.2. Hastaların tanılarının dağılımı

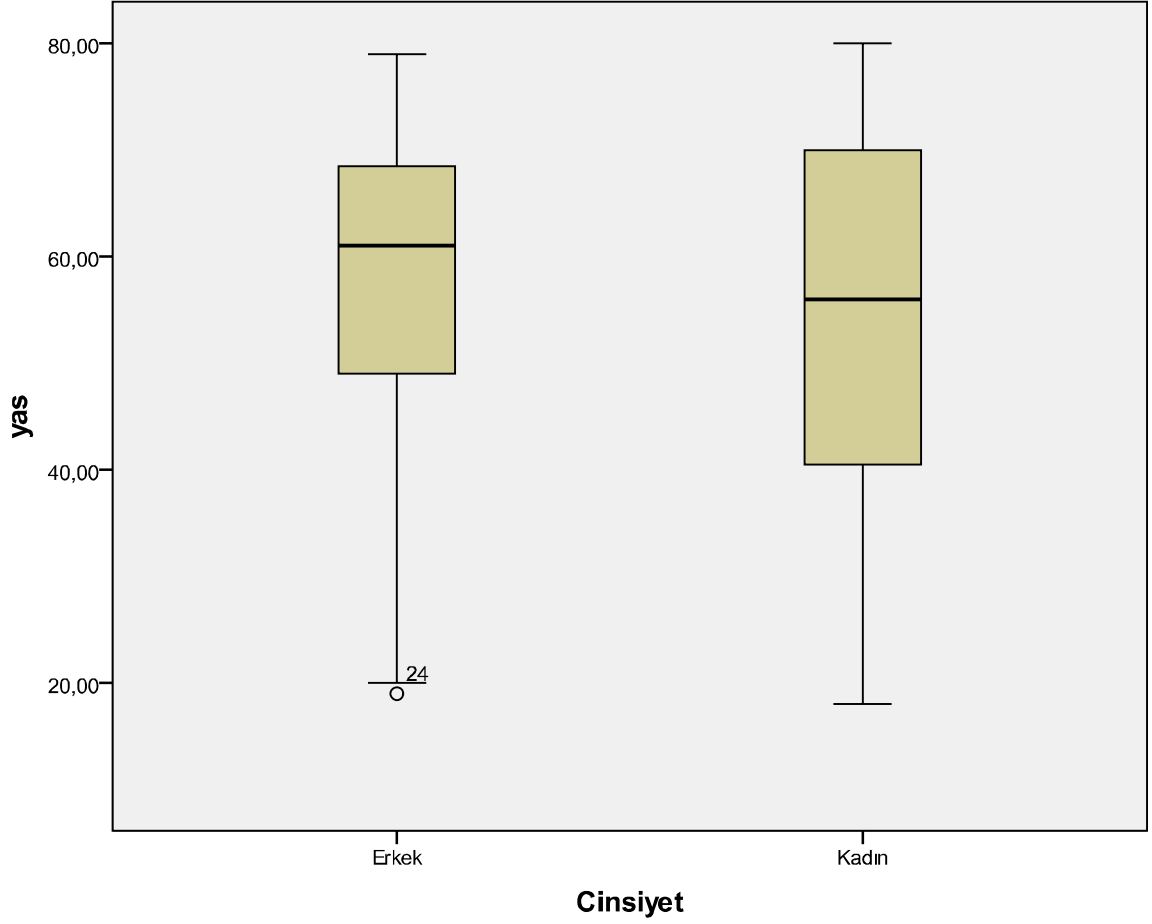
Hastaların cinsiyetlerine ve tanılarına göre yaş dağılımları Tablo 4.3'te özetlenmiştir. Buna göre tüm grubun yaş ortalamasının $56,3 \pm 15,8$ yıl olduğu tespit edildi. Ortalama yaş erkeklerde $57,4 \pm 15,0$ yıl iken kadınlarda $54,98 \pm 16,9$ yıldır ve her iki cinsiyetin yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,372$). Hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımları Şekil 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların cinsiyete ve tanılarına göre yaş dağılımı

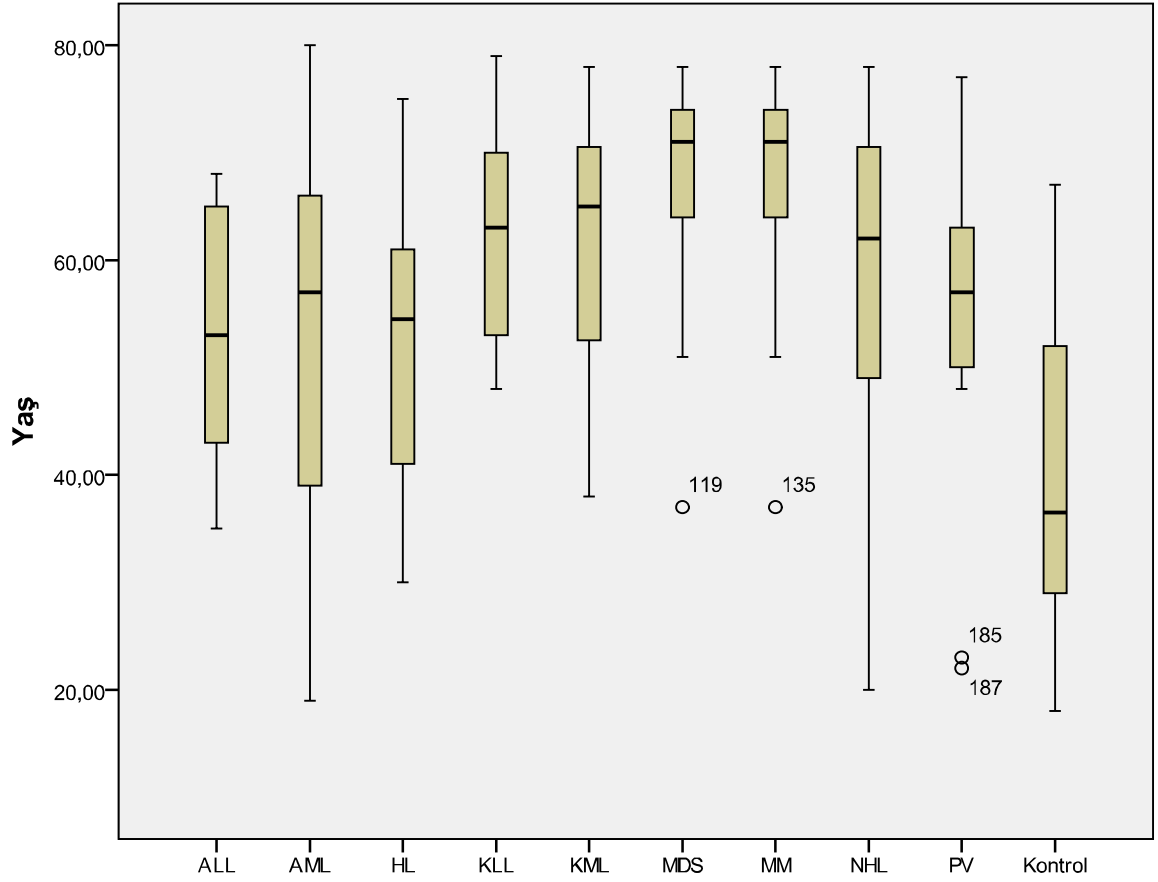
	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Tüm hastalar	56,3	15,8	18,0	80,0
Erkek	57,4	15,0	19,0	79,0
Kadın	54,9	16,9	18,0	80,0
ALL	52,1	11,5	35,0	68,0
AML	53,5	19,5	19,0	80,0
HL	52,1	14,5	30,0	75,0
KLL	62,2	8,8	48,0	79,0
KML	62,2	11,2	38,0	78,0
MDS	67,0	11,1	37,0	78,0
MM	67,0	11,1	37,0	78,0
NHL	58,1	16,0	20,0	78,0
PV	55,2	14,9	22,0	77,0
SAĞLIKLI KONTROL	40,3	14,5	18	67

Hastaların tanı gruplarına göre yaş dağılımları değerlendirildiğinde ALL olan hastalarda $52,1 \pm 11,5$ yıl, AML olan hastalarda $53,5 \pm 19,5$ yıl, HL olan hastalarda $52,1 \pm 14,5$ yıl, KLL olan hastalarda $62,2 \pm 8,8$ yıl, KML olan hastalarda $62,2 \pm 11,2$ yıl, MDS olan hastalarda $67,0 \pm 11,1$ yıl, MM olan hastalarda $67,0 \pm 11,1$ yıl, NHL olan hastalarda $58,1 \pm 16,0$ yıl, PV olan hastalarda $55,2 \pm 14,9$ yıl olduğu ve kontrol grubunda $40,3 \pm 14,5$ görüldü. Tanı grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda yaş değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı fark

gösterdiği tespit edildi ($p=0,001$). Hastaların tanılarına göre yaş dağılımları Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımları



Şekil 4.4. Hastaların tanılarına göre yaş dağılımları

Hastaların tanı gruplarına göre lökosit değerleri değerlendirildiğinde ALL olan hastalarda $7,6 \pm 8,6 \cdot 10^3/\text{ul}$, AML olan hastalarda $14,1 \pm 18,8 \cdot 10^3/\text{ul}$, HL olan hastalarda $8,4 \pm 4,1 \cdot 10^3/\text{ul}$, KLL olan hastalarda $65,5 \pm 38,8 \cdot 10^3/\text{ul}$, KML olan hastalarda $49,3 \pm 19,6 \cdot 10^3/\text{ul}$, MDS olan hastalarda $1,6 \pm 0,7 \cdot 10^3/\text{ul}$, MM olan hastalarda $5,6 \pm 2,2 \cdot 10^3/\text{ul}$, NHL olan hastalarda $8,5 \pm 3,7 \cdot 10^3/\text{ul}$, PV olan hastalarda $8,4 \pm 4,4 \cdot 10^3/\text{ul}$ olduğu ve kontrol grubunda $7,4 \pm 4,4 \cdot 10^3/\text{ul}$ görüldü. Tanı grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda lökosit değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği tespit edildi ($p=0,001$).

Hastaların tanılarına göre hemoglobin değerleri; ALL hasta grubunda $8,9\pm 1,5$ g/dL, AML hasta grubunda $8,1\pm 1,2$ g/dL, HL hasta grubunda $11,4\pm 2,1$ g/dL, KLL hasta grubunda $9,1\pm 1,1$ g/dL, KML hasta grubunda $10,5\pm 1,1$ g/dL, MDS hasta grubunda $7,2\pm 0,7$ g/dL, MM hasta grubunda $9,4\pm 0,9$ g/dL, NHL hasta grubunda $11,3\pm 1,4$ g/dL, PV hasta grubunda $17,8\pm 0,7$ g/dL olduğu ve kontrol grubunda $13,6\pm 2,2$ g/dL olduğu görüldü. Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde tanı grupları arasında hemoglobin değerlerinin anlamlı fark gösterdiği ($p=0,001$) tespit edildi.

Hastaların tanı gruplarına göre MCV değerleri incelendiğinde ALL olan hastalarda $85,3\pm 7,1$ f/L, AML olan hastalarda $90,3\pm 5,7$ f/L, HL olan hastalarda $77,7\pm 8,1$ f/L, KLL olan hastalarda $80,1\pm 5,6$ f/L, KML olan hastalarda $93,3\pm 5,9$ f/L, MDS olan hastalarda $55,1\pm 29,4$ f/L, MM olan hastalarda $89,1\pm 7,4$ f/L, NHL olan hastalarda $80,7\pm 10,1$ f/L, PV olan hastalarda $79,9\pm 6,4$ f/L, olduğu ve kontrol grubunda $82,3\pm 7,4$ f/L görüldü. Tanı grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda MCV değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği tespit edildi ($p=0,001$).

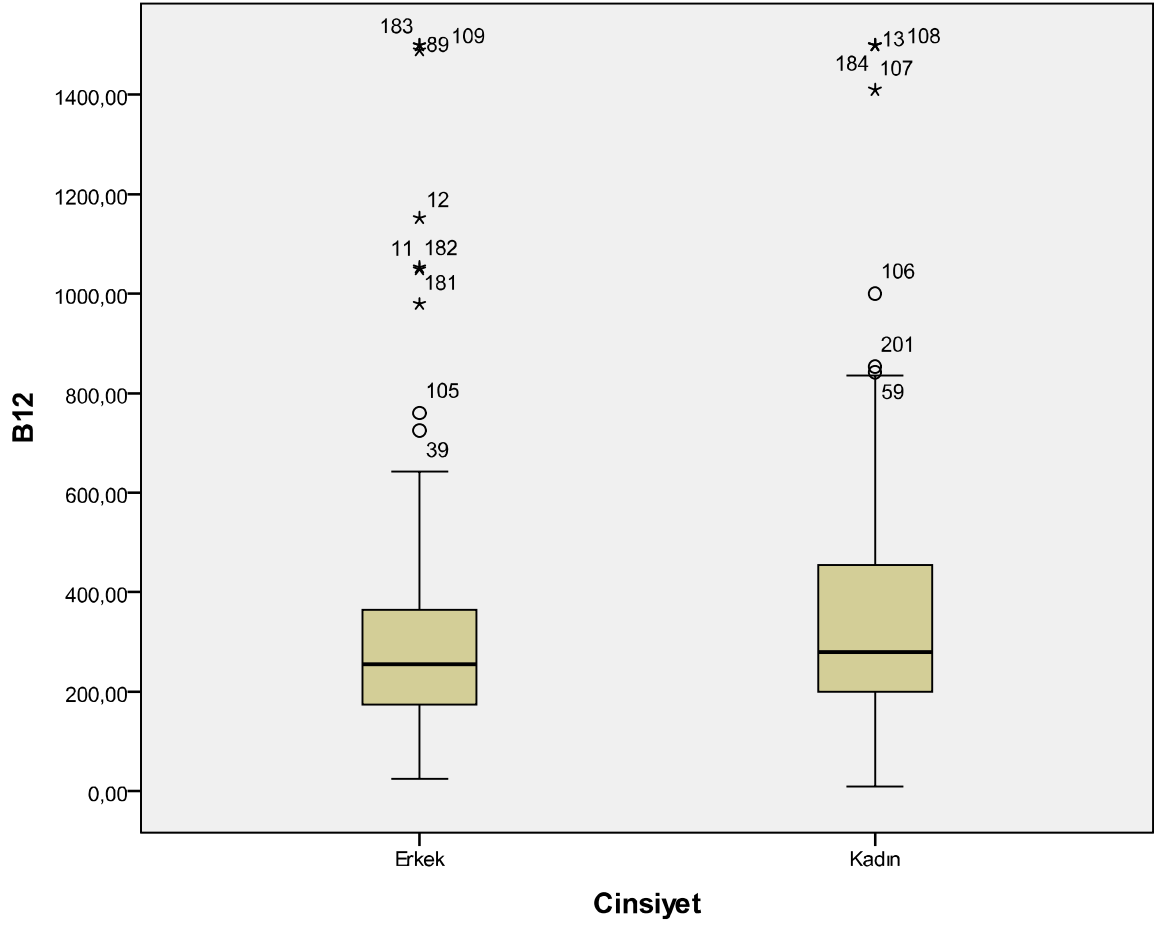
Hastaların tanı gruplarına göre trombosit değerleri değerlendirildiğinde ALL olan hastalarda $66,0\pm 75,1$ $10^3/u$, AML olan hastalarda $57,4\pm 61,3$ $10^3/u$, HL olan hastalarda $300,3\pm 117,8$ $10^3/u$, KLL olan hastalarda $222,3\pm 118,7$ $10^3/u$, KML olan hastalarda $258,9\pm 61,1$ $10^3/u$, MDS olan hastalarda $45,1\pm 25,1$ $10^3/u$, MM olan hastalarda $264,8\pm 98,6$ $10^3/u$, NHL olan hastalarda $269,3\pm 104,4$ $10^3/u$, PV olan hastalarda $309,2\pm 93,8$ $10^3/u$, olduğu ve kontrol grubunda $288,9\pm 121,7$ $10^3/u$, görüldü. Tanı grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda trombosit değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdiği tespit edildi ($p=0,001$).

Hastaların cinsiyet ve tanılarına göre Vitamin B12 değerlerinin dağılımı Tablo 4.4'te özetlenmiştir. Buna göre tüm hastalarda ortalama serum Vitamin B12 konsantrasyonu 344,9±279,0 pg/mL idi. Ortalama serum Vitamin B12 konsantrasyonu çalışma kapsamına alınan erkeklerde 324,7±266,2 pg/mL ve kadınlarda 371,8±294,5 pg/mL olarak bulundu. Her iki cinsiyet arasında yapılan karşılaştırmalarda ortalama serum Vitamin B12 konsantrasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,129) (Şekil 4.5).

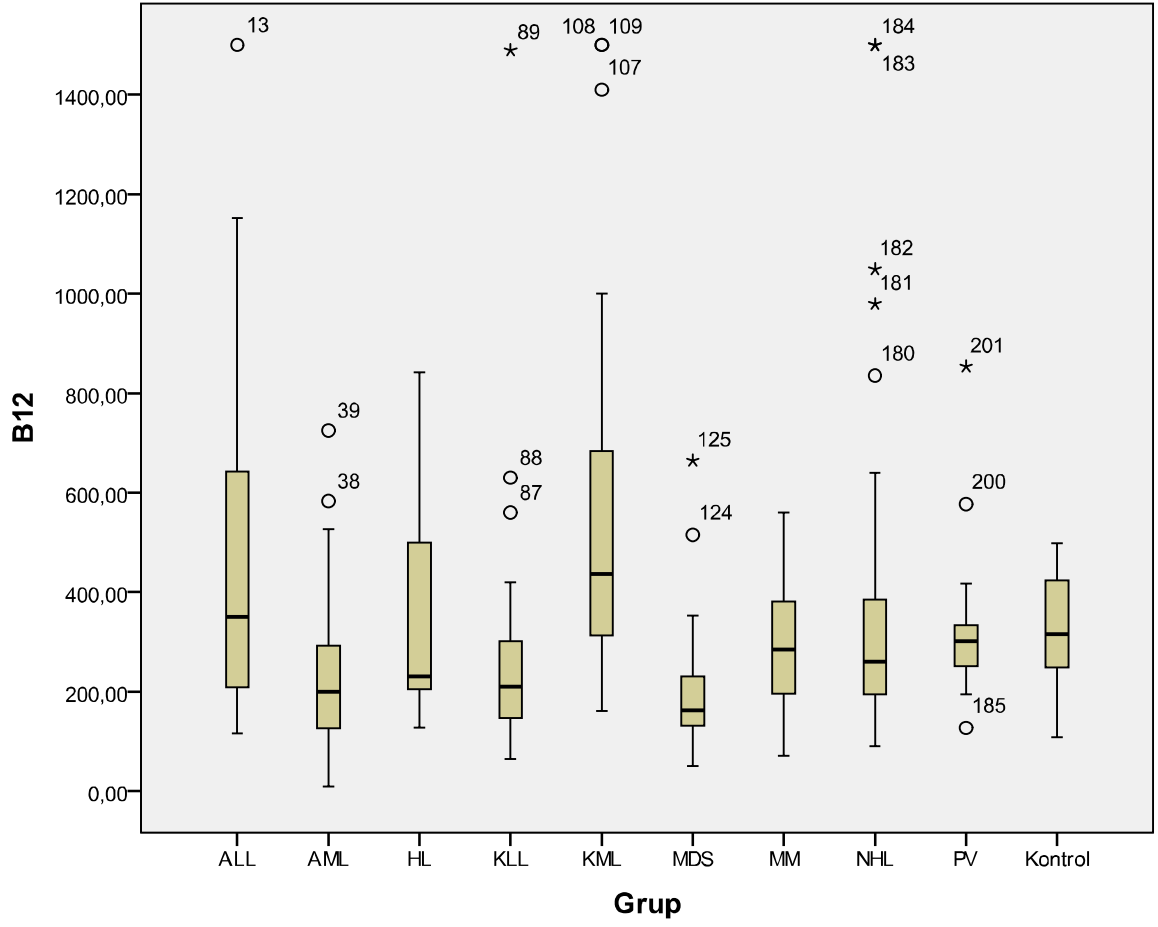
Tablo 4.4. Hastaların cinsiyete ve tanılarına göre Vitamin B12 değerleri (pg/mL)

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Tüm hastalar	344,9	279,0	9,0	1500,0
Erkek	324,7	266,2	24,0	1500,0
Kadın	371,8	294,5	9,0	1500,0
ALL	524,5	442,6	116,0	1500,0
AML	240,9	178,0	9,0	725,0
HL	338,1	196,0	127,0	842,0
KLL	280,8	262,9	64,0	1489,0
KML	596,0	428,3	161,0	1500,0
MDS	216,4	164,3	50,0	664,0
MM	295,1	138,9	71,0	560,0
NHL	370,3	332,2	90,0	1500,0
PV	331,7	167,2	127,0	853,0
SAĞLIKLI KONTROL	324,4	107,1	108,0	498,0

Hastaların tanı gruplarına göre Vitamin B12 değerlerinin dağılımları Şekil 4.6'da gösterilmiştir. Buna göre Ortalama serum Vitamin B12 konsantrasyonu ALL hastalarında $524,5 \pm 442,6$ pg/mL, AML hastalarında $240,9 \pm 178,0$ pg/mL, HL hastalarında $338,1 \pm 196,0$ pg/mL, KLL hastalarında $280,8 \pm 262,9$ pg/mL, KML hastalarında $596,0 \pm 428,3$ pg/mL, MDS hastalarında $216,4 \pm 164,3$ pg/mL, MM'da $216,4 \pm 164,3$ pg/mL ve NHL'de $370,3 \pm 332,2$ pg/mL ve sağlıklı kontrol grubunda $324,4 \pm 107,1$ pg/mL olarak bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde tanı grupları arasında Vitamin B12 değerlerinin anlamlı fark gösterdiği ($p < 0,001$) tespit edildi. Bu farklılığa neden olan faktörlerin tespiti için yapılan post-hoc analizlerde KML ve ALL gruplarında değerlerin en yüksek olduğu, MDS ve AML hastalarında ise en düşük olduğu görüldü.



Şekil 4.5. Hastaların cinsiyetlerine göre Vitamin B12 değerlerinin dağılımları



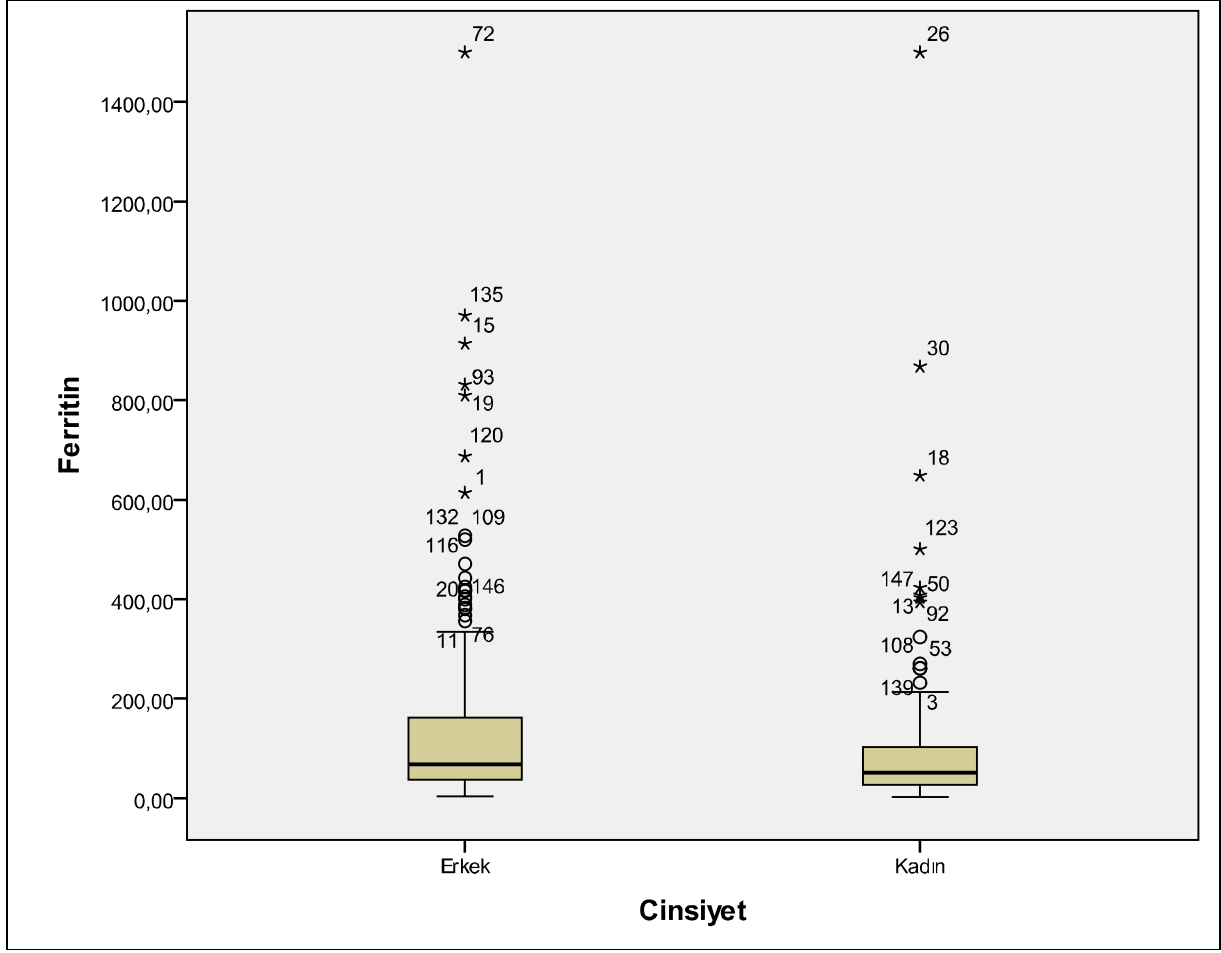
Şekil 4.6. Hastaların tanılarına göre Vitamin B12 dağılımları

Hastaların cinsiyet ve tanılarına göre ferritin değerlerinin dağılımı Tablo 4.5’de özetlenmiştir. Buna göre tüm hastalarda ortalama serum ferritin konsantrasyonu $154,2 \pm 222,4$ ng/mL idi. Her iki cinsiyet arasında yapılan karşılaştırmalarda ise kadın hastalarda serum ferritin düzeylerinin erkek hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,022$) (Şekil 4.7).

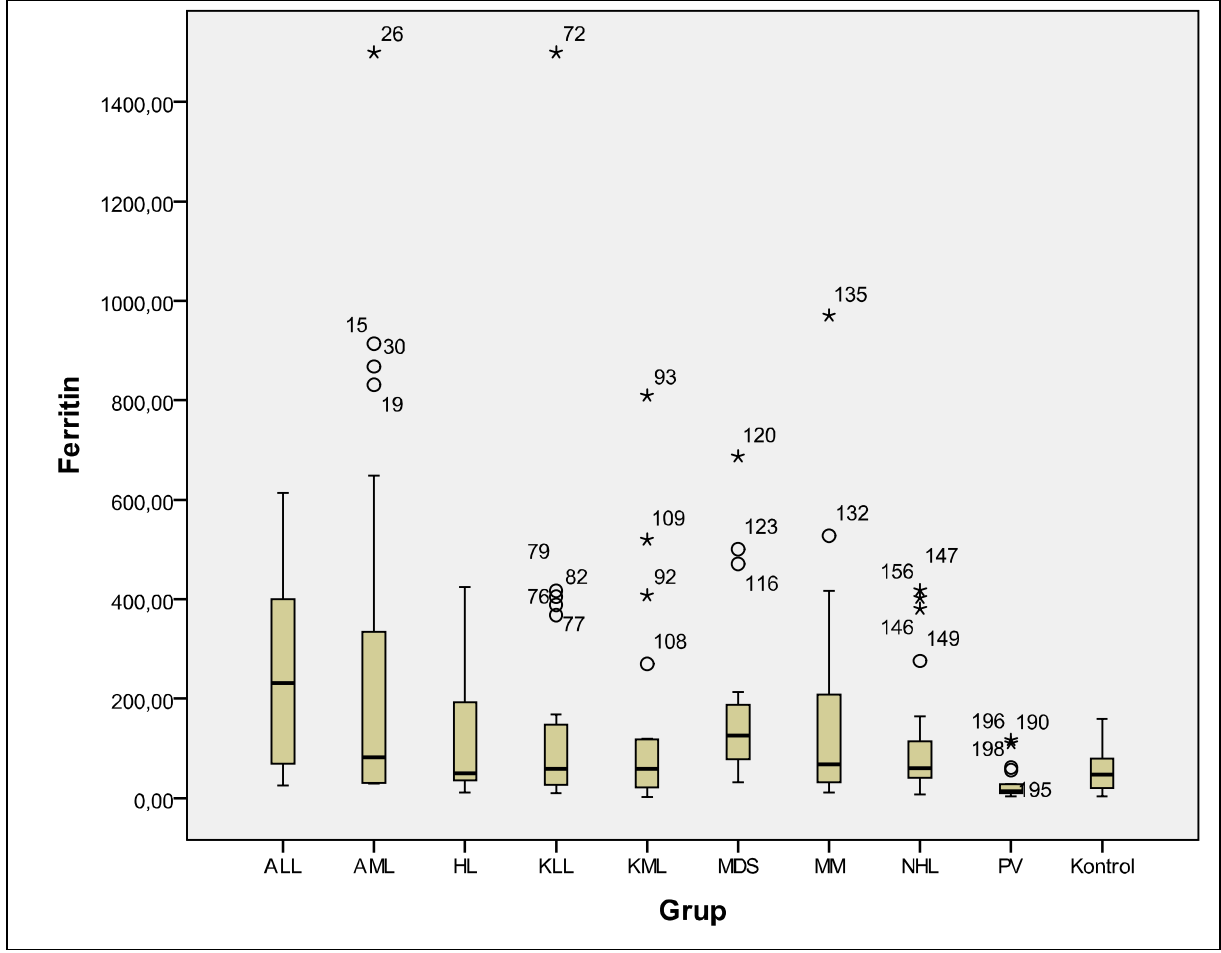
Tablo 4.5. Hastaların cinsiyete ve tanılarına göre ferritin değerleri

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Tüm hastalar	140,9	215,1	2,3	1500,0
Erkek	161,2	225,6	4,2	1500,0
Kadın	113,8	198,2	2,3	1500,0
ALL	249,7	185,1	26,0	614,0
AML	272,4	376,2	29,0	1500,0
HL	125,1	130,1	11,9	425,0
KLL	154,7	282,0	10,0	1500,0
KML	142,3	208,7	2,3	810,0
MDS	192,1	190,0	32,0	687,0
MM	192,1	190,0	32,0	687,0
NHL	93,6	100,2	7,1	418,0
PV	30,2	35,5	4,2	117,2
SAĞLIKLI KONTROL	57,2	44,2	3	159

Hastaların tanı gruplarına göre ferritin değerlerinin dağılımları Şekil 4.8’de gösterilmiştir. Ortalama serum ferritin konsantrasyonu ALL grubunda $249,7 \pm 185,1$ ng/mL, AML grubunda $272,4 \pm 376,2$ ng/mL, HL grubunda $125,1 \pm 130,1$ ng/mL, KLL grubunda $154,7 \pm 282,0$ ng/mL, KML grubunda $142,3 \pm 208,7$ ng/mL, MDS grubunda $192,1 \pm 190,0$ ng/mL, MM grubunda $192,1 \pm 190,0$ ng/mL, NHL grubunda $93,6 \pm 100,2$ ng/mL, PV grubunda $30,2 \pm 35,5$ ng/mL ve sağlıklı kontrollerde $57,2 \pm 44,2$ olarak bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde gruplar arasında ferritin değerlerinin anlamlı fark gösterdiği tespit edildi ($p < 0,001$). Bu farklılığa neden olan faktörlerin tespiti için yapılan post-hoc analizlerde ortalama serum ferritin konsantrasyonunun ALL, AML, MDS ve MM gruplarında en yüksek ve PV grubun en düşük olduğu saptandı.



Şekil 4.7. Hastaların cinsiyetlerine göre ferritin değerlerinin dağılımları



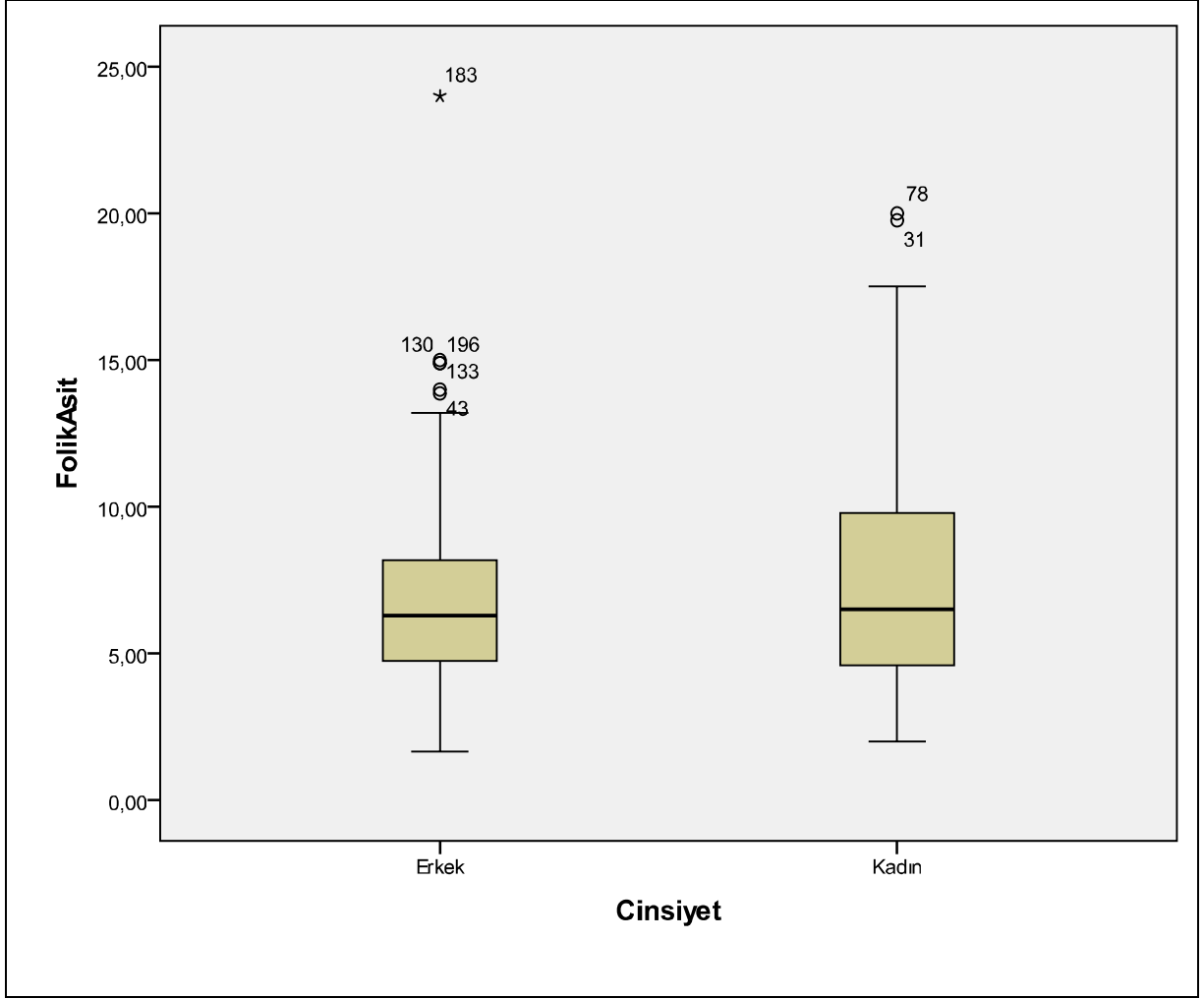
Şekil 4.8. Hastaların tanılarına göre ferritin değerlerinin dağılımları

Hastaların cinsiyet ve tanılarına göre folik asit değerlerinin dağılımı Tablo 4.6'da özetlenmiştir. Buna göre tüm hastalarda folik asit değerleri $7,1 \pm 3,5$ ng/mL idi. Her iki cinsiyet arasında yapılan karşılaştırmalarda ise folik asit değerlerinin dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,138$) (Şekil 4.9).

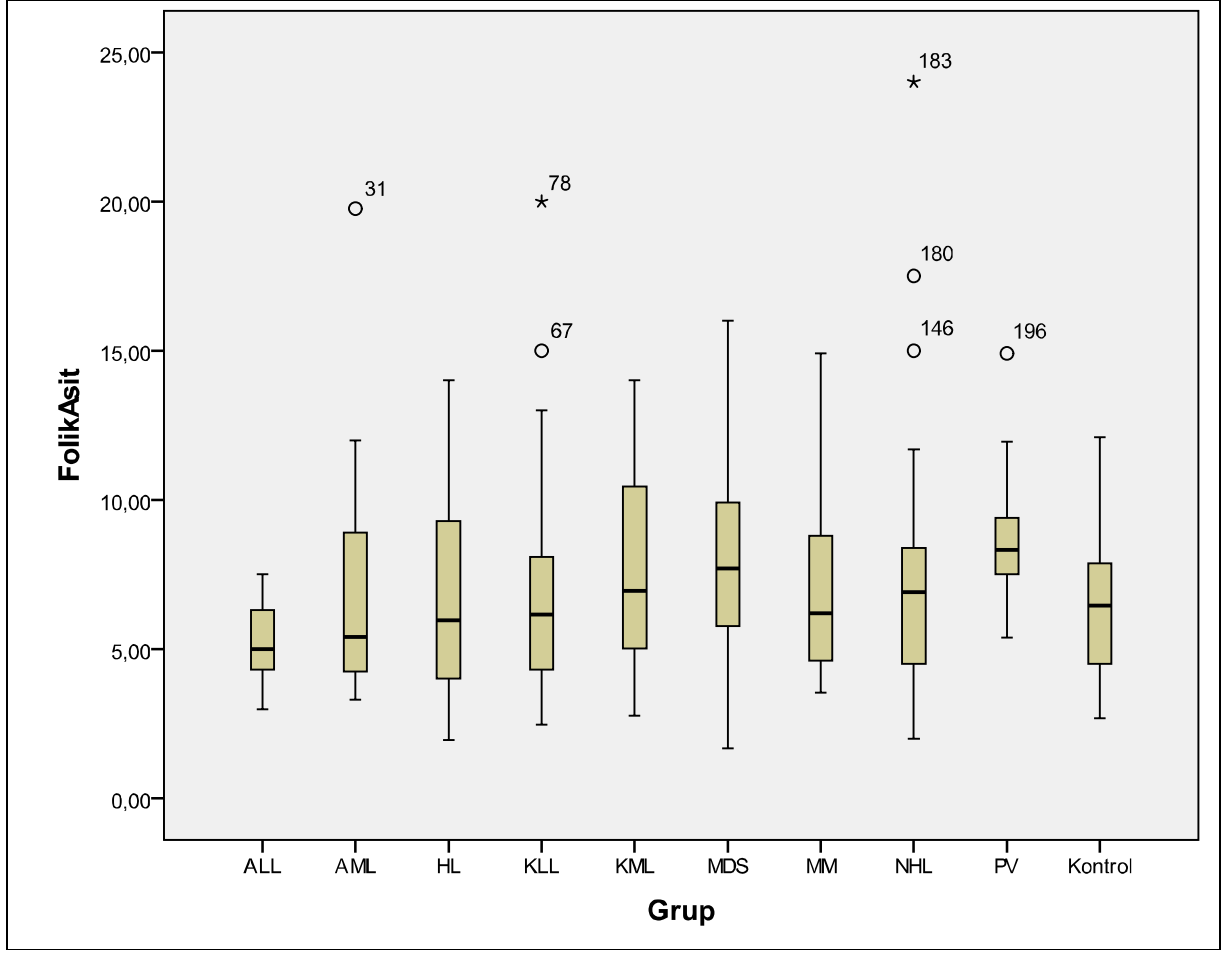
Tablo 4.6. Hastaların cinsiyete ve tanılarına göre folik asit değerleri

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Tüm hastalar	7,1	3,5	1,7	24,0
Erkek	6,9	3,4	1,7	24,0
Kadın	7,4	3,6	2,0	20,0
ALL	5,2	1,5	3,0	7,5
AML	7,1	3,8	3,3	19,8
HL	6,5	3,3	2,0	14,0
KLL	7,0	3,9	2,5	20,0
KML	7,8	3,4	2,8	14,0
MDS	8,1	3,4	1,7	16,0
MM	8,1	3,4	1,7	16,0
NHL	7,2	4,2	2,0	24,0
PV	8,7	2,3	5,4	14,9
SAĞLIKLI KONTROL	6,5	2,5	2,7	12,1

Hastaların tanı gruplarına göre folik değerlerinin dağılımları Şekil 4.10'da gösterilmiştir. Buna göre ALL grubunda $5,2 \pm 1,5$ ng/mL, AML grubunda $7,1 \pm 3,8$ ng/mL, HL grubunda $6,5 \pm 3,3$ ng/mL, KLL grubunda $7,0 \pm 3,9$ ng/mL, KML grubunda $7,8 \pm 3,4$ ng/mL, MDS grubunda $8,1 \pm 3,4$ ng/mL, MM grubunda $8,1 \pm 3,4$ ng/mL, NHL grubunda $7,2 \pm 4,2$ ng/mL, PV grubunda $8,7 \pm 2,3$ ng/mL, sağlıklı kontrollerde $6,5 \pm 2,5$ ng/mL olduğu görüldü. Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde tanı grupları arasında folik asit değerlerinin anlamlı fark gösterdiği ($p=0,043$) tespit edildi. Bu farklılığa neden olan faktörlerin tespiti için yapılan post-hoc analizlerde PV grubundaki değerlerin en yüksek ve ALL grubundaki değerlerin en düşük olduğu, diğer tanı gruplarındaki değerlerin ise benzer olduğu tespit edildi.

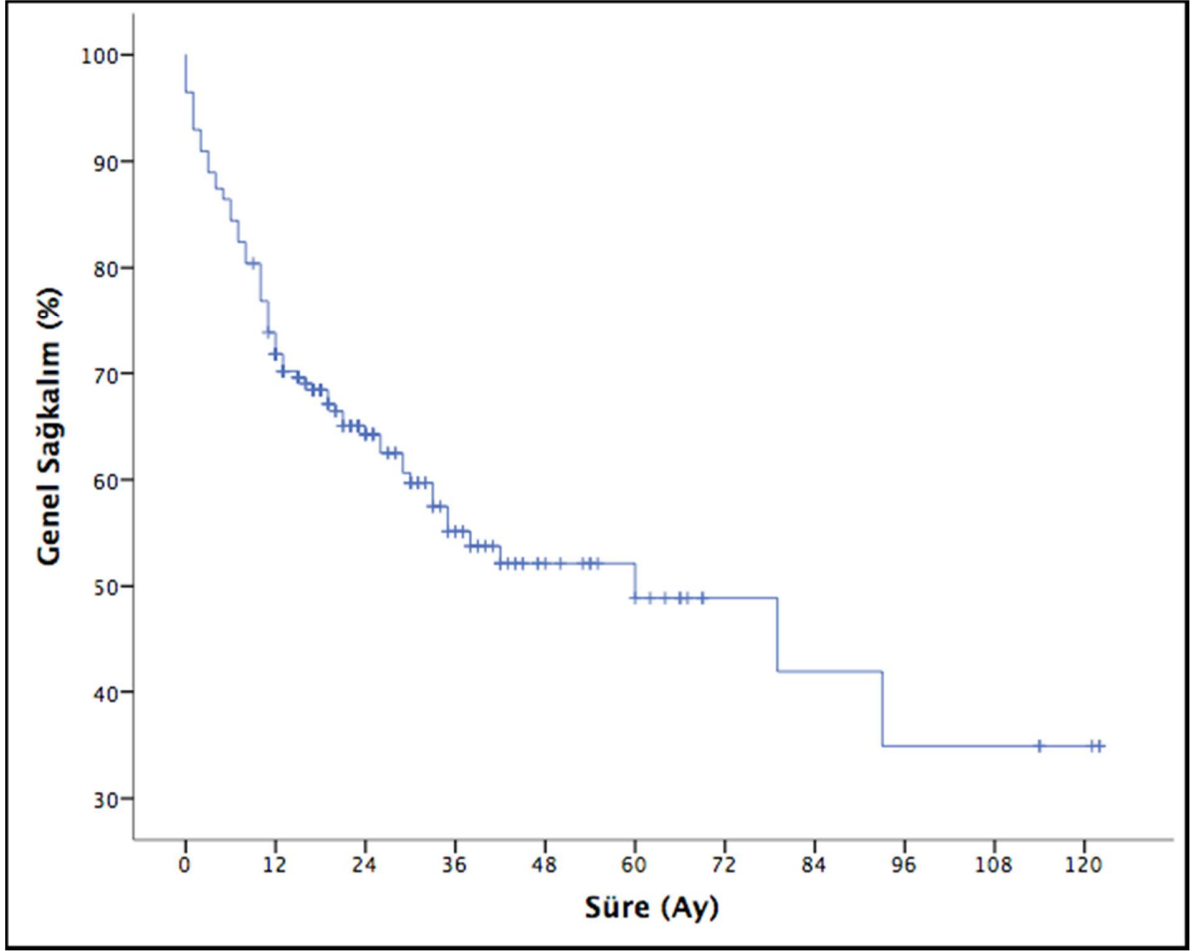


Şekil 4.9. Hastaların cinsiyetlerine göre folik asit değerlerinin dağılımları



Şekil 4.10. Hastaların tanılarına göre folik asit değerlerinin dağılımları

Hematolojik maligniteleri olan hasta grubunun tanı anından son kontrol tarihine kadar geçen süre içindeki ortalama genel sağ kalımlarının 60 ay olduğu (SH: 17,4 ay; %95 GA: 25,9-94,0 ay) tespit edildi. Hastaların genel sağ kalımlarını gösteren Kaplan-Meier eğrisi Şekil 4.11’de sunulmuştur.

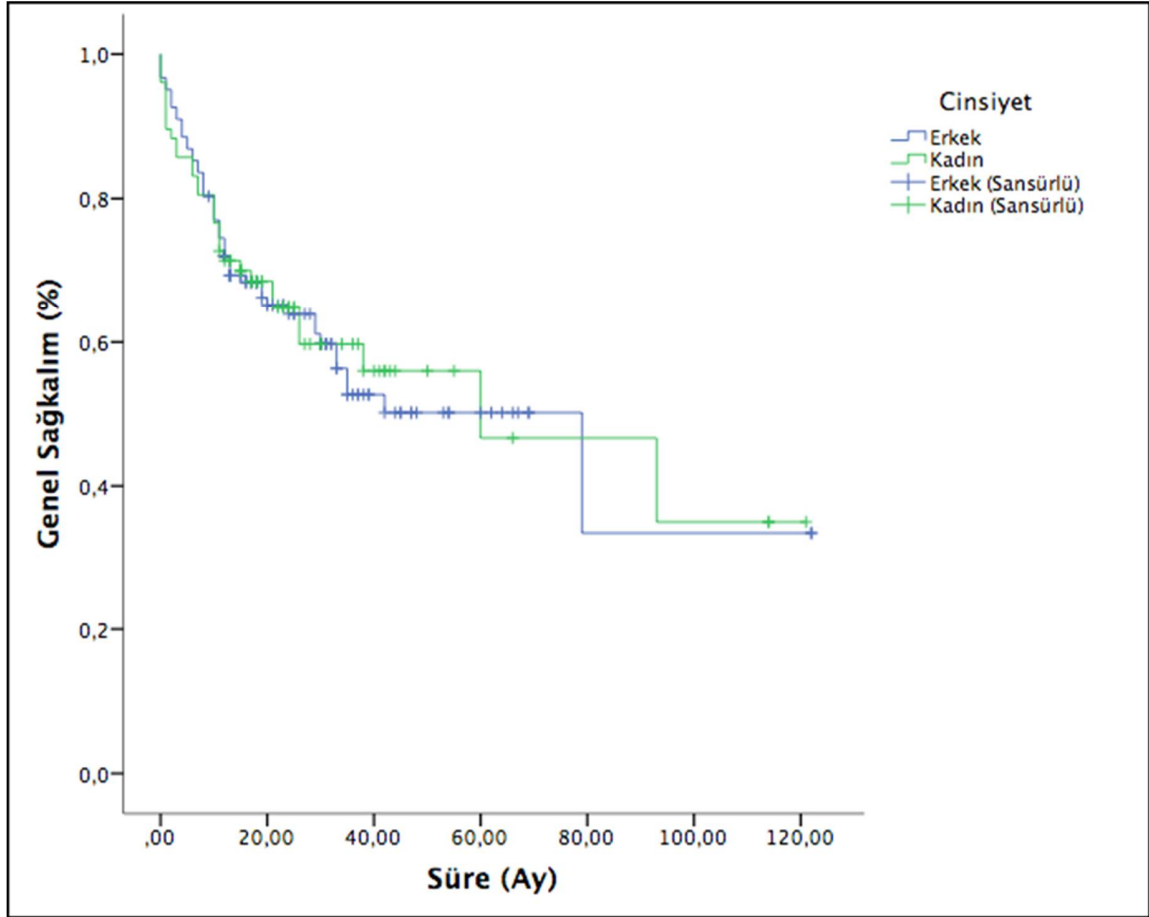


Şekil 4.11. Hastaların ortalanca genel sağ kalımlarını gösteren Kaplan-Meier eğrisi

Tüm tanı grupları bir arada değerlendirildiğinde 1 yıllık genel sağ kalım oranlarının %71,8, 2 yıllık genel sağ kalım oranlarının %64,3, 3 yıllık genel sağ kalım oranlarının %55,1 ve 5 yıllık genel sağ kalım oranlarının %48,9 olduğu tespit edilmiştir.

Cinsiyetler arasında yapılan karşılaştırmalarda ortalanca genel sağ kalımların erkeklerde 79 ay (SH: 28,5 ay; %95 GA: 23,1-134,9 ay), kadınlarda ise 60 ay (SH:17,4 ay; %95 GA:25,9-94,0 ay) olduğu tespit edildi. Ortanca genel sağ kalımlar cinsiyetler arasında istatistiksel olarak

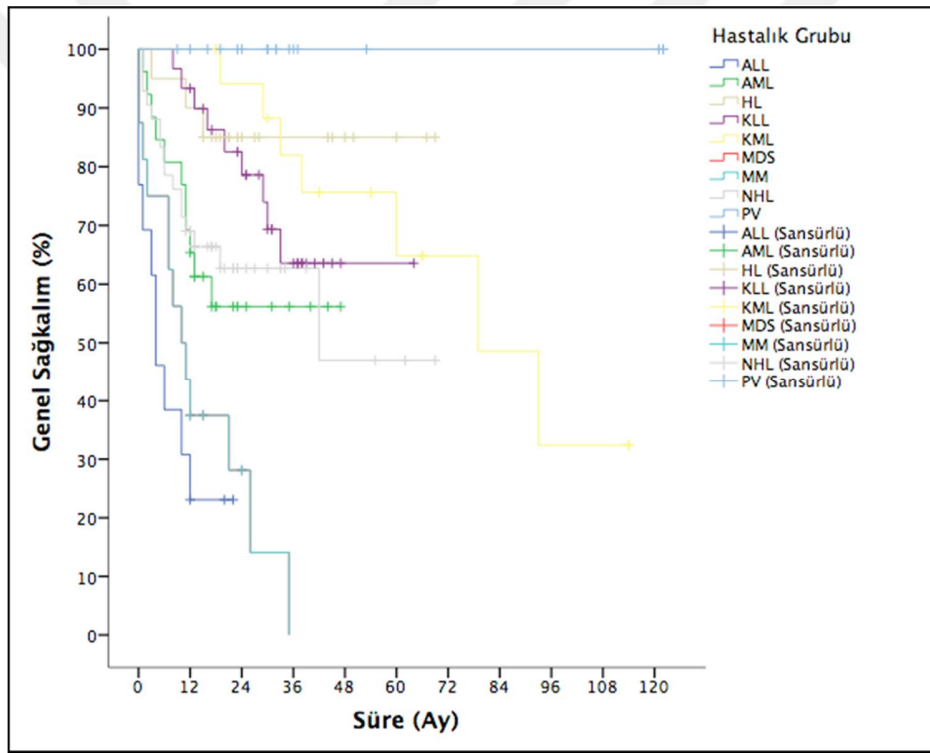
anlamli fark göstermiyordu ($p=0,189$). Hastaların cinsiyetlerine göre genel sağ kalımlarını gösteren Kaplan-Meier eğrisi Şekil 4.12’de sunulmuştur.



Şekil 4.12. Cinsiyetlere göre ortanca genel sağ kalımları gösteren Kaplan-Meier eğrisi

Cinsiyetlere göre genel sağ kalım oranları değerlendirildiğinde erkeklerde 1 yıllık genel sağ kalımın %72, 2 yıllık genel sağ kalımın %63,9, 3 yıllık genel sağ kalımın %52,7 ve 5 yıllık genel sağ kalımın %50,2 olduğu görüldü. Bu değerlerin kadınlarda ise 1 yıllık %71,4, 2 yıllık %64,9, 3 yıllık %59,7 ve 5 yıllık %46,7 olduğu tespit edildi.

Hastaların tanı grupları arasında yapılan sağ kalım karşılaştırmalarda PV grubunda mortalite izlenmediği, geri kalan tanı grupları arasında en düşük ortanca genel sağ kalımların 4 ay ile ALL grubunda olduğu (SH:1,8 ay; %95 GA: 0,5-7,5 ay), en uzun ortanca genel sağ kalım sürelerinin ise 79 ay ile KML grubunda olduğu (SH:17,6 ay; %95 GA: 44,4-113,6 ay) tespit edildi. Ortanca genel sağ kalımlar tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösteriyordu ($p < 0.001$). Hastaların tanı gruplarına göre genel sağ kalımlarını gösteren Kaplan-Meier eğrisi Şekil 4.13’de sunulmuştur.



Şekil 4.13. Tanılara göre ortanca genel sağ kalımları gösteren Kaplan-Meier eğrisi

5. TARTIŞMA

Vitamin B12, lipid, karbonhidrat ve protein metabolizmasında görevli, suda çözünen bir vitamindir (36). Bu vitamin insan yaşamında iyilik halinin sürdürülmesinde, normal büyümenin idamesinde, kemik iliği fonksiyonları ve normal gelişim ile sinir sisteminin düzenli çalışmasında hayati öneme sahiptir. Vitamin B12 eksikliği ve bu duruma bağlı klinik sonuçlar ile gerekli tedavi yöntemleri ile ilgili olarak oldukça kapsamlı çalışmalar yapılmıştır (37,38).

Literatürde Vitamin B12'nin normal aralığının 200-700 pg/mL arasında geniş bir referans aralığında dağılım gösterdiği bildirilmekte olsa da tam olarak netleşmiş bir referans sınır değeri yoktur. Tanısal plazma kobalamin düzeylerinin 400 pg/mL altında duyarlılık ve özgüllüğünün sınırlı olduğu bildirilmektedir (39). Bu nedenle 400 pg/mL altındaki değerlerde B12 eksikliği dışlanamadığı gibi normal referans aralıklarında dahi eksiklik belirti ve bulguları tespit edilebilir (40). Yine benzer şekilde Vitamin B12'nin üst sınırı hakkında da net bir bilgi mevcut değildir. Bizim çalışmamızda ise hastanemiz laboratuvarlarında kullanılan referans aralık olan 126,5-505 pg/mL değerleri normal aralığın alt ve üst sınırları olarak belirlenmiştir.

Ülkemizde hematolojik malignitelerde Vitamin B12 düzeyleri hakkında yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Benzer şekilde, diğer hastalık gruplarında Vitamin B12 seviyelerinin değerlendirildiği çalışmalar da kısıtlı sayıdadır. Bu çalışmalardan birinde, Ankara'da gerçekleştirilen kesitsel bir araştırmada dispeptik şikayetler için üst gastrointestinal endoskopi yapılan bir grup hastada vitamin B12 seviyesinin <250 pg/mL, <200 pg/mL ve <100 pg/mL düzeylerinde bulunma oranları sırasıyla % 67,4, % 46,8 ve % 6,5 olarak bildirilmiştir (41). Afyonkarahisar'da 41-64 yaş arası 1100 kişide yapılan bir çalışmada

vitamin B12 ortalaması 202,95 pmol/L olarak bulunmuş ve örneklemin % 29,7'sinde serum vitamin B12 seviyesi 140 pmol/L'nin altında tespit edilmiştir (42).

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, çeşitli hematolojik hastalık gruplarındaki hastaların ortalama yaşlarının 52,1 yıl ile 67,0 yıl arasında değiştiği görülmektedir. Nitekim literatürde de çeşitli çalışmalarda bu hastalıklarda ortalama tanı yaşı yaklaşık 50-60 yaş olarak bildirilmiş olup çalışma grubumuzdaki hastaların ortalama yaşları bu açıdan literatürle uyumludur.

Vitamin B12 seviyelerindeki değişimlerin klinik yansımaları ile ilgili olarak sürdürülen çalışmalarda, yüksek serum düzeyleri ile olumsuz sağlık sonuçları arasında bir ilişki olabileceği gösterilmiştir (43-45). Bu çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre özellikle böbrek yetmezliği, kanser, akut ve kronik lösemiler gibi hematolojik maligniteler, polistemia rubra vera, hipereozinofilik sendrom ve siroz, hepatit, hepatoselüler karsinom ile metastatik karaciğer tümörleri gibi karaciğer hastalıklarında serum kobalamin seviyelerinde yükselme saptandığı bildirilmiştir (46,47).

Bizim çalışmamızda da, literatürdeki bu genel bilgilerin ışığında, hematolojik malignitesi olan hastalarda Vitamin B12 düzeylerinin nasıl bir değişim gösterdiğini ve bu değişimlerin hastaların genel sağ kalımları üzerinde herhangi bir prognostik değerinin bulunup bulunmadığını tespit etmeyi amaçladık. Elde ettiğimiz sonuçlara göre Vitamin B12 seviyeleri hematolojik malignitelerde %69,2 oranında normal değerlerde tespit edilirken, hastaların %11,9'unda normalin altında, %18,9'unda ise üstünde idi. Çalışmamızda en yüksek vitamin B12 düzeyi KML hastalarında saptanmıştır. Literatürdeki çalışmaların sonuçları ile birlikte değerlendirdiğimizde biz bu hastalardaki vitamin B12 düzeylerindeki artışın lökosit kaynaklı

haptokorin üretiminde meydana gelen artış ve dolayısıyla serum haptokorin düzeyinin yükselmesi olduğunu düşünüyoruz. Nitekim çalışma grubu lökosit sayısı yönünden incelendiğinde KML grubunda lökosit sayısının diğer gruplara göre belirgin olarak yüksek olduğunu görüyoruz ki bu da haptokorinle ilişkili savımızı destekleyen bir bulgudur. Nitekim literatürde de yüksek serum Vitamin B12 seviyelerinin farklı mekanizmalara bağlı olarak görüldüğü bildirilmiştir. Bu mekanizmalar arasında taşıyıcı bir protein olan, miyeloid, hepatik ve diğer hücre tipleri tarafından sentezlenen ve **haptokorin** olarak da isimlendirilen plazma transkobalamin I/III seviyelerindeki yükseklikler, artmış hepatik sitoliz, karaciğerde azalmış Vitamin B12 klirensi, karaciğer tarafından transkobalamin II üretimindeki azalma ve buna bağlı olarak periferik dokularda birikim ya da terapötik uygulamalara bağlı sekonder etkiler sayılabilir (48). Bunlar dışında dolaşımdaki kobalamin bağlayıcı proteinlerin ve antikorların da yüksek plazma kobalamin seviyelerine neden olabileceği bildirilmiştir (49,50). Ancak, yüksek Vitamin B12 seviyelerinin izlendiği hastalarda artmış mortalitenin altında yatan herhangi farklı bir mekanizmanın varlığı ise hala net olarak ortaya konmamıştır.

Yüksek serum kobalamin seviyelerine malign kan hastalıklarında sıkça rastlanmaktadır. Bu hastalıkların başında özellikle kronik myelomonositik lösemi ve primer hipereozinofilik sendromu içeren miyeloproliferatif hastalıklar, miyelodisplastik sendromlar ve promiyelositik lösemi başta olmak üzere akut lösemiler gelmektedir (51). Multiple miyelom dışındaki lenfoproliferatif hastalıkların ise B12 vitamini düzeylerinde nadiren yükselmeye neden oldukları, bu durumda ise hem hipervitaminozlara hem de hipovitaminozlara neden olabileceği bildirilmiştir (18).

Chiche ve ark. tarafından gerçekleştirilmiş olan bir çalışmada elde edilen bulgulara göre serum Vitamin B12 düzeylerinin 1275 pg/mL üzerine çıktığı durumlarda malign bir kan

hastalığı ile istatistiksel olarak anlamlı ve kuvvetli bir ilişki bulunduğu bildirilmiş, özellikle B12 seviyelerinde yükseklikler tespit edildiği durumlarda detaylı bir etiyoloji araştırması yapılması gerektiği bildirilmiştir (18).

Vurgulamak istediğimiz bir nokta da şudur; lökosit yüksekliğiyle seyreden hematolojik malignitelerde artmış haptokorin düzeyi nedeniyle yüksek ölçülen serum vitamin B12 düzeyleri, vitamin B12'nin biyolojik olarak aktif formunu yansıtmamaktadır. Bu hastalarda standart laboratuvar yöntemleriyle ölçülen serum vitamin B12 seviyeleri normal olmasına rağmen, biyolojik olarak aktif vitamin B12 miktarı düşük olabilir. Dolayısıyla gerçekte vitamin B12 eksikliği ve buna bağlı klinik belirti ve bulguları olan bazı hastalara sadece serum Vitamin B12 seviyesi bakarak doğru tanı koyulması mümkün olmayabilir. Teorik olarak belirgin olarak yükselmiş plazma kobalamin seviyeleri varlığında bile fonksiyonel eksiklikler görülebileceği bildirilmiş ve bazı çalışmalarda, yüksek plazma Vitamin B12 seviyeleri olan hastalarda bile fonksiyonel vitamin B12 eksikliğine bağlı nörolojik ve/veya hematolojik komplikasyonlar gelişebileceği bildirilmiştir (47,52,53). Bilindiği gibi, fonksiyonel kobalamin düzeyi, kobalamine bağlı enzimlerin aktiviteleri ile takip edilebilir. Prensip bu durum dolaşımdaki kobalamin ile değil intrasellüler kobalamin ile ilişkilidir. Bu nedenle metionin sentaz ve metilmalonil-CoA mutazın substratları olan homosistein ile metilmalonik asitin plazma konsantrasyonlarının, Vitamin B12 fonksiyonel eksikliğinin tespitinde diagnostik değerinin olduğu bildirilmiştir (54). Bazı çalışmalarda hafif azalmış ya da normal kobalamin seviyelerinin varlığında hematolojik ve/veya nörolojik semptomların fonksiyonel bir kobalamin eksikliğini işaret edebileceği bildirilmektedir (55). Bu nedenle lökosit sayısı yüksek olan, semptom ve bulguları Vitamin B12 eksikliği düşündüren ancak ölçülen serum Vitamin B12 düzeyi normal olan hastalarda serum holotranskobolamin düzeyi,

serum homosistein düzeyi yada serum veya idrar metilmalonik asit düzeyi gibi yardımcı tetkiklerin yapılması gerektiği kanaatindeyiz. Nitekim literatürde de bazı çalışmalarda, siroz ve KML hastalarında bu yüksek plazma kobalamini-homosistein ve/veya metilmalonik asit paradoksu gösterilmiştir (56). Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle çalışma grubundaki hastalarda fonksiyonel vitamin B12 eksikliği ve buna bağlı klinik bulguların mevcut olup olmadığı değerlendirilememiştir.

Literatürde serum folik asit düzeyleri ile farklı kanser tipleri arasında ilişkiyi inceleyen birçok çalışmada çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Epidemiyolojik, klinik ve deneysel çalışmalarda folat eksikliğinin servikal, kolorektal, akciğer, özefagus, beyin, pankreas ve meme kanseri riskinde artışa neden olduğuna dair bilgiler bulunmaktadır (57). Geniş, prospektif, epidemiyolojik çalışmalarda diyetle alınan folat ile kanser riski arasında ters yönlü doz bağımlı bir ilişki olduğu ve folat suplementasyonunun servikal displaziyi geri çevirebileceği, ayrıca da diyetle alınan folik asit seviyelerindeki artışın ya da yeterli serum folik asit seviyelerinin pankreas ve meme kanseri riskini azalttığı bildirilmiştir (58-62). Ancak yakın zamanda yayınlanmış olan 50,000 hastayı kapsayan bir metaanalizin sonuçlarına göre folik asit suplementasyonunun genel ve spesifik kanser insidansları üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (63). Diğer bazı araştırmalarda da folat durumu ile akciğer kanseri gelişimi arasında bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir (64). İki randomize kontrollü çalışmada da folat ve Vitamin B12 tedavisi ile bronşial yassı hücre metaplazisi olan hastalarda atipide düzelme saptanmıştır. Ayrıca, sigara içen ve metaplazisi olan kişilerdeki folat seviyelerinin, sigara içen ancak metaplazisi olmayan kişilerdeki seviyelerden belirgin olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir (65,66). Bunlar dışında yapılmış olan çalışmaların bir diğerinde folat alımı ile yüksek serum folat seviyelerinin akciğer kanseri riskinde azalma

yaptığı öne sürülmüştür (67). Buna karşın 9 kohort çalışmasının birlikte değerlendirildiği ve 566,921 kişiyi kapsayan bir meta analizde folat alımının akciğer kanserini azaltıcı etkisinin beklenildiği gibi yüksek olmadığı bildirilmiştir. Bu meta analizde ayrıca yüksek folat alımının erkeklerde koruyucu etkileri olabileceği bilgisine karşın, düşük folat alımının kadınlarda koruyucu bir rol oynayabileceği yönünde şaşırtıcı sonuçlar alınmıştır (68). Ancak, 16 yıllık prospektif bir kohort çalışması olan ve 1,793,327 kadını kapsayan Nurses' Health Study'de akciğer kanseri ile diyetteki folik asit seviyeleri arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (69). Benzer şekilde randomize kontrollü çalışmalar ile gerçekleştirilen meta analizlerin nihai sonuçları da folik asit desteğinin genel kanser insidansı üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı yönündedir (70).

Bizim çalışmamızda da çalışma gruplarında bakılan ortalama serum folik asit seviyelerinin normal sınırlarda olduğu görüldü. Farklı gruplardaki ortalama folat düzeyleri karşılaştırıldığında akut lösemi grubunda en düşük seviyelerde olduğu görüldü. Diğer malignitelerde ise genel olarak benzer seviyelerde tespit edilen folatın, en yüksek polisitemia vera grubunda bulunduğu izlendi. Herbir farklı malignite grubundaki hasta sayılarının yüksek olmaması nedeniyle kesin bir yorum yapmak mümkün olmasa da bu çalışmanın sonuçlarında hastaların çoğunda serum folik asit seviyelerinin normal bulunmuş olması, folik asit eksikliğinin bu hematolojik malignitelerin etyolojisinde rol oynayabileceği savını desteklememektedir.

Çalışmamızın sonuçlarından biri de ortalama serum ferritin konsantrasyonlarının hematolojik malignitesi olan hastalarda yüksek ve polisitemia verası olan hasta grubunda düşük olarak bulunmasıdır. Bu bulgular da literatürle uyumludur. Polisitemia vera hastalarındaki düşük ferritin düzeyinin olası nedeni, bu hastalarda artmış eritrosit üretimi

nedeniyle demir ihtiyacının artması ve artmış demir kullanımına sekonder vücuttaki demir depolarının tüketilmesidir. Diğer yandan hematolojik malignitesi olan hastalarda serum ferritin düzeyinin yüksekliğinin iki farklı mekanizması olabileceğini düşünüyoruz; birincisi, bu hastaların çoğuna hastanemize başvurmadan önce çeşitli sağlık kurumlarında anemi nedeniyle kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılmış olma olasılığıdır. İkinci olası mekanizma da bu hastalarda ferritinin, demir metabolizmasından bağımsız olarak, bir akut faz reaktanı olarak yükselmiş olmasıdır. Nitekim ferritinin bir akut faz reaktanı olduğunu, çeşitli inflamatuvar, otoimmün ve romatolojik hastalıklarda, malignitelerde, infeksiyon hastalıklarında arttığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Nitekim literatürde de serum ferritin düzeyinin, özellikle allojenik kök hücre nakli kapsamında, miyelodisplastik sendrom ve akut miyeloid lösemilerde prognostik değerini bildiren çalışmalar mevcuttur (71). Bazı çalışmalarda transplantasyon öncesi yüksek ferritin seviyelerinin daha yüksek relaps ve genel sağ kalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (72-74). Bu hastalarda hiperferritineminin ana nedeni transfüzyonla ilişkili demir yüklenmesidir (75). Ancak, tanı anında eritrosit transfüzyonu yapılmamış AML hastaları hakkında ise fazla bir bilgi mevcut değildir. İlginç olarak bu hastalarda tanı anında dahi ferritin seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilebilir (76).

Literatürde ferritinin kanser hastalarındaki seviyeleri ve klinik sonuçları ile ilgili olarak yapılmış çalışmalar değerlendirildiğinde genel olarak kötü prognoz ile ilişkili olduğu görülmektedir (77). Çalışmalar genel olarak bu kötü prognozu, bu hastaların aldıkları transfüzyonların neticesinde gelişen demir aşırı yüklenmesinin organlar ve fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkilerine bağlamaktadır. Özellikle miyelodisplastik sendrom hastaları ile yapılmış olan çalışmalarda elde edilmiş bu sonuçlar dışında AML hastaları ile gerçekleştirilen çalışmalarda ise, yüksek serum ferritin düzeylerinin zayıf prognostik etkilerinden farklı

mekanizmaların da sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (78). Özellikle genç AML hastalarında tanı anında ya hiç veya çok az sayıda transfüzyon yapılmış olması nedeniyle, bu hastalardaki yüksek serum ferritin düzeyi ve kötü prognozdan demir yüklenmesinden ziyade altta yatan enflamatuvar bir sürecin sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Çünkü ferritinin demir metabolizmasının dışında da, proliferasyon, anjiogenez ve immüsupresyon gibi farklı fonksiyonları da bulunmaktadır (79). Ayrıca ferritin AML hücre serileri için bir büyüme faktörüdür ve antioksidan aktivitesi ile antrasiklinler gibi hücre ölümünü oksidatif stres yaparak sağlayan sitotoksik ajanların da etkinliğini azaltabilmektedirler (80).

Çalışmamızda hematolojik malignitesi olan hastaların dosya bilgilerinden transfüzyon öyküleri ile ilgili veri toplanamamıştır. Ancak, bu hastaların tanı ve takiplerindeki ferritin düzeylerinin genel sağ kalımları üzerine olan bağımsız prognostik etkisini değerlendirdiğimiz regresyon modelinde ferritinin prognostik değerinin bulunmadığı görülmüştür. Her bir tanı grubunun kendi içinde yapılacak değerlendirmelerde ise gerekli örnekleme büyüklüğüne ulaşamadığı için regresyon modeli oluşturulamamıştır. Bu konuların da çalışmamızın kısıtlılıkları arasında yer aldığını ifade ederiz.

Çalışmamızda farklı hastalı gruplarında sağ kalım oranlarının farklı olduğu da görülmüştür. Hastaların tanı anından itibaren, bu çalışmanın gerçekleştirildiği tarihe kadar olan süredeki takipleri göz önünde tutularak gerçekleştirilen sağ kalım analizlerinde en yüksek mortalite oranının MDS ve MM grubunda ve en düşük mortalitenin HL ve PV hastalarında olduğu görüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Hasta grubunda tanı dağılımı ALL %5,6; AML %11,3; HL %8,7; KLL %13; KML %8,7; MDS %6,9; MM %6,9; NHL %18,6 ve PV %7,3; Sağlıklı Kontrol %13,0 idi.
- Tüm grubun yaş ortalaması $56,3,7 \pm 15,8$ yıl, erkeklerin $57,4 \pm 15,0$ yıl, kadınların $54,9 \pm 16,9$ yıldır ve cinsiyetler arasında yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,372$).
- Tüm hastalarda Vitamin B12 değerleri $344,9 \pm 279,0$ pg/mL idi ve kadınlar ile erkekler arasında Vitamin B12 değerlerinin dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,129$).
- Vitamin B12 değerleri ALL hastalarında $524,5 \pm 442,6$ pg/mL, AML hastalarında $240,9 \pm 178,0$ pg/mL, HL hastalarında $338,1 \pm 196,0$ pg/mL, KLL hastalarında $280,8 \pm 262,9$ pg/mL, KML hastalarında $596,0 \pm 428,3$ pg/mL, MDS hastalarında $216,4 \pm 164,3$ pg/mL, MM'da $295,1 \pm 138,9$ pg/mL ve NHL'de $370,3 \pm 332,2$ pg/mL, PV'da $331,7 \pm 167,2$ pg/mL, Sağlıklı Kontrol grubunda $324,4 \pm 107,1$ pg/mL idi. Tanılar arasında Vitamin B12 değerlerinin anlamlı fark gösterdiği ($p < 0,001$) tespit edildi.
- Lökosit yüksekliğiyle seyreden hematolojik malignitelerde artmış haptokorin düzeyi nedeniyle yüksek ölçülen serum vitamin B12 düzeyleri, vitamin B12'nin biyolojik olarak aktif formunu yansıtmamaktadır. Bu hastalarda standart laboratuvar yöntemleriyle ölçülen serum vitamin B12 seviyeleri normal olmasına rağmen, biyolojik olarak aktif vitamin B12 miktarı düşük olabilir. Dolayısıyla gerçekte vitamin B12 eksikliği ve buna bağlı klinik belirti ve bulguları olan bazı hastalara sadece serum Vitamin B12 seviyesi bakarak doğru tanı koyulması mümkün olmayabilir. Bu nedenle lökosit sayısı yüksek olan, semptom ve

bulguları Vitamin B12 eksikliği düşündüren ancak ölçülen serum Vitamin B12 düzeyi normal olan hastalarda serum holotranskobolamin düzeyi, serum homosistein düzeyi ya da serum veya idrar metilmalonik asit düzeyi gibi yardımcı tetkiklerin yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

- Tüm hastalarda ferritin değerleri $154,2 \pm 222,4$ ng/mL idi ve kadınlar ile erkekler arasında ferritin değerlerinin dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,022$).
- Ferritin değerleri ALL hastalarında $249,7 \pm 185,1$ ng/mL, AML hastalarında $272,4 \pm 376,2$ ng/mL, HL hastalarında $125,1 \pm 130,1$ ng/mL, KLL hastalarında $154,7 \pm 282,0$ ng/mL, KML hastalarında $142,3 \pm 208,7$ ng/mL, MDS hastalarında $192,1 \pm 190,0$ ng/mL, MM hastalarında $192,1 \pm 190,0$ ng/mL, NHL hastalarında $93,6 \pm 100,2$ ng/mL ve PV hastalarında $30,2 \pm 35,5$ ng/mL ve sağlıklı kontrollerde $57,2 \pm 44,2$ ng/mL idi. Tanılar arasında ferritin değerlerinin anlamlı fark gösterdiği ($p < 0,001$) tespit edildi .
- Tüm hastalarda folik asit değerleri $7,1 \pm 3,5$ ng/mL idi ve kadınlar ile erkekler arasında yapılan karşılaştırmalarda folik asit değerlerinin dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,138$).
- Folik asit değerleri ALL grubunda $5,2 \pm 1,5$ ng/mL, AML grubunda $7,1 \pm 3,8$ mL, HL grubunda $6,5 \pm 3,3$ ng/mL, KLL grubunda $7,0 \pm 3,9$ ng/mL, KML grubunda $7,8 \pm 3,4$ ng/mL, MDS grubunda $8,1 \pm 3,4$ ng/mL, MM grubunda $8,1 \pm 3,4$ ng/mL, NHL grubunda $7,2 \pm 4,2$ ng/mL ve PV grubunda $8,7 \pm 2,3$ ng/mL, sağlıklı kontrollerde $6,5 \pm 2,5$ ng/mL idi. Tanılar arasında folik asit değerlerinin anlamlı fark gösterdiği ($p=0,043$) tespit edildi .
- Hematolojik maligniteleri olan hasta grubunun ortanca genel sağ kalımları 60 ay (SH: 17,4 ay; %95 GA: 25,9-94,0 ay) idi.

- 1 yıllık genel sağ kalım oranları %71,8, 2 yıllık genel sağ kalım oranları %64,3, 3 yıllık genel sağ kalım oranları %55,1 ve 5 yıllık genel sağ kalım oranları %48,9 idi.
- Ortanca genel sağ kalım erkeklerde 79 ay (SH: 28,5 ay; %95 GA: 23,1-134,9 ay), kadınlarda 60 ay (SH:17,4 ay; %95 GA:25,9-94,0 ay) idi ve kadınlar ile erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,189$).
- Erkeklerde 1 yıllık genel sağ kalım %72, 2 yıllık genel sağ kalım %63,9, 3 yıllık genel sağ kalım %52,7 ve 5 yıllık genel sağ kalım %50,2 idi. Bu değerler kadınlarda 1 yıllık %71,4, 2 yıllık %64,9, 3 yıllık %59,7 ve 5 yıllık %46,7 idi.
- PV grubunda mortalite izlenmedi, en düşük ortanca genel sağ kalım 4 ay ile ALL grubunda idi (SH:1,8 ay; %95 GA: 0,5-7,5 ay), en uzun ortanca genel sağ kalım 79 ay ile KML grubunda idi (SH:17,6 ay; %95 GA: 44,4-113,6 ay). Ortanca genel sağ kalımlar tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösteriyordu ($p<0.001$).
- Hematolojik malignitesi olan hastalarda serum siyanokobalamin, folik asit ve ferritin düzeylerinin prognostik değerlerinin daha net olarak saptanması için daha geniş hasta sayılarını içeren, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1.Robscheit-Robbins, F.S.,Whipple, G.H. (1929) Blood Regeneration in Severe Anemia : Xiv. A Liver Fraction Potent in Pernicious Anemia Fed Alone and Combined with Whole Liver, Liver Ash and Fresh Bile. *J Exp Med*, 49 (2), 215-227.
- 2.Üstdal M, Karaca L, Testereci H, Kuş S, Paşaoğlu H,Y, T.r.z. (2005). *Biyokimya*. (1 bs., s. 841-898). Ankara: Pelikan Yayıncılık
- 3.Sviri, S., Khalaila, R., Daher, S., Bayya, A., Linton, D.M., Stav, I. ve diğerleri. (2012) Increased Vitamin B12 levels are associated with mortality in critically ill medical patients. *Clinical Nutrition*, 31 (1), 53-59.
- 4.Tokullugil A, Dirican M,Ulukaya E. (1997). *Vitaminler*. Tokullugil A, Dirican M & Ulukaya E (Ed.). Lippincott's *Biyokimya* (s. 319-342). İstanbul: Nobel tıp kitabevleri
- 5.McCormick DB,HL, G. (1999). *Vitamins*. Burtis CA & Ashwood ER (Ed.). *Tietz Textbook Of Clinical Chemistry* (c. 3, s. 999-1028). Philadelphia: Saunders
- 6.Lee GR,Herbert VD. (1999). Nutritional factors in the production and function of erythrocytes. Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP & Rodgers GM (Ed.). *Wintrobe's Clinical Hematology* (c. 1, s. 228-267.). Williams and Wilkins: Baltimore
- 7.Donaldson, R.M., Jr. (1985) How does cobalamin (vitamin B12) enter and traverse the ileal cell? *Gastroenterology*, 88 (4), 1069-1071.
- 8.Miller SM,M, M. (2003). *Nutritional Status Assesment*. Anderson SC & C. S (Ed.). *Clinical Chemistry Concept and Applications* (s. 579-611). New York: Mc Graw Hill
- 9.Baik, H.W.,Russell, R.M. (1999) Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr*, 19, 357-377.

10. Ermens, A.A.M., Vlasveld, L.T., Lindemans, J. (2003) Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clinical Biochemistry*, 36 (8), 585-590.
11. Bhavagan NV. (2002). Vitamin metabolism. Bhavagan NV (Ed.). Medical Biochemistry (4 bs., s. 901-928). Florida: Hartcourt Academic Press
12. Wolters, M., Strohle, A., Hahn, A. (2004) Cobalamin: a critical vitamin in the elderly. *Prev Med*, 39 (6), 1256-1266.
13. Oh, R., Brown, D.L. (2003) Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*, 67 (5), 979-986.
14. Dankı D, Telci Ş, Dilbaz N, Okay İT. (2006) B12 Vitamini Eksikliğine Bağlı Psikotik Bozukluk. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 16, 109-113.
15. Dommissie, J. (1991) Subtle vitamin-B12 deficiency and psychiatry: a largely unnoticed but devastating relationship? *Med Hypotheses*, 34 (2), 131-140.
16. Babior BM, Bunn HF. (1991). Megaloblastic Anemias. Wilson JD, Braunwald E & Isselbacher KJ (Ed.). Harrison's Principles of Internal Medicine (12 bs., s. 1523-1529). New York: McGraw Hill
17. Arendt, J.F., Nexo, E. (2012) Cobalamin related parameters and disease patterns in patients with increased serum cobalamin levels. *PLoS One*, 7 (9), e45979.
18. Chiche, L., Jean, R., Romain, F., Roux, F., Thomas, G., Canavese, S. ve diğerleri. (2008) [Clinical implications of high cobalamin blood levels for internal medicine]. *Rev Med Interne*, 29 (3), 187-194.
19. Lildballe, D.L., Nguyen, K.Q., Poulsen, S.S., Nielsen, H.O., Nexo, E. (2011) Haptocorrin as marker of disease progression in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 37 (1), 72-79.

20. Norredam, K., Chainuvati, T., Gimsing, P., Hippe, E., Viranuvatti, V. (1983) Plasma cobalamin and transcobalamin in patients with primary carcinoma of the liver. A study from Thailand. *Scand J Gastroenterol*, 18 (2), 229-232.
21. Carmel, R., Eisenberg, L. (1977) Serum vitamin B12 and transcobalamin abnormalities in patients with cancer. *Cancer*, 40 (3), 1348-1353.
22. Wakatsuki, Y., Inada, M., Kudo, H., Oshio, G., Masuda, T., Miyake, T. ve diğerleri. (1989) Immunological characterization and clinical implication of cobalamin binding protein in human gastric cancer. *Cancer Res*, 49 (11), 3122-3128.
23. Gimsing, P., Overballe-Petersen, C., Hippe, E. (1995) Cobalamin and cobalamin-binding proteins in plasma related to the clinical condition in chronic myelogenous leukemia. *Leukemia*, 9 (9), 1604-1609.
24. Zittoun, J., Zittoun, R., Marquet, J., Sultan, C. (1975) The three transcobalamins in myeloproliferative disorders and acute leukaemia. *Br J Haematol*, 31 (3), 287-298.
25. Collin, S.M., Metcalfe, C., Refsum, H., Lewis, S.J., Zuccolo, L., Smith, G.D. ve diğerleri. (2010) Circulating folate, vitamin B12, homocysteine, vitamin B12 transport proteins, and risk of prostate cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19 (6), 1632-1642.
26. Johansson, M., Relton, C., Ueland, P.M., Vollset, S.E., Midttun, O., Nygard, O. ve diğerleri. (2010) Serum B vitamin levels and risk of lung cancer. *JAMA*, 303 (23), 2377-2385.
27. Gimsing, P. (1998) Cobalamin metabolism in chronic myelogenous leukemia. *Dan Med Bull*, 45 (5), 459-479.

28. Gimsing, P. (1995) Cobalamin forms and analogues in plasma and myeloid cells during chronic myelogenous leukaemia related to clinical condition. *Br J Haematol*, 89 (4), 812-819.
29. Omer, A., Finlayson, N.D., Shearman, D.J., Samson, R.R., Girdwood, R.H. (1970) Erythrocyte vitamin B12 activity in health, polycythemia, and in deficiency of vitamin B12 and folate. *Blood*, 35 (1), 73-82.
30. Rachmilewitz, B., Manny, N., Rachmilewitz, M. (1977) The transcobalamins in polycythaemia vera. *Scand J Haematol*, 19 (5), 453-462.
31. Carmel, R. (1985) The distribution of endogenous cobalamin among cobalamin-binding proteins in the blood in normal and abnormal states. *Am J Clin Nutr*, 41 (4), 713-719.
32. Rachmilewitz, B., Rachmilewitz, M., Moshkowitz, B., Gross, J. (1971) Serum transcobalamin in myeloid leukemia. *J Lab Clin Med*, 78 (2), 275-288.
33. Rachmilewitz, D., Rachmilewitz, E.A., Polliack, A., Hershko, C. (1972) Acute promyelocytic leukaemia: a report of five cases with a comment on the diagnostic significance of serum vitamin B 12 determination. *Br J Haematol*, 22 (1), 87-92.
34. Gilbert, H.S., Krauss, S., Pasternack, B., Herbert, V., Wasserman, L.R. (1969) Serum vitamin B12 content and unsaturated vitamin B12-binding capacity in myeloproliferative disease. Value in differential diagnosis and as indicators of disease activity. *Ann Intern Med*, 71 (4), 719-729.
35. Gimsing, P., Nexø, E. (1989) Cobalamin-binding capacity of haptocorrin and transcobalamin: age-correlated reference intervals and values from patients. *Clin Chem*, 35 (7), 1447-1451.
36. Manzanares, W., Hardy, G. (2010) Vitamin B12: the forgotten micronutrient for critical care. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 13 (6), 662-668.

- 37.Puntambekar, P., Basha, M.M., Zak, I.T.,Madhavan, R. (2009) Rare sensory and autonomic disturbances associated with vitamin B12 deficiency. *J Neurol Sci*, 287 (1-2), 285-287.
- 38.Smith, A.D.,Refsum, H. (2009) Vitamin B-12 and cognition in the elderly. *Am J Clin Nutr*, 89 (2), 707S-711S.
- 39.Herrmann, W., Schorr, H., Obeid, R.,Geisel, J. (2003) Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr*, 78 (1), 131-136.
- 40.Lesho, E.P.,Hyder, A. (1999) Prevalence of subtle cobalamin deficiency. *Arch Intern Med*, 159 (4), 407.
- 41.Tangün Y. (2000). Hematoloji Birinci Basamak Kursu Eğitim Kitabı. İzmir: Türk Hematoloji Derneği.
- 42.Koken K, Toprak D,Dogan N. (March 2009) Prevalence of cobalamin deficiency in Afyonkarahisar elderly population. *Clinical Biochemistry*, 42 (4-5), 344.
- 43.Ermens, A.A., Vlasveld, L.T.,Lindemans, J. (2003) Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clin Biochem*, 36 (8), 585-590.
- 44.Salles, N., Herrmann, F., Sakbani, K., Rapin, C.H.,Sieber, C. (2005) High vitamin B12 level: a strong predictor of mortality in elderly inpatients. *J Am Geriatr Soc*, 53 (5), 917-918.
- 45.Heinz, J., Kropf, S., Domrose, U., Westphal, S., Borucki, K., Luley, C. ve diğerleri. (2010) B vitamins and the risk of total mortality and cardiovascular disease in end-stage renal disease: results of a randomized controlled trial. *Circulation*, 121 (12), 1432-1438.
- 46.Sviri, S., Khalaila, R., Daher, S., Bayya, A., Linton, D.M., Stav, I. ve diğerleri. (2012) Increased Vitamin B12 levels are associated with mortality in critically ill medical patients. *Clin Nutr*, 31 (1), 53-59.

47. Carmel, R. (1975) Extreme elevation of serum transcobalamin I in patients with metastatic cancer. *N Engl J Med*, 292 (6), 282-284.
48. Andres, E., Serraj, K., Zhu, J., Vermorken, A.J. (2013) The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM*, 106 (6), 505-515.
49. Carmel, R., Tatsis, B., Baril, L. (1977) Circulating antibody to transcobalamin II causing retention of vitamin B12 in the blood. *Blood*, 49 (6), 987-1000.
50. Reynolds, E.H., Bottiglieri, T., Laundry, M., Stern, J., Payan, J., Linnell, J. ve diğerleri. (1993) Subacute combined degeneration with high serum vitamin B12 level and abnormal vitamin B12 binding protein. New cause of an old syndrome. *Arch Neurol*, 50 (7), 739-742.
51. Schwartz, M., Bastrup-Madsen, P. (1968) A new vitamin B12 binding protein in serum causing excessively high serum vitamin B12 values. *Scand J Haematol*, 5 (1), 35-40.
52. Bolann, B.J., Solli, J.D., Schneede, J., Grottum, K.A., Loraas, A., Stokkeland, M. ve diğerleri. (2000) Evaluation of indicators of cobalamin deficiency defined as cobalamin-induced reduction in increased serum methylmalonic acid. *Clin Chem*, 46 (11), 1744-1750.
53. Stabler, S.P., Allen, R.H., Savage, D.G., Lindenbaum, J. (1990) Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood*, 76 (5), 871-881.
54. Gimsing, P., Hippe, E. (1978) Increased concentration of transcobalamin I in a patient with metastatic carcinoma of the breast. *Scand J Haematol*, 21 (3), 243-249.
55. Nexø, E., Olesen, H., Norredam, K., Schwartz, M. (1975) A rare case of megaloblastic anaemia caused by disturbances in the plasma cobalamin binding proteins in a patient with hepatocellular carcinoma. *Scand J Haematol*, 14 (5), 320-327.

56. Hagelskjaer, L., Rasmussen, K. (1992) Methylmalonic acid concentration in serum not affected in hepatic disease. *Clin Chem*, 38 (4), 493-495.
57. Mason, J.B., Levesque, T. (1996) Folate: effects on carcinogenesis and the potential for cancer chemoprevention. *Oncology (Williston Park)*, 10 (11), 1727-1736, 1742-1723; discussion 1743-1724.
58. Zhang, S., Hunter, D.J., Hankinson, S.E., Giovannucci, E.L., Rosner, B.A., Colditz, G.A. ve diğerleri. (1999) A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA*, 281 (17), 1632-1637.
59. Zhang, Y.F., Shi, W.W., Gao, H.F., Zhou, L., Hou, A.J., Zhou, Y.H. (2014) Folate intake and the risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*, 9 (6), e100044.
60. Stolzenberg-Solomon, R.Z., Albanes, D., Nieto, F.J., Hartman, T.J., Tangrea, J.A., Rautalahti, M. ve diğerleri. (1999) Pancreatic cancer risk and nutrition-related methyl-group availability indicators in male smokers. *J Natl Cancer Inst*, 91 (6), 535-541.
61. Glynn, S.A., Albanes, D., Pietinen, P., Brown, C.C., Rautalahti, M., Tangrea, J.A. ve diğerleri. (1996) Colorectal cancer and folate status: a nested case-control study among male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 5 (7), 487-494.
62. Butterworth, C.E., Jr., Hatch, K.D., Gore, H., Mueller, H., Krumdieck, C.L. (1982) Improvement in cervical dysplasia associated with folic acid therapy in users of oral contraceptives. *Am J Clin Nutr*, 35 (1), 73-82.
63. Vollset, S.E., Clarke, R., Lewington, S., Ebbing, M., Halsey, J., Lonn, E. ve diğerleri. (2013) Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer

- incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet*, 381 (9871), 1029-1036.
64. Jatoi, A., Daly, B.D., Kramer, G., Mason, J.B. (2001) Folate status among patients with non-small cell lung cancer: a case-control study. *J Surg Oncol*, 77 (4), 247-252.
65. Heimburger, D.C., Alexander, C.B., Birch, R., Butterworth, C.E., Jr., Bailey, W.C., Krumdieck, C.L. (1988) Improvement in bronchial squamous metaplasia in smokers treated with folate and vitamin B12. Report of a preliminary randomized, double-blind intervention trial. *JAMA*, 259 (10), 1525-1530.
66. Saito, M., Kato, H., Tsuchida, T., Konaka, C. (1994) Chemoprevention effects on bronchial squamous metaplasia by folate and vitamin B12 in heavy smokers. *Chest*, 106 (2), 496-499.
67. Dai, W.M., Yang, B., Chu, X.Y., Wang, Y.Q., Zhao, M., Chen, L. ve diğerleri. (2013) Association between folate intake, serum folate levels and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*, 126 (10), 1957-1964.
68. Zhang, Y.F., Zhou, L., Zhang, H.W., Hou, A.J., Gao, H.F., Zhou, Y.H. (2014) Association between folate intake and the risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*, 9 (4), e93465.
69. Speizer, F.E., Colditz, G.A., Hunter, D.J., Rosner, B., Hennekens, C. (1999) Prospective study of smoking, antioxidant intake, and lung cancer in middle-aged women (USA). *Cancer Causes Control*, 10 (5), 475-482.
70. Qin, X., Cui, Y., Shen, L., Sun, N., Zhang, Y., Li, J. ve diğerleri. (2013) Folic acid supplementation and cancer risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer*, 133 (5), 1033-1041.

- 71.Armand, P., Kim, H.T., Cutler, C.S., Ho, V.T., Koreth, J., Alyea, E.P. ve diğerleri. (2007) Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*, 109 (10), 4586-4588.
- 72.Bazuaye, G.N., Buser, A., Gerull, S., Tichelli, A.,Stern, M. (2012) Prognostic impact of iron parameters in patients undergoing allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*, 47 (1), 60-64.
- 73.Potter, V.T., Krishnamurthy, P., Barber, L.D., Lim, Z., Kenyon, M., Ireland, R.M. ve diğerleri. (2014) Long-term outcomes of alemtuzumab-based reduced-intensity conditioned hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia secondary to myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*, 20 (1), 111-117.
- 74.Armand, P., Sainvil, M.M., Kim, H.T., Rhodes, J., Cutler, C., Ho, V.T. ve diğerleri. (2012) Does iron overload really matter in stem cell transplantation? *Am J Hematol*, 87 (6), 569-572.
- 75.Cazzola, M., Della Porta, M.G.,Malcovati, L. (2008) Clinical relevance of anemia and transfusion iron overload in myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 166-175.
- 76.Delavigne, K., Berard, E., Bertoli, S., Corre, J., Duchayne, E., Demur, C. ve diğerleri. (2014) Hemophagocytic syndrome in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy. *Haematologica*, 99 (3), 474-480.
- 77.Alkhateeb, A.A.,Connor, J.R. (2013) The significance of ferritin in cancer: anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta*, 1836 (2), 245-254.

78. Lebon, D., Vergez, F., Bertoli, S., Harrivel, V., De Botton, S., Micol, J.B. ve diğeri. (2015) Hyperferritinemia at diagnosis predicts relapse and overall survival in younger AML patients with intermediate-risk cytogenetics. *Leuk Res*, 39 (8), 818-821.
79. Arosio, P., Ingrassia, R., Cavadini, P. (2009) Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more. *Biochim Biophys Acta*, 1790 (7), 589-599.
80. Kikyo, N., Hagiwara, K., Yazaki, Y., Okabe, T. (1995) Growth stimulation of ferritin of human leukemia cells in vitro. *J Cancer Res Clin Oncol*, 121 (2), 76-78.

