

# Erişkin Akut Lösemi Hastalarında Vitamin D Eksikliğinin Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sonuçlarına Etkisi

## Vitamin D Deficiency and Outcomes in Adult Acute Leukemia Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Ender SOYDAN<sup>1</sup>(ID), Ayla GÖKMEN<sup>1</sup>(ID), Kerem Ozan ÖZKUMUR<sup>1</sup>(ID), Şahika ŞEN<sup>1</sup>(ID), Mevlüde KURDAL<sup>1</sup>(ID), Önder ARSLAN<sup>2</sup>(ID), Muhit ÖZCAN<sup>2</sup>(ID)

<sup>1</sup> Medica International Ankara Hastanesi, Kemik İliği Ünitesi, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Vitamin D eksikliği, kalp damar sistemi, immün sistem ve kemik metabolizması gibi pek çok farklı sistemde olumsuz etkilere sebep olabilecek, toplum sağlığı açısından önemli bir metabolik sorun olarak değerlendirilmektedir. Vitamin D etkilerini, doğuştan ve adaptif immün sistem hücrelerinde bulunan vitamin D reseptörleri aracılığıyla gösterir. İnflamasyonu durdururken aynı zamanda tolerans oluşturarak immün dengelenme oluşturur. Hematopoietik kök hücre nakli sonrası ortaya çıkan graft versus host hastalığı (GVHH) gibi komplikasyonları etkileyebilir. Son çalışmalar, düşük D vitamin düzeylerinin akut ve kronik GVHH ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

**Hastalar ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmada, 128 akut lösemi olgusunda vitamin D düzeylerinin nakil sonuçlarına etkisi değerlendirildi. Hastaların 67'si erkek, 61'i kadın, yaş ortalaması 45 (19-73 yıl) yıldı. Doksan beş hasta akut miyeloid lösemi, 33 hasta akut lenfoblastik lösemi idi. Elli beş histokompatibilite antijeni (HLA) tam uygun kardeş, 51 HLA tam ya da iyi uygun akraba dışı ve 22 haploidentik verici mevcuttu. Vitamin D düzeyleri beş hasta dışında tüm hastalarda düşük (30 ng/mL'nin altında), 65 hastada çok düşük (10 ng/mL'nin altında) bulundu. Hastalar, vitamin D düzeyi 10 ng/mL'nin altında ve üstünde olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** İki grup yaş, verici tipi, hazırlık rejimi, cinsiyet ve kan grubu açısından benzer bulunmuştur. Remisyonda ve refrakter olan hasta oranları da iki grup arasında farklılık göstermemiştir. Çok düşük vitamin D düzeyi olan grupta akut ve kronik GVHH artışı gözlenmemiş, aynı zamanda sitomegalovirüs reaktivasyonu da bu grupta daha fazla saptanmamıştır.

**Sonuç:** Bu sonuçlara bakılarak, çok düşük vitamin D düzeylerinin akut lösemili hastalarda GVHH ve sitomegalovirüs reaktivasyonu için bir dezavantaj oluşturmadığını söyleyebiliriz. Bu verilerin vitamin D düzeyi normal olan olgularla karşılaştırılarak değerlendirilme yapılması daha anlamlı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Vitamin D eksikliği; Graft versus host hastalığı; Allojeneik kök hücre nakli

### ABSTRACT

**Objective:** Vitamin D deficiency is one of the public health concerns which has multiple effects on different systems such as cardiovascular system, immune system and bone metabolism. Vitamin D exerts its biologic function through the vitamin D receptor, located in cells from the innate and adaptive immunity. It blunts inflammation while enhancing a tolerogenic status, mediating in immune homeostasis. It can also affect post-hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) complications such as graft-versus-host disease (GVHD). Recent studies have proved the association between chronic and acute GVHD and low levels of serum vitamin D in allogeneic HSCT patients.

**Makale atfı:** Soydan E, Gökmen A, Özkumur KO, Şen Ş, Kurdal M, Arslan Ö, Özcan M. Erişkin akut lösemi hastalarında vitamin D eksikliğinin allojeneik hematopoietik kök hücre nakli sonuçlarına etkisi. LLM Dergi 2020;4(1):14-7.

### Yazışma Adresi

Prof. Dr. Ender SOYDAN

Medica International Ankara Hastanesi,  
Kemik İliği Ünitesi,  
Ankara-Türkiye

**Geliş:** 23.02.2020 - **Kabul:** 11.03.2020

**E-posta:** endersoydan2011@gmail.com

**Patients and Methods:** In this retrospective study we analyzed the effect of vitamin D level on transplantation outcome in 128 acute leukemia patients. Patients were 95 acute myeloid leukemia, 33 acute lymphoblastic leukemia; male/female ratio 67/61 and median age was 45 years (19-73 years). Donors were 55 HLA match sibling, HLA match or well match unrelated donor and 22 haploidentical. Vitamin D levels were low (under 30 ng/mL) except five patients and very low (under 10 ng/mL) 65 of the patients. So we compare the two group under and above 10 ng/mL.

**Results:** The two groups were similar related to age, donor type, conditioning, sex and ABO match. The ratio of patients in remission and refractory disease were also not different between the groups. The group with deep vitamin D deficiency there was no increase regarding to acute and chronic GVHD and also we did not have increased cytomegalovirus reactivations in this group of patients.

**Conclusion:** With these results we may say the level of deficiency (very low or low) seems to have no additional disadvantage for GVHD and cytomegalovirus reactivation but it will be more meaningful when these data is compared with the patients that has normal vitamin D levels.

**Key Words:** Vitamine D deficiency; Graft versus host disease; Allogeneic stem cell transplantation

## GİRİŞ

Vitamin D eksikliği, kalp damar sistemi, immün sistem ve kemik metabolizması gibi pek çok farklı sistemde olumsuz etkilere sebep olabilecek toplum sağlığı açısından önemli bir metabolik sorun olarak değerlendirilmektedir. Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) uygulanan hastalarda, hem nakil öncesi uzun süreli hastane yatışı ve güneş ışığına yeterince maruz kalınmaması hem de uygulanan tedaviler nedeniyle yeterli beslenememe, vitamin D eksikliğinin sık görülmesine neden olur (1).

Vitamin D etkilerini, vitamin D reseptörleri (VDR) aracılığıyla gösterir. Bu reseptörler T ve B hücreleri, monositler, dendritik hücreler gibi immün yanıtta rol alan pek çok hücrede bulunur. Vitamin D, hızlı immün yanıt oluşmasına yardımcı olurken aynı zamanda inflamatuvar yanıtı sınırlandırarak doku hasarı oluşmasına da engel olur. Vitamin D'nin, steroidlerle birlikte CD4+ CD25+ regülatuar T hücreleri tarafından interlekin (IL)-10 sekresyonunu uyardığına, T regülatuar hücre lehine farklılaşma sağladığına dair çalışmalar mevcuttur. Ayrıca vitamin D, T hücrelerinin özel bazı dokulara yerleşmesinde de rol oynamaktadır (2).

Vitamin D eksikliği; normal popülasyonda olduğu gibi allojeneik HKHN adayı olan hasta popülasyonunda da yüksek oranda görülmektedir. Allojeneik HKHN öncesi vitamin D düzeyinin nakil ilişkili yan etkiler ve nakil sonuçları üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada, vitamin D düzeylerinin alloreaktif T hücreleri üzerine olan baskılayıcı etkilerinden yola çıkarak kendi hasta gruplarında allojeneik HKHN öncesi alıcılardaki düşük D vitamini düzeylerinin kronik graft versus host hastalığı (GVHD) için risk oluşturduğu gösterilmiştir (3). Başka bir çalışmada, bu bulguya ek olarak sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonu için de risk oluşturduğu bildirilmiştir (4).

Bu verilerden yola çıkılarak merkezimizde allojeneik HKHN yapılan hastaların vitamin D düzeylerine son üç yıldır bakılmaktadır. Bu çalışmada; akut lösemi tanısı ile allojeneik HKHN yapılan hastalarda, vitamin D düzeylerinin nakil sonuçlarına olan etkisi geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmada, allojeneik HKHN yapılan ve nakil öncesi vitamin D düzeyi bakılmış olan 128 akut lösemi olgusunun nakil verileri değerlendirildi. Bu çalışma, Medicana International Ankara Hastanesi lokal etik kurulu tarafından 21.02.2020 tarih 2020/01 sayı ile onaylandı.

Çalışmadaki hastaların 67'si erkek, 61'i kadın olup yaş ortalaması 45 (19-73 yıl) yılı. Doksan beş hasta akut miyeloid lösemi (AML), 33 hasta akut lenfoblastik lösemi (ALL) idi. Elli beş histokompatibilite antijeni (HLA) tam uygun kardeş, 51 HLA tam ya da iyi uygun akraba dışı ve 22 haploidentik verici mevcuttu. Yetmiş hastaya ablatif hazırlık rejimi, 58 hastaya ise azaltılmış yoğunlukta hazırlık rejimi uygulandı. ALL hastaları total vücut ışınlaması (TBI) içeren rejimleri alırken, AML olgularında ablatif olarak siklofosfamid busulfan, azaltılmış yoğunlukta hazırlık rejimi uygulanan olgularda ise fludarabin tabanlı tedaviler kullanıldı (Tablo 1).

**Tablo 1. Hasta özellikleri**

Parametre	
Tanı	
Akut miyeloid lösemi	95
Akut lenfoblastik lösemi	33
Yaş ortanca (sınır) yıl	45 (19-73)
Cinsiyet (erkek/kadın)	67/61
Verici	
HLA tam uyumlu kardeş	55
Akraba dışı	51
Haploidentik	22
Kadın verici erkek alıcı	24
Hazırlık rejimi	
Ablatif	70
Azaltılmış yoğunlukta	44
Sekansiyel	14
Hastalık durumu	
Remisyon	104
Nüks/dirençli	24

HLA: Histokompatibilite antijeni.

**Tablo 2. Nakil yan etkileri**

	D vitamini < 10 ng/mL (n= 65)	D vitamini > 10 ng/mL (n= 63)	p
Akut GVHH 2-4	17/61	15/61	0.83
Kronik GVHH	16/51	10/52	0.2
Sınırlı	12	9	
Yaygın	4	1	
CMV reaktivasyonu	28	20	0.2
Hemorajik sistit	13	7	0.39
BK virüs	9	5	
Aseptik nekroz	3	1	0.61

GVHH: Graft versus host hastalığı, CMV: Sitomegalovirüs.

**Tablo 3. Vitamin D düzeyinin yaşam olasılığı üzerine etkisi**

	D vitamini < 10 ng/mL (n= 65)	D vitamini > 10 ng/mL (n= 63)	p
Hastaliksız yaşam olasılığı (%)			0.34
100 gün	81	82	
1 yıl	48	65	
3 yıl	36	47	
Tüm yaşam olasılığı			0.15
100 gün	72	76	
1 yıl	46	55	
3 yıl	40	37	

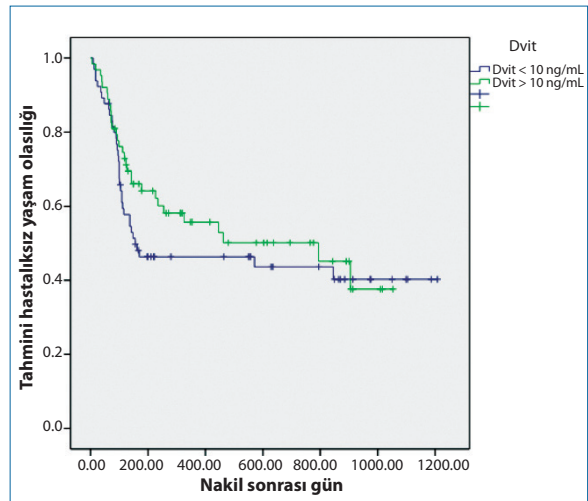
Vitamin D düzeyleri beş hasta dışında tüm hastalarda düşük (< 30 ng/mL), 65 hastada ise çok düşük (< 10 ng/mL) saptandı. Hastalar vitamin D düzeyi 10 ng/mL'nin altında (n= 65) ve üstünde (n= 63) olanlar olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Hasta grupları arasında yaş, cinsiyet, verici tipi, kadın verici erkek alıcı ve hazırlık rejimi arasında farklılık tespit edilmemiştir. Nakil sırasındaki hastalık durumu (remisyon, nüks/dirençli hastalık) da gruplar arasında benzer bulunmuştur.

Vitamin D düzeyi çok düşük olan grup ile düşük olan grup karşılaştırıldığında akut GVHH için değerlendirilebilen 61'er hastanın çok düşük grupta 17'sinde, düşük olan grupta ise 15'inde grade 2-4 akut GVHH (p= 0.83) gözlenmiştir. Kronik GVHH açısından karşılaştırıldıklarında ise çok düşük olan grupta değerlendirilebilen 51 hastanın 16'sında (12 sınırlı, 4 yaygın), düşük olan grupta ise kronik GVHH için değerlendirilebilen 52 hastanın 10'unda (9 sınırlı, 1 yaygın) kronik GVHH gözlenmiştir (p= 0.2). CMV reaktivasyonu, hemorajik sistit (BK ilişkili) her iki grupta benzer bulunmuştur (sırasıyla p= 0.2 ve p= 0.39) (Tablo 2).

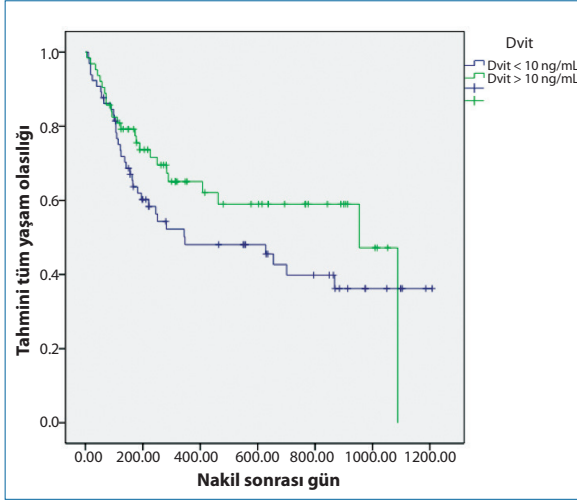
Her iki grup arasında hastaliksız yaşam ve tüm yaşam olasılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 3, Şekil 1, 2).



**Şekil 1.** Hastaliksız yaşam olasılığı (D vitamini < 10 ng/mL vs. > 10 ng/mL).

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Vitamin D, allojeneik HKHN sonrası immün yeniden yapılanmada rol oynamaktadır. Hastaların pek çoğu nakil öncesi düşük vitamin D düzeylerine sahiptir. Nakil öncesi vitamin D düzeyinin nakil sonuçlarına etkisini araştıran birkaç çalışma mevcuttur. Von Bahr ve arkadaşları, düşük vitamin D düzeyinin GVHH ve CMV reaktivasyonunda artışla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (4). Hansson ve arkadaşlarının



**Şekil 2.** Tüm yaşam olasılığı (D vitamini < 10 ng/mL vs. > 10 ng/mL).

çalışmasında da benzer veriler elde edilmiş, vitamin D düzeyi düşük olgularda ölüm, nüks ve kronik GVHH'nin daha fazla olduğu fakat grade 2-4 akut GVHH'nin normal düzeye sahip olgularda daha çok görüldüğü belirtilmiştir (5).

Radujkovic ve arkadaşlarının çalışmasında ise vitamin D eksikliğinin tüm yaşam oranında azalma ile ilişkili olduğu ve bunun nüks oranının fazla olmasına bağlı olduğu belirtilmiştir (6). Glotzbecker ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada düşük vitamin D düzeylerinin artmış kronik GVHH ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (3).

Velazquez ve arkadaşları, değişen dozlarda vitamin D replasmanı yaparak değerlendirdikleri hasta gruplarında nüks ve akut GVHH üzerine etki gösterememişler fakat kronik GVHH riskini azalttığını göstermişlerdir (7).

Bu çalışmadaki hasta grubunda nakil öncesi vitamin D düzeyleri beş hasta dışında düşük bulundu. Bu nedenle normal olan olgularla düşük olan olgular karşılaştırılmadı. Tanımlandığı şekilde çok düşük ve düşük grup olarak hastalar iki gruba ayrıldığında nüks, akut GVHH, kronik GVHH ve CMV reaktivasyonunda bir farklılık gösterilemedi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte çok düşük vitamin D düzeyinin kronik GVHH, CMV reaktivasyonu ve BK virüs ilişkili hemorajik sistit ve tüm yaşam olasılığı üzerine etkisinin olabileceği gözlemlendi. Vitamin D eksikliği, nakil sonuçları için bir dezavantaj oluşturmakla birlikte, olumsuz yan etkiler açısından risk oluşturmaktadır.

Vitamin D'nin hem immün sistem üzerinde çok yönlü role sahip olması hem de antilösemik etkilerini gösteren çalışmalar olması nedeniyle özellikle akut lösemi olgularında nakil öncesi değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Vitamin D replasmanının allojeneik HKHN sırasındaki ve

sonrasındaki etkilerini gösterebilmek için daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

## ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Medicana International Ankara Hastanesi Lokal Etik Kurulundan 21.02.2020 tarih 2020/01 sayı ile onay alındı.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarın çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## MALİ AÇIKLAMA

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

## YAZAR KATKISI

Literatür taranması: ES, AG; Verilerin Toplanması: KOÖ, ŞS, MK; Makalenin Yazımı: ES; Onaylama: ÖA, MÖ.

## KAYNAKLAR

1. Ros Soto J, Snowden JA, Salooja N, Gilleece M, Parker A, Greenfield DM, et al., on behalf of the Transplant Complications Working Party of the EBMT. Current practice in vitamin D management in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the transplant complications working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:2079-85.
2. Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, Perez-Simon JA. Vitamin D: effect on haematopoiesis and immune system and clinical applications. *Int J Mol Sci* 2018;19:2663-88.
3. Glotzbecker B, Ho VT, Aldridge J, Kim HT, Horowitz G, Ritz J, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D before allogeneic hematopoietic SCT correlate with the development of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:593-7.
4. von Bahr L, Blennow O, Alm J, Björklund A, Malmberg KJ, Mouggiakakos D, et al. Increased incidence of chronic GvHD and CMV disease in patients with vitamin D deficiency before allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1217-23.
5. Hansson ME, Norlin AC, Omazic B, Wikström AC, Bergman P, Winiarski J, et al. Vitamin D levels affect outcome in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1537-43.
6. Radujkovic A, Kordelas L, Krzykalla J, Beelen DW, Benner A, Lehnert N, et al. Pretransplant vitamin D deficiency is associated with higher relapse rates in patients allografted for myeloid malignancies. *J Clin Oncol* 2017;35:3143-52.
7. Caballero-Velazquez T, Montero I, Sanchez-Guijo F, Parody R, Saldana R, Valcarcel D, et al., on behalf of the GETH (Grupo Espanol de Trasplante Hematopoyetico). Immunomodulatory effect of vitamin D after allogeneic stem cell transplantation: results of a prospective multicenter clinical trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1627-31.