

Akut Lenfoblastik Lösemide A Vitamini Düzeyleri

Ö. DEVECİOĞLU
G. GEDİKOĞLU
L. AĞAOĞLU
S. ANAK
G. KURDOĞLU
E. DENİZ

THE LEVEL OF VITAMIN A IN
ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Topkapı, İSTANBUL.

Geliş Tarihi : 17 Kasım 1988

ÖZET

A vitamini eksikliğinde, kseroftalmi ve keratoz gibi iyi bilinen göz ve epitelyal doku hastalıkları yanında malignite şansının da yüksek olabileceği iddia edilmektedir. Sugimura A, E ve C vitaminlerinden zengin diyetle beslenmeyi kanseri önleyici önlem olarak önermektedir. Deneyisel olarak, A vitamininin anti-kanser ilaçların etkisini potansiyalize ettiği gösterilmiştir. Akut lösemide, vitaminlerin hastalık esnasındaki durumunu araştırmak için yaşları 1.5 ile 9 (ortalama: 5) olan dokuzu (%56.2) erkek, yedisi (%43.8) kız, onaltı akut lenfoblastik lösemili hastanın, yatırıldıkları İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji-Hematoloji Bilim Dalında vinkristin, prednisolon, L-asparaginaz ve intratekal metotreksat ile yapılan remisyona induksiyonu tedavisi esnasında, tedavinin 1, 14 ve 42. günlerinde plazma A, E ve C vitamini ile, karoten ve retinol bağlayan protein düzeyleri tayin edildi. Tedavi süresince E ve C vitamini düzeyleri önemli bir değişiklik göstermezken, karoten, A vitamini ve retinol bağlayan protein düzeyleri başlangıçta düşük iken, giderek anlamlı bir şekilde yükseldi. A vitamininin akut lenfoblastik lösemi tedavisi ve/veya takibindeki yeri aon literatür ışığında gözden geçirildi.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, Remisyona induksiyonu, A vitamini, Karoten, Retinol bağlayan protein.

T Kİ Tıp 811 Araş Dersli C.7, S.1, 1989. 7-11 .

SUMMARY

tn Vitamin A deficiency, in addition to well known ophthalmologic diseases, increased risk of malignancy was shown experimentally. Also Vitamin A increases the action of chemotherapeutic agents. A randomized study was planned on 16 children, nine male (56.2%) and seven female (43.8%) with. Acute Lymphoblastic Leukemia (Age range: 1.5-9 years and mean: 5) who were admitted to Istanbul University, Istanbul School of Medicine, Pediatric Oncology-Hematology Department. On the first, fourteenth and the fortysecond days of the remission induction therapy, serum vitamin A, E, C, carotene and retinol binding protein levels were measured. Although Vitamin E and C levels were not altered, vitamin A, carotene and retinol binding protein levels were low on the first day and elevated significantly at the end of the remission induction therapy (p<0.001). The role of Vitamin A in the treatment and follow-up of Acute Lymphoblastic Leukemia was discussed.

Key Word*: Acute lymphoblastic leukemia. Remission induction. Vitamin A, Carotene, Retinol binding protein.

T J Research Med Sci V.7, N.1. 1989. 7-11

Vitaminler, organizmada birçok biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonlara katılarak vücudun normal çalışmasında rol oynarlar. A vitamininin çeşitli sistemlerdeki epitelizeasyon ve dokuların matürasyonunda yaptığı görev ile görme fonksiyonu üzerindeki rolü iyi bilinmektedir (9).

Sommer ve arkadaşlarının bir çalışmasında "Borderline A vitamini eksikliği" durumunda mortalitede artış bildirilmektedir (4). Aynı araştırmacılara göre A vitamini eksikliği çocuklarda akut üst solunum yolu enfeksiyonları ile ishalin daha sık ortaya çıkmasına ne-

den olmaktadır (13). Diğer taraftan sindirim sistemi hastalıkları kan grupları ve genetik karakter ile yakın ilişki gösterirken, Blokhin yeterli A, E ve C vitamini alanlarda gastrointestinal sistem kanserlerinin daha az görüldüğünü müşahade etmiştir (1). Lösemi etyopatogenezindeki görüşlerden bir tanesi, bu hastalığın bir matürasyon kusuru olduğu şeklindedir (2, 5). Fontana ve arkadaşları 27 yaşındaki bir akut promiyelositik lösemili hastada cisretinoik asit vererek remisyona sağladıklarını (6). A vitamininin kanserle olan ilişkisi 1920'li yıllarda dikkati çekmiş ve günü-

i

müze kadar kanserli hastalarda düşük plazma A vitamini çeşitli değerleri görülebileceği bildirilmiştir (9).

Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalına yatırılarak tedavi edilen 16 akut lenfoblastik lösemili hastanın remisyon indüksiyonunun 1., 14. ve 42. günlerindeki serum, A, E ve C vitaminleri ile karoten ve retinol bağlayan protein düzeyleri değerlendirilmiştir.

MATERYAL ve METOD

Yaşları 1.5 ile 9 arasında (ortalama:5) olan 9'u erkek, 7'si kız 16 çocuğa rutin hematolojik tetkikler sonunda akut lenfoblastik lösemi tanısı kondu. Has-

talar remisyon indüksiyonu için İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Onkolojisi ve Hematoloji Bilim Dalına yatırılarak tedavi edildiler. Tüm olgulara 6 haftalık remisyon indüksiyonu boyunca vinkristin 1.6 mg/m² IV (haftada bir x 7 kez), Prednisolon 40 mg/m² PO (her gün x42 gün), L-Asparaginaz 6000 Ü/m² deri altı (gün aşırı x 9 kez) ve metotreksat 12 rag/m² intratekal (14 gün arayla x 4 kez) uygulandı. Remisyon indüksiyonunun 1., 14. ve 42. günlerinde rutin hematolojik tetkikler yanında serumda karoten, A vitamini, retinol bağlayan protein E ve C vitamini düzeylerine bakıldı. A vitamini ve karoten Neeld ve arkadaşlarının (11), E vitamini Fabianek ve arkadaşlarının (4), C vitamini Denson ve Bowers'in yöntemle-

Tablo -1

Olguların 1., 14. ve 42-Günlerde Hematolojik Değerleri

	Hastanın adı-soyadı	Tartı(gr) Persantil	Boy(cm) Persantil	1. Gün				14. Gün				42. Gün			
				Hgb gr/dl	Hct %	Lökosit sayı/mm ³	Mutlak nötrofil sayı/mm ³	Hgb gr/dl	Hct %	Lökosit sayı/mm ³	Mutlak nötrofil sayı/mm ³	Hgb gr/dl	Hct %	Lökosit sayı/mm ³	Mutlak nötrofil sayı/mm ³
1	E.B.	18.000 (10-25p)	108 (10.)	5.2	16	35.600	712	10.0	34	2.700	1.675	10.6	35	4.700	2.820
2	G.A.	16.500 (3p)	122 (3p)	10.6	33	7.3.500	1470	9.6	30	2.600	988	12.8	40	11.400	9.800
3	E.H.	13.000 (10.5p)	97 (25.50p)	11.4	35	4.800	960	10.0	30	1.400	98	12.9	42	6.300	3.024
4.	E. A.	22.000 (25.50p)	123 (50.75p)	5.4	15	3.600	72	10.4	32	1.900	200	11.2	37	4.200	2.520
5	K.Ç.	19.700 (3-10p)	115 (3p)	11.5	34	8.300	166	11.0	32	1.500	600	11.2	35	8.600	8.612
6	F.B.	15.000 (3-10p)	109 (3-10p)	8.3	27	17.500	350	11.0	35	1.700	34	10.5	33	6.600	4.500
7.	S.K.	17.500 (10.25p)	119 (75p)	9.4	29	1.800	54	11.1	35	1.400	280	10.4	36	3.900	2.100
8	G.K.	13.800 (97p)	87 (90-97p)	7.7	24	23.200	636	7.9	25	2.100	63	11.2	36	10.700	4.700
9	Ö.U	13.800 (10-25p)	95 (3-10p)	10.0	32	8.200	246	11.3	35	2.700	594	12.3	38	12.700	7.620
10	O.P	18.000 (10-25p)	115 (10-25p)	4.2	21	2.500	50	10.3	32	2.300	585	12.4	39	9.100	3.731
11	M.S.	10.500 (10-25p)	82 (25p)	4.4	20	1.600	48	12.3	39	2.600	260	12.8	40	5.400	1.830
12	Y.Ş.	15.000 (25p)	89 (10-25p)	12.1	39	5.000	1.700	7.0	25	2.600	1.950	17.6	37	10.300	5.000
13	G.Ç	15.250 (75p)	93 (25-50p)	9.0	21	13.400	250	9.4	32	2.800	1.400	8.5	28	3.700	2.220
14	M.Ç	13.300 (25-50p)	93 (50-75p)	7.3	19	10.600	318	8.6	27	3.100	1.860	10.2	33	8.100	5.830
15	P.E	19.000 (25-50p)	117 (75p)	6.1	18	16.400	1968	9.4	30	3.200	1.280	14.9	45	14.800	8.800
16	M.Ç	15.500 (25-50p)	105 (50-75p)	10.6	33	19.700	7880	8.9	30	3.600	2.600	9.4	29	2.800	280
Hemoglobin gr/dl				8.60± 2.55				9.86± 1.40				11.36 + 1.59			
Hematokrit %				26.64+ 7.7				31.4± 3.9				36.2 + 4.5			
Lökosit sayı/mm ³				16200+ 18338								2376+ 715			
Mutlak nötrofil sayı4sı sayı/mm ³				1055 + 1922								925 + 822			
												42911 2698			

ORT. t SS

Tablo - 2

ALL Olgularının Remisyon İndüksiyonunun 1., 14. ve 42. Günlerindeki A Vitamini, Karoten ve Retinol Bağlayan Protein Değerleri

	1. Gün			14. Gün			42. Gün		
	A. vit. ug/dl	Karoten ug/dl	RBP ug/dl	A. vit. ug/dl	Karoten ug/dl	RBP ug/dl	A. vit. ug/dl	Karoten ug/dl	RBP ug/dl
1 . EB	14.0	145.0	23.5	41.1	209.0	62.5	44.1	204.0	69.0
2 . GA	29.3	190.0	32.5	45.6	289.0	48.0	53.6	307.0	73.0
3 . GH	18.0	157.0	23.0	46.9	248.0	53.0	60.0	211.0	59.0
4 . GA	20.4	145.0	29.5	28.0	190.0	50.0	71.8	270.0	85.0
5 . KÇ	25.3	23.0	5.0	12.0	46.7	5.0	25.8	128.5	23.5
6 . FB	13.7	77.2	9.0	27.0	133.0	30.5	21.0	228.0	27.5
7 . SK	13.0	46.7	13.5	40.5	51.5	50.0	40.9	143.0	53.5
8 . GK	10.0	77.5	7.5	46.7	114.0	25.0	58.5	159.0	59.0
9 -ÖU	19.0	133.4	27.5	31.8	153.0	32.5	63.6	222.0	64.0
10 . ÖP	25.9	143.0	21.0	31.0	132.0	22.0	64.0	199.0	59.0
11 . MS	23.5	134.0	35.0	28.7	112.0	57.0	32.4	204.0	67.0
12 . YŞ	35.0	147.0	41.0	44.2	158.0	45.0	39.0	162.0	46.0
13 . GŞ	29.4	186.7	21.0	31.1	209.0	37.0	44.3	452.0	51.0
14 . AÇ	12.5	210.0	23.5	10.0	38.7	53.0	60.0	151.0	85.0
15 . TE	13.0	237.0	23.5	37.0	300.0	32.5	35.8	168.0	32.5
16 . MÇ	15.0	105.0	19.0	45.0	240.0	41.0	26.3	142.0	23.5
Ortalama	19.18	134.84	22.18	34.16	163.99	40.25	47.60	209.40	54.84
±	±	±	±	±	+	±	±	±	+
SS	7.38	58.02	9.95	11.50	82.11	15.07	15.33	80.88	19.89

Tablo - 3

ALL Olgularının Remisyon İndüksiyonunun 1., 14. ve 42. Günlerindeki E ve C Vitamini Değerleri

rine göre (3) ve retinol bağlayan protein de immün diffüzyon yöntemiyle tayin edildiler. Buna göre adı geçen parametrelerin normal değerleri şöyleydi: Karoten 60-200 mg/dl, Vitamin A: 20-60 mg/dl, Vitamin E: 0.55-0.90 mg/dl, Vitamin C: 0.4-1.5 mg/dl ve retinol bağlayıp protein (RBP): 20-50 mg/dl.

Olguların 1., 14. ve 42. günlerde elde edilen tartı, boy ve hematolojik parametreleri Tablo 1. de görülmektedir. Yine remisyon indüksiyonunun 1., 14. ve 42. günlerine ait A,E,C vitamini, karoten ve retinol bağlayan protein değerleri Tablo 2 ve Tablo 3'te verilmektedir.

Görüldüğü gibi E ve C vitamini değerleri önemli bir değişkenlik göstermez iken, A vitamini, karoten ve retinol bağlayan protein değerleri ilk gün düşük iken, 14. ve 42. günlerde remisyonun sağlanmasına paralel olarak anlamlı bir yükselme göstermişlerdir.

1., 14. ve 42. günlerde bulunan verilerin istatistik olarak değerlendirilmesinde t-student testi kullanıldı. Elde edilen p ve t değerleri tablo 4'de verilmiştir.

	1. gün		14. gün		42. gün	
	E. vit mg/dl	C. vit mg/dl	E. vit mg/dl	C. vit mg/dl	E. vit mg/dl	C. vit mg/dl
1 EB	0.8	1.13	1.2	0.45	0.9	0.76
2 GA	0.9	0.59	0.9	0.59	0.89	0.53
3 GH	1.2	0.41	1.0	0.30	1.0	0.30
4 GA	1.2	1.30	0.95	1.25	1.39	0.77
5 KÇ	0.82	0.62	0.82	1.55	1.03	1.08
6 FB	0.67	0.78	0.87	1.10	1.39	1.25
7 SK	0.85	1.00	0.8	0.92	0.84	0.92
8 GK	1.39	1.08	0.85	0.97	1.15	1.08
9 ÖU	1.11	1.00	1.06	1.02	1.6	0.66
10 ÖP	1.0	0.92	1.28	0.85	1.7	0.65
11 MS	0.9	1.08	0.69	1.20	0.5	0.50
12 YŞ	0.97	0.46	0.87	0.71	0.67	0.10
13 EÇ	1.4	0.27	0.9	0.36	0.72	0.50
14 AÇ	1.1	0.46	0.55	0.41	0.57	0.57
15 TE	1.4	0.50	0.44	0.76	0.95	0.80
16 MÇ	0.65	0.3	1.40	0.60	1.06	0.80

Ortalama

t 1.02±0.24 0.72±0.32 0.97±0.34 0.80±0.35

SS 1.02±0.35 0.67±0.31

Tablo - IV

1.14. ve 42. Günlerde Alınan Değerler ve İstatistiki Olarak Değerlendirilmesi

	1. gün	14. gün	42. gün
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
Karoten ug/dl	134 ± 58.02	163.99 ± 82.11	209.40 ± 80.88
	t= 1.341 p>0.05		t= 2.052 p>0.05
		t= 3.721 p<0.01	
A vitamini ug/dl	19.18 ± 7.38	34.16 ± 11.50	47.60 ± 15.33
	t= 4.312 p<0.001		t= 2.831 p<0.01
		t= 6.827 p<0.001	
Retinol bağlayan protein ug/ml	22.18 ± 9.95	40.25 ± 15.07	54.34 ± 19.89
	t= 5.975 p<0.001		t= 3.571 p<0.01
		t= 7.610 p<0.001	
E vitamini mg/dl	1.02 ± 0.24	0.97 ± 0.34	1.02 ± 0.35
	t= 1.221 p>0.05		t= 1.041 p>0.05
		t= 0.187 p>0.05	
C vitamini mg/dl	0.72 ± 0.32	0.80 ± 0.35	0.67 ± 0.31
	t= 2.146 p>0.05		t= 1.510 p>0.05
		t= 1.061 p>0.05	

TARTIŞMA

Lösemi ve genelde kanser etyolojisinde multi-faktöryel etkenler, teratojenler ve/veya onkojenlerin etkisinin olduğu ileri sürülmektedir. Çocukluk çağlarında görülen kanserlerin meydana gelmesinde radyomimetik ilaçlar, benzen ve infeksiyöz ajanlar gibi dış etmenlerin rolü olduğu artık kesinlik kazanmış bir gerçektir. Bunun yanısıra immün sistem bozuklukları, kromozom anomalileri ve doğumsal malformasyonlar gibi durumlarda kanser riskinin yüksek olduğu iyi bilinmektedir.

Son yıllarda beslenmenin gastrointestinal sistem kanserleriyle ilişkisi hakkında yayınlar dikkati çekmektedir. Blokhin'e göre, Sovyetler Birliğinin A, E ve C vitamininden zengin diyetle beslenen yörelerinde, gastrointestinal sistem kanserlerine daha az rast-

lanılmaktadır (1). Przybyszevska cis-retinoik asitten zengin diyetle beslenen farelerde normal ve fakir diyetle beslenenlere oranla daha az oranda lenfomaya rastlandığını göstermiştir (12).

Bilindiği gibi vitaminler hücrelerin birçok fonksiyonlarını organize etmektedirler. Bunlardan özellikle A vitamininin ribozomlar düzeyinde gen\modülatörü olarak görev yaptığına inanılmaktadır. Yine Hofmann ve arkadaşlarında gösterdiği gibi A vitamini promiyelosit kültüründe matürasyon sağlayabilmektedir (8). Ayrıca, Nakagowa ve arkadaşları deney hayvanı tümörlerinde A vitamini ile purinethol ve metotretsat gibi antineoplastik ilaçların etkisinin arttığını göstermiştir (10). Gates'e göre A vitamini gerek in vivo, gerek in vitro antineoplastik etkiye sahiptir (7).

Bizim çalışmamızda remisyona induksiyonun başlangıcında elde edilen A vitamini ve retinol bağlayan protein değerleri 14. ve 42. günlerde bulunanlara oranla anlamlı derecede düşüktü. Hatta hastalığın ilk günü olguların %86'sı A vitamini eksikliği sınırında iken, 42. gün tüm olguların A vitamini düzeyleri normal sınırlarda idi. Ayrıca bir olgu hariç, tüm olguların boy ve tartıları yaşlarına uygun persantil değerler içindeydi. Yine diğer iki vitamin E ve C, remisyona induksiyonu boyunca normal sınırlarda idi.

Tartı, E ve C vitaminleri normal sınırlar içerisinde olduğundan hastaların başlangıçta beslenme yetersizliği içinde olmadığını söyleyebiliriz. Remisyona induksiyonu ile hasta düzeliyor, hastalığa bağlı olarak düşük olan A vitamini ile remisyona sonunda anlamlı olarak yükselmiştir. Bizim çalışmamızda düşük bulunan A vitamini düzeylerine benzer çalışmalar di-

ğer sistem kanserleriyle bildirilmiş olmakla beraber bunun nedeni tam olarak açık değildir (9). A vitamini düzeyleri düşük olanlarda kanser riskinin yüksek olduğu klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (15). A vitamini serum düzeylerinin remisyona başlangıcında düşük bulunması ve hastaların remisyona girmesiyle eksiklik yüzdesinin %66'dan sıfıra inmesi, lösemide tanımlanmış A vitamini düzeylerinin önemini vurgulamakta, belki de A vitamini remisyona işaretleyicisi olarak değerlendirilebilir mi? sorusunu ortaya koymaktadır. Literatürde benzerini görmediğimiz çalışmamız, herhangi bir soruya net bir açıklık getirmemekle beraber bu çalışmadan sonra akut lenfoblastik lösemide A vitamini düzeyleri remisyona kriteri olabilir mi ya da remisyona induksiyonu esnasında veya idame süresinde A vitamini verilmesinin prognoza etkisi ne olabilir gibi soruların prospektif çalışmalarla cevaplanması gereğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Blokhin N.N. and Chaklin A.V.: *Epidemiology of Malignant Tumors in Oncology in the USSR*. N.N' Blokhin and N.N. Trapeznikov (ed.), MIR Publishers, Moscow, 1984, pp: 7-52.
2. Breitman, T.R., Collins S.J., Keene, B.R.: *Terminal Differentiation of Human Promyelocytic Leukemic cells in Primary Culture in Response to Retinoic Acid*. *Blood* 57: 1000-1004, 1981.
3. Denson K.W. and Bowers E. F.: *Assay of total ascorbic acid in leucocytes (including platelets) and plasma*. *Clin. Sci.* 21: 157-62, 1981.
4. Fabianek J. et al: *Micromethod for Tocopherol Determination in Blood Serum*. *Clinical Chemistry* 14: 456-461, 1968.
5. Fernbach D.J.: *Natural history of acute leukemia in Pediatric Oncology*, (ed) Sutow W, p: 332-362, LEE-FEBIGER: New York, 1984.
6. Fontana J.A., Rogers J.S., Durham J.P.: *The role of 13-Cis-Retinoic Acid in the Remission Induction of a Patient with Acute Promyelocytic Leukemia*. *Cancer* 57: 209-217, 1986.
7. Gates, E.R. et al: *Altered Vitamin A-Binding Proteins in Carcinoma of the Head and Neck*. *Cancer* 56: 2598-2604, 1985.
8. Hofmann V. et al: *Effects of 13-cis retinoic acid and ARA-C on differentiation and proliferation of non-promyelocytic acute myelogenous leukemia*. *Leuk, Res.* 9: 1367-71, 1985.
9. Kummet T and Moyskows Jr. FX.: *Vitamin A: A potential inhibitor of human cancer*. *Seminars in Oncology* 3: 281-289, 1983.
10. Nakagawa M. et al: *Potentiality by vitamin A of the action of anticancer agents against murine tumors*. *Jpn. J. Cancer Res.* 76: 887-94, 1985.
11. Neeld J.B. Jr., Pearson W.N.: *Macro and micro methods for the determination of serum vitamin A using trifluoroacetic acid*. *J. Nutr.* 99: 454, 1963.
12. Przybyszewska M.: *A protective role of 13-cis retinoic acid in thymic lymphoma induction*. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 33: 611, 1985.
13. Sommer A., Kaitz J., Tarwotjo, I: *Increased risk of respiratory disease and diarrhea in children with preexisting mild vitamin A deficiency*. *Am. J. Clin. Nutr.* 40: 1090-1095, 1985.
14. Sommer A., Tarwotjo I, Hussaini G., Susanto D.: *Increased mortality in children with mild vitamin A deficiency*. *Lancet* 2: 585-589, 1983.
15. Sugimura, T.: *Mutagens, Carcinogens and Tumor Promoters in our Daily Food*, in 1981 Prize Year General Motors Cancer Research Foundation, Fortner J.G., Rhoads J.E. (ed.), J.B. Lippincott Company, Philadelphia, pages 61-84, 1982.