

# Lösemili çocuklarda tedavi öncesindeki folik asit, vitamin B12 ve 25-hidroksi vitamin D eksiklik ve yüksekliğinin sıklığı ve remisyona giriş ile ilişkisi

Funda Eker<sup>1</sup>, Lale Olcay<sup>2,\*</sup>

Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>1</sup>Pediyatrik Hematoloji Hemşiresi <sup>2</sup>Pediyatri Profesörü

\*İletişim: laleolcay@hotmail.com.tr

**SUMMARY:** Eker F, Olcay L. (Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey). The frequency of pre-treatment folic acid, vitamin B12 and 25-hydroxy vitamin D deficiency and excess in children with leukemia and relationship between achievement of remission. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2015; 58: 133-139.

The 66 (age 101.1+58.9 months) leukemia cases admitted to our clinic were evaluated for the frequency of pre-treatment folic acid, vitamin B12 (VB12) and 25-hydroxy vitamin D (25-OH VD) deficiency/excess. In the patient group, folic acid ( $6.9 \pm 6.2$  vs.  $9.5 \pm 4.5$ ,  $p = 0.0001$  respectively) and 25-OH VD ( $19.5 \pm 17.8$  vs.  $23.8 \pm 16.7$   $\mu\text{g/L}$ ,  $p = 0.042$ ) were lower than the control while the ratio of patients who had low (18.5% vs. 0%,  $p = 0.001$ ) and high (4.6% vs. 0%,  $p = 0.001$ ) folic acid, low VB12 (12.1% vs. 0%,  $p = 0.012$ ) and very low 25-OH VD ( $<10$  mg/L) (34.4% vs. 0%;  $p = 0.021$ ) were higher than the control. The ratios of patients who had high levels of VB12 were lower (19.7% vs. 34.7%,  $p = 0.012$ ). No apparent relationship seemed between the risk of leukemia and the deficiency/excess of the parameters. Replacement therapy (VB12 and folic acid) was administered after achievement of remission. Both patients who did not achieve remission, had both folic acid and VB12 deficiency. Our data, accentuates the importance of such a pre-treatment screening in leukemia patients.

**Key words:** childhood leukemia, folic acid, vitamin B12 and 25-hydroxy vitamin D, remission.

**ÖZET:** Kliniğimize başvuran 66 lösemi olgusu (n: 66; yaş 101.1+58.9 ay), tedavi öncesi folik asit, vitamin B12 (VB12) ve 25-hidroksi vitamin D (25-OH VD) eksiklik/yüksekliğinin sıklığı yönünden değerlendirildi. Hasta grubunda, folik asit (sırasıyla  $6.9 \pm 6.2$  ve  $9.5 \pm 4.5$ ,  $p = 0.0001$ ) ve 25-OH vitamin D ( $19.5 \pm 17.8$  ve  $23.8 \pm 16.7$   $\mu\text{g/L}$ ,  $p = 0.042$ ) kontrol grubundan düşük iken folik asidi düşük (%18.5'e %0,  $p = 0.001$ ) ve yüksek (%4.6'a %0,  $p = 0.001$ ), VB12'si düşük (%12.1'e %0,  $p = 0.012$ ), olan ve 25-OH VD si şiddetli düşük ( $<10$  mg/L) olan hasta oranı (%34.4'e %0;  $p = 0.021$ ) kontrol grubundan fazla idi; ancak VB12'si yüksek olan hasta oranı, kontrol grubundan düşüktü (%19.7'e %34.7,  $p = 0.012$ ). Lösemilerin risk grubu ile bu parametrelerin düşüklük/fazlalığı arasında bariz bir ilişki görünmüyordu. Yerine koyma tedavisi (VB12 ve folik asit) remisyona sağlandıktan sonra uygulandı. Remisyona girmeyen iki hastanın ikisinde de hem folik asit, hem VB12 eksikliği vardı. Verilerimiz, lösemilerde tedavi öncesinde bu taramaların yapılmasının önemini vurgulamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** çocukluk çağı lösemisi, folik asit, vitamin B12, 25-hidroksi vitamin D, remisyon.

Folatın, kromozom kırıklarının engellenmesinde ve deoksinükleik asit (DNA) in hipometilasyonunda önemli görevleri vardır. Folat eksikliğinin,

meme kanseri ve akut lösemi gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>1,2</sup>

Vitamin B12 (VB12) ve/veya folik asit eksikliği olan hastalar geçici 7q delesyonu ile birlikte psödolösemi, akut lösemi tablosu veya miyelodisplazi ile karşımıza çıkıp, sadece VB12 ve/veya folik asit tedavisi ile bile tamamen düzelebilirler.<sup>3-6</sup> Bunun yanı sıra, hem VB12 eksikliği, hem de hematolojik malinite [miyelodisplastik sendrom (MDS) gibi] bir arada bulunabilir.<sup>7,8</sup>

Kliniğimizde tedavi edilmiş olan lösemi hastaları içinde, kemoterapi sırasında gelişen ağız içi lezyonları diğerlerinden daha şiddetli olan hastaların bazılarında VB12 ve folik asit eksikliği olduğu gözlenmiştir (kişisel gözlem). Ayrıca, kliniğimizde akut lösemi tedavisi sırasında görülen santral sinir sistemi yan etkileri ile gizli VB12 eksikliği arasında da bir ilişki saptanmıştır (vakuoler miyopati tedavisinde).<sup>9</sup> Bu nedenle, hastanemizde, her hastada, tedaviye başlanmadan önce VB12 ve folik asit düzeyine bakılmaktadır.

D vitamini eksikliğinin kanser gelişim riskinde artış ile ilişkili olduğu,<sup>10</sup> kendisinin veya metabolitlerinin bazı kanser hücrelerine sitotoksik etki gösterdiği<sup>11</sup> veya insan miyeloid lösemi hücrelerinin in vitro büyümesini baskıladığı<sup>12</sup> bildirilmiştir. Bu nedenle kliniğimizde, D vitamini eksikliğinin, akut lösemi hastalarındaki prognoz üzerine de etkili olabileceği düşünülerek, tedavi öncesinde her lösemi hastasında D vitamini taraması da yapılmaktadır.

Bu hastalara, VB12 ve folik asit, eksiklik saptanması halinde, remisyondan sonra, 25-hidroksi vitamin D ise, lösemi tedavisine başlanmadan önce uygulanmaktadır. Bu çalışmanın amacı, kliniğimize başvuran

lösemi olgularında tanı sırasındaki VB12, folik asit ve 25-hidroksi vitamin D eksikliğinin sıklığını belirlemek ve VB12 ve/veya folik asit eksikliğinin remisyona giriş ile ilişkili olup olmadığını araştırmaktır.

### Materyal ve Metot

Mayıs 2007- Şubat 2013 arasında, kliniğimizde tanı almış olan tüm lösemi hastalarının [akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut miyeloblastik lösemi (AML), juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) ve bifenotipik lösemi], tanı sırasındaki VB12, folik asit ve 25-hidroksi vitamin D düzeyleri, geriye dönük dosya taraması yapılarak değerlendirildi ve bu değerlerin sıklığı hesaplandı. Ayrıca polikliniğimize kan değerlerinin kontrol edilmesi nedeni ile başvuran, sağlıklı olup bilinen herhangi bir hastalığı olmayan, tamamen sağlıklı olan ve folik asit, VB12, ve 25-OH vitamin D düzeylerine bakılmak için kan alınan hastalar da kontrol grubuna alındı.

Folik asit ve vitamin B12 düzeyleri elektrokemülimunisans yöntemi, 25-OH vitamin D düzeyi de, kromatografi-tandem mass spektrometri yöntemi ile belirlendi. Parametrelerin düşüklük ve yüksekliği için, laboratuvarın referans değerleri kullanıldı. Bunlar, folik asit için 3-20 ng/ml; vitamin B12 için 126.5-505 pg/ml ve 138-652 pg/ml idi. Ayrıca, VB12 eksikliği ile malignite ilişkisi için VB12 değeri olarak eşik değer olarak 1275 pg/ml değerinin de literatürde kullanılması<sup>13</sup> nedeni ile, hasta ve kontrol grubu, VB12 değeri > ve < 1275 pg/ml olanlar olarak ayrıca karşılaştırıldı. 25-hidroksi vitamin D'nin normal değeri için, hem laboratuvarımızın

**Tablo I.** Folik asit ve VB12 düzeylerinin normal ve anormallik oranının, hasta ve kontrol grubundaki dağılımı.

			Normal	Normal üstü	Normal altı	Toplam	p
Folik asit	Hasta	n	50	3	12	65	p=0.001 (p<0.05)
		%	76.9	4.6	18.5	100	
	Kontrol	n	49	0	0	49	
		%	100	0	0	100	
VB12	Hasta	n	45	13	8	66	**
		%	68.2	19.7	12.1	100	
	Kontrol	n	32	17	0	49	
		%	65.3	34.7	0	100	

\*\* Montecarlo simülasyonu ile ki-kare testi, VB12 düzey belirlemede, zaman içinde farklı kitler kullanıldığı için karşılaştırma yapılmadı.

**Tablo II.** 25-OH vitamin D > mg/L ve < 10 mg/L olan hastaların dağılımı.

		25-OH vitamin D <10 µg/L	25-OH vitamin D >10 µg/L		
Hasta	n	11	21	32	p = 0.021
	%	34.4	65.6	100	p < 0.05
Kontrol	n	0	12	12	
	%	0	100	100	

normal aralığı, hem de literatür verilerine<sup>14</sup> dayanarak, <25 mg/L olanlar 'eksiklik' (şiddetli + ılımlı eksiklik), <10 mg/L olanlar 'şiddetli eksiklik' olguları olarak değerlendirilerek kontrol ve hasta grupları bu yönden iki farklı kez karşılaştırıldı. Tüm değerlerin, hasta ve kontrol grubunun yüzde kaçında normal, yüksek veya düşük olduğu saptandı ve aralarında fark olup olmadığı incelendi.

Bazı hastalara dual enerji x-ışını absorpsiyometri ile kemik mineral dansite (KMD) ölçümü yapıldı. Yapılan çekimlerde L1-L4 Z skoru, yaşa ve cinse göre düzeltildi.<sup>15</sup> Düzeltilmiş L1-L4 Z skoru <-2,5 ise osteoporoz; (-1)-(-2,5) ise osteopeni olarak değerlendirildi.

İki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi, birden fazla grubun karşılaştırılmasında Montecarlo simülasyon tekniği ile ki-kare analizi uygulandı. P<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

Folik asit ve VB12 eksikliği olan hastalara, tedavileri, kemik iliği remisyona girdikten sonra başlandı. Bu nedenle, bu eksikliğin, prognoz üzerine etkisi olup olmadığının incelenbilmesi için hastaların remisyona girip girmedikleri değerlendirildi. Folik asit, VB12 ve 25-OH vitamin D düzeyleri düşük, normal ve yüksek olan olguların ne kadarının remisyona girdikleri değerlendirildi.

De novo ALL hastaları TR ALL BFM 2004<sup>16</sup> ve St Jude TXIII<sup>17</sup>, ALL relaps olguları BFM REZ<sup>18</sup>, AML hastaları BFM AML 2004,<sup>19</sup>

bifenotipik lösemi olguları başlangıçta TR ALL BFM 2004, infant lösemisi BFM Interfant 2004; tedavi protokolü aldı. JMML olgusu, düşük doz sitozin arabinosid, metil prednizolon ve azasitidin aldı.<sup>20</sup>

### Bulgular

Geriye dönük olarak yapılan değerlendirmeye 50 akut lenfoblastik lösemi (ALL) (üçü 1-5 sene sonra relaps), 13 akut miyeloblastik lösemi (AML), bir juvenil miyelomonositik lösemi (JMML), iki bifenotipik lösemi olgusu (n: 66; yaş: 101,1 ± 58,9 ay; 29K, 37E) alındı. Kontrol grubuna ise 49 sağlıklı çocuk (yaş: 113.9 ± 102.2 ay; 24E, 25K) yer aldı. Yaş yönünden iki grup arasında fark yoktu (p: 0.898)

Folik asit düzeyi hasta grubunda kontrol grubundan daha düşük idi (6.9 ± 6.2'e 9.5 ± 4.5; p = 0.0001)

Hasta ve kontrol grubu arasında 25-OH vitamin D düzeyi yönünden fark yoktu (19.5 ± 17.8 ve 23.8 ± 16.7 mg/L, p = 0.042). Vitamin B12 düzeyi, hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 371.2 ± 349.7 ve 602.7 ± 367.2 idi. Ancak, VB12 düzeyi yıllar içinde iki farklı kitle çalışıldığından VB12 hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılmadı.

Hasta grubunda, folik asiti düşük olan hasta oranı, kontrol grubundan fazla (%18.5'e %0, p = 0.001) olduğu gibi, folik asiti yüksek olan hasta oranı da kontrol grubundan fazla (%4.6'a %0, p = 0.001) idi.

**Tablo III.** 25-OH vitamin D >25 µg/L ve <25 µg/L olan hastaların dağılımı.

		Normal (≥25 µg/L)	Normal Altı (<25 µg/L)	Toplam	p*
Hasta	n	7	25	32	p = 1
	%	21.9	78.1	100	(p < 0.05)
Kontrol	n	2	10	12	
	%	16.7	83.8	100	

\*Fisher'in "exact" ki-kare testi

**Tablo IV.** Parametrelerdeki değişiklerin birbirine eşlik etme durumu

Düzyey	n	Eş zamanlı VB12		Eş zamanlı Folik Asit Düzeyi		Eş zamanlı 25-OH vitamin D	
		Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek
Folik asit düşük (n)	12	4/12	2/12	-	-	4/4*: Ağır eksiklik*	0/4
Folik asit yüksek (n)	3	1/3	0/3	-	-	2/2: İlimli eksiklik**	0/2
VB12 düşük (n)	8	-	-	4/8	1/8	1/1: Ağır eksiklik	0/1
VB12 yüksek (n)	13	-	-	2/13	1/13	2/7: ağır eksiklik 3/7: İlimli eksiklik	0/7
25-OH vitamin D düşük* (n)	24	1/24	5/24	4/24	2/24	-	-

\*25-OH vitamin D <10 µg/L: ağır eksiklik; \*\*25-OH vitamin D: 10-25 µg/L: ilimli eksiklik.

Hasta grubunda VB12'si normalin altı olan hasta oranı, kontrol grubundan fazla (%12.1'e %0, p = 0.012), ancak VB12'si yüksek olanların oranı, kontrol grubundan düşüktü (%19.7'e %34.7) bulundu (Tablo I).

VB12 düzeyinin >1275 pg/ml olma sıklığı, hasta ve kontrol grubunda benzerdi (sırasıyla %4.5'a karşılık %4.8; p = 1).

D vitamini düşük (<10 mg/L) olan hasta oranı, hasta grubunda, kontrol grubunda olduğundan anlamlı biçimde fazla idi [sırasıyla %34.4'e karşılık %0; p = 0.021 (p<0.05)] (Tablo II). D vitamini düzeyi <25 mg/L olan hasta oranı, her iki grupta benzer idi (sırasıyla %78.1'e karşılık %83.3; p = 1) (Tablo III).

Folik asiti normalin altında olan 12 hastanın dördünde aynı zamanda VB12 düşüklüğü, ikisinde VB12 yüksekliği vardı. Bu hastalardan ancak dördünde bakılabilmış olan 25-OH vitamin D'nin dört hastada da ciddi eksiklik düzeyinde olduğu görüldü. Folik asidi yüksek olan üç hastadan birinde VB12 düşüklüğü vardı. Bu grupta 25-OH vitamin D düzeyi bakılabilen iki olgunun ikisinde de ilimli düşüklük vardı. VB12'si düşük olan sekiz olgudan birinde folik asit yüksek, dördünde düşük idi. Bu grupta 25-OH vitamin D bakılabilen bir olguda şiddetli 25-OH vitamin D eksikliği vardı. VB12 yüksekliği olan 13 olgudan ikisinde folik asit düşüklüğü, birinde folik asit yüksekliği vardı. Bu grupta, 25-OH vitamin D düzeyi bakılabilen yedi olgudan ikisinde 25-OH vitamin D de

ağır eksiklik, üçünde ilimli eksiklik vardı. 25-OH vitamin D'si düşük bulunan 24 olgunun dördünde, eş zamanlı folik asit düşüklüğü, birinde VB12 düşüklüğü, ikisinde folik asit yüksekliği, beşinde VB12 yüksekliği bulundu (Tablo IV).

Folik asiti, VB12'si, düşük, yüksek olan ve 25-OH vitamin D'si düşük olan hasta gruplarının hepsinde de her riskten lösemi hastasının bulunduğu dikkat çekti. Folik asit değeri yüksek (n: 3), VB12 değeri düşük (n: 8) ve vitamin D değerleri düşük (n: 24) olan hastaların hepsi remisyona girmişlerdi. Folik asiti düşük olan 12 hastanın dokuzu remisyona girerken, ikisinde remiyon sağlanamadığı, remiyon sağlanamayan bu iki olguda ise folik asit eksikliğine ek olarak VB12 eksikliği de bulunduğu dikkat çekti. Remisyona girmeyen iki olgu (folik asit eksikliği olan grup) da yüksek risk grubundandı ve tam değil, kısmi remiyon görülen hasta (VB12 yüksekliği) da bifenotipik lösemi (Phi +) hastası idi. VB12 fazlalığı olan 13 olgudan 11'i tam, birisi (bir bifenotipik lösemi olgusu) kısmi remisyona girmişti. Diğer JMML olgusu ise tedaviyi yarım bırakmıştı (Tablo V).

On dokuz olguda 25-OH vitamin D ve KMD ilişkisi bir arada bakılmıştı. Bunlardan dördünde (%21.1) osteoporoz, yedisinde (%36.8) osteopeni, sekizinde (%42.1) normal KMD bulguları saptandı.

**Tablo V.** Parametrelerdeki düşüklük ve yüksekliğe göre hastalık risk grupları ve remisyon indüksiyon tedavisi sonrasında elde edilen remisyon durumu

	N	Tanı	Remisyon
Folik asit düşük	12	ALL: düşük risk: 1; orta risk: 6; yüksek risk: 4 JMML: 1 AML:düşük risk: 1	9 tam remisyon 2 remisyon yok (yüksek risk ALL) 1 tedavi terk (JMML)
Folik asit yüksek	3	ALL: orta risk: 2 AML: düşük risk: 1	3 tam remisyon
Folik asit normal	48	ALL: düşük risk: 9; orta risk: 20; yüksek risk: 3; relaps: 1 AML: düşük risk: 3; yüksek risk: 10 Bifenotipik: 2	47 tam remisyon 1 kısmi remisyon
VB12 düşük	8	ALL: orta risk: 4; yüksek risk: 3; infant: 1	8 tam remisyon
VB12 yüksek	13	ALL: düşük risk: 1; orta risk: 3; yüksek risk: 3; relaps: 1 AML: yüksek risk: 3 JMML: 1 Bifenotipik lösemi: 1	11 tam remisyon 1 kısmi remisyon (bifenotipik lösemi) 1 tedavi terk (JMML)
VB12 normal	39	ALL: düşük risk: 9; orta risk: 18; yüksek risk: 2 AML: düşük risk: 4; yüksek risk: 5 Bifenotipik:1	39 tam remisyon
25-OH Vitamin D düşük	11 (ağır eksiklik)*	ALL: düşük risk: 1; orta risk: 7; yüksek risk: 1 AML: yüksek risk: 2	24 tam remisyon
25-OH vitamin D normal	15	ALL: düşük risk: 4; orta risk: 6; yüksek risk: 3 AML: yüksek risk: 1 Bifenotipik: 1	14 tam remisyon 1 kısmi remisyon

\*25-OH vitamin D <10 µg/L: ağır eksiklik; \*\*25-OH vitamin D: 10-25 µg/L: ılımlı eksiklik.

## Tartışma

Çalışmamızda, hasta grubunda folik asit ve 25-hidroksi vitamin D düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük bulundu. Folik asit ve VB12 düzeyi düşük ve 25-hidroksi vitamin D düzeyi çok düşük olan hasta oranı, sağlıklı kontrol grubundan anlamlı biçimde yüksekti. VB12 düzeyi de hasta grubunda kontrol grubundan düşüktü.

Akut lösemi gelişme riskinin, kromozom ve DNA bütünlüğünün korunmasında önemli bir görev üstlenen folik asitin anneye gebelik

ve gebelik öncesinde verilmesi ile azaldığı,<sup>2</sup> folik asit eksikliğinin meme kanseri ve lösemi ile birliktelik gösteren kromozom 17 ve 21'de anöploidi gelişimine neden olduğu bilinmektedir.<sup>1</sup> Metilentetrahidrofolatredüktaz (MHTFR) polimorfizminin veya varyantlarının bile, akut lösemi/lenfoid lösemi gelişme riskini arttırdığı<sup>2</sup> veya azalttığı<sup>21</sup> yönünde yayınlar bulunmaktadır.

Bir çalışmada, ALL'li çocuklarda tedavi öncesi folat normal veya normalin altı bulunmuş, indüksiyonda folat homeostazının değişken

olmakla birlikte, genel olarak düşük seyrettiği gösterilmiş; bu hızla büyüyen hücrelerin tüketimine bağlanmıştır.<sup>22</sup> Bizim sonuçlarımız, bu yönden hem bahsedilen çalışma<sup>22</sup> ile, hem de solid tümörlü hastalarda<sup>23</sup> tanı sırasındaki saptamaları ile benzerdir. Diğer taraftan, çalışmamızda düzey yüksekliği olan olgu sayısının da normal kontrolden fazla olmasının ne anlama geldiği konusunda bir yorum yapılamamaktadır.

Hastalarımızda görülen lösemnin tanısı, akım sitometri ve sitogenetik yoluyla teyid edildiği için, bu hastalarda VB12 ve/veya folik asit eksikliğine bağlı psödölösemi<sup>3-6</sup> dışlanmıştır. Bu eksikliklerin, var olan maliniteye eşlik ettiği düşünülmüştür. Vitamin B12 eksikliğinin malignite gelişimine bir yatkınlık yaratıp yaratmadığı konusunda yorum yapmak güçtür.

Vitamin B12'nin 1275 pg/ml'nin üzerindeki değerleri ile malin hemopatiler arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu gösterilmiş<sup>13</sup> ise de bunun dışında pek çok malinite dışı nedenin de etken olabileceği bilinmektedir.<sup>24</sup> Ancak bizim hasta grubumuzda, VB12'si normalin üzerinde olan hasta oranının kontrol grubundan düşük olması ve VB12 düzeyi >1275 pg/ml olan hasta sayısının dahi, hasta ve kontrol grubunda benzer olması, bizim çalışmamızda, yüksek VB12 değerlerinin, lösemnin habercisi olmadığı veya lösemi ile ilişkili olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Bir çalışmada, primer miyelofibrosis (PMF) ve polisitemia vera (PV)'da vitamin D yetersizliği olan hasta oranı, miyelodisplastik sendrom (MDS) ve esansiyel trombositoz (ET)'dakinden anlamlı biçimde yüksek bulunurken (sırasıyla %48 ve %43'e %28 ve %28), 25-OH vitamin D'nin ciddi eksikliği ET ve PMF'de, PV ve MDS'de olduğundan anlamlı biçimde daha fazla bulunmuştur (sırasıyla %12 ve %9'a karşılık %3 ve %1).<sup>14</sup> Bizim çalışmamızda ise, 25-OH vitamin D şiddetli derecede düşük (<10 mg/L) olan hasta oranı, hasta grubunda, kontrol grubunda olduğundan anlamlı biçimde fazla bulunmuştur.

Eksikliğin tespiti halinde, 25-OH vitamin D'nin malign hücreler üzerindeki baskılayıcı etkisine dayanarak, hastalara, lösemi tedavisinden önce hemen başlanmıştır. Ancak, VB12 ve/veya folik asidi eksik olan hastalara, yerine koyma tedavileri, hastalar remisyona girdikten sonra verilmiştir. Bunun nedeni, verilecek olan bu

vitaminlerin, malign hücrelerce kullanılarak, onların büyümesini sağlamasının önüne geçilmesidir. Dolayısı ile VB12 ve folik asit eksikliğinin ağız mukoza lezyonlarına etkisi veya metotreksatin yan etkileri ile ilişkisi hakkında değerlendirme yapılamamıştır ancak VB12 ve/veya folik asit bu hastaların hiçbirine remisyona sağlanana kadar verilmediğinden, remisyona cevaplarının bu vitamin eksikliklerinin sonuca etkisi konusunda bilgi verebileceği düşünülmüştür.

Tüm lösemi hastaları içinde remisyona girmeyen iki hastanın ikisinde de folik asit değerlerinin düşük olması çarpıcıdır. Ancak bunların her ikisinde de eş zamanlı olarak VB12 eksikliği olması ve ayrıca her ikisinin de daha başlangıçta yüksek risk grubuna girmesi (birinde Phi +); folik asit ve VB12'si düşük, yüksek ve normal olanların ve 25-OH vitamin D düzeyi normal ve düşük olanların hepsinde de her risk grubundan hastanın bulunması nedeni ile, bu eksikliklerin herhangi birinin hastalığı ağırlaştırdığını ve/veya hastalığın remisyona girmesini zorlaştırdığını söylememiz mümkün görünmemektedir.

Folik asit düşüklüğü ve 25-hidroksi vitamin D'de olan şiddetli düşüklüğün kontrol grubuna göre fazla bulunması, bu vitaminleri eksik olan hastaların lösemiye yakalanma eğilimlerinin olduğunu telkin etmektedir. Ancak, kısıtlı olan hasta sayımız, bu eksiklikler ile lösemi gelişimi arasında bir ilişki olduğunu gösterebilmek için yeterli değildir; ancak verilerimiz, bu taramanın yapılmasını haklı göstermektedir.

Daha fazla hasta üzerinde hastalık ile folik asit ve 25-OH vitamin D düşüklüğü arasında ilişki olup olmadığının incelenmesi gerekir. Folik asit ve VB12 eksikliği bulunan lösemi hastalarındaki tedavinin zamanlaması ve etkisi konusunda da farklı ve ileri çalışmalara gerek vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Wang X, Thomas P, Xue J, Fenech M. Folate deficiency induces aneuploidy in human lymphocytes in vitro-evidence using cytokinesis-blocked cells and probes specific for chromosomes 17 and 21. *Mutat Res* 2004; 551: 167-180.
2. Amigou A, Rudant J, Orsi L, et al. Folic acid supplementation, MTHFR and MTRR polymorphisms, and the risk of childhood leukemia: the ESCALE study (SFCE). *Cancer Causes Control* 2012; 23: 1265-1277.

3. Wollman MR, PENCHANSKY L, SHEKHTER-LEVIN S. Transient 7q- in association with megaloblastic anemia due to dietary folate and vitamin B12 deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18: 162-165.
4. Aitelli C, Wasson L, Page R. Pernicious anemia: presentations mimicking acute leukemia. *South Med J* 2004; 97: 295-297.
5. Lennard A. Vitamin B12 and folate deficiency presenting as leukemia. *BMJ* 1990; 301: 180.
6. Cacoub P, GATFOSSE M, DERBEL A, CHAPELON C, VERNY C, GODEAU P. Vitamin deficiency-induced pancytopenia mimicking leukemia. Three cases. *Presse Med* 1991; 20:1603-1606.
7. Drabick JJ, Davis BJ, Byrd JC. Concurrent pernicious anemia and myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol* 2001; 80: 243-245.
8. Vogelsang GB, Spivak JL. Unusual case of acute leukemia. Coexisting acute leukemia and pernicious anemia. *Am J Med* 1984; 76: 1144-1150.
9. Olcay L, Irkkan Ç, Şenbil N, Uzun H, Basmacı M, Gürer YKY. Progressive vacuolar myelopathy and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia and transient improvement with vitamin B12. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 754-758.
10. Kurylowicz A, Bednarczuk T, Nauman J. The influence of vitamin D deficiency on cancers and autoimmune diseases development. *Endokrynol Pol* 2007; 58: 140-152.
11. Antony R, Sheng X, Ehsanipour EA, et al. Vitamin D protects acute lymphoblastic leukemia cells from dexamethasone. *Leuk Res* 2012; 36: 591-593.
12. DeLuca HF, Ostrem V. The relationship between the vitamin D system and cancer. *Adv Exp Med Biol* 1986; 206: 413-429.
13. Chicle L, Jean R, Romain F, et al. Clinical implications of high cobalamin blood levels for internal medicine. *Rev Med Interne* 2008; 29: 187-194.
14. Pardanani A, Drake MT, Finke C, et al. Vitamin D insufficiency in myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic syndromes: clinical correlates and prognostic studies. *Am J Hematol* 2011; 86: 1013-1016.
15. Göksen D, Darcan Ş, Çoker M, Köse T. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. *J Clin Densitom* 2006; 9: 84-90.
16. Yüksel-Soycan L. Significant heterogeneity between centers during early evaluation of the first Turkish multi-centric study in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Memo* 2012; 5: 296-301.
17. Pui CH, Boyett JM, Rivera GK, et al. Long-term results of total therapy studies 11, 12 and 13A for childhood acute lymphoblastic leukemia at St. Jude Children's Hospital. *Leukemia* 2000;14: 2286-2294.
18. Hof J, van Schewick C, Krentz S, et al. Alterations of TP53 are associated with poor outcome in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. 7th Bi-Annual Childhood Leukemia Symposium October 4-6, 2010. poster 28
19. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin J-P, et al. CNS irradiation in pediatric acute myeloid leukemia: Equal results by 12 or 18 Gy in studies AML-BFM98 and 2004. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 986-992.
20. Cseh A, Niemeyer CM, Yoshimi A, et al. Bridging to transplant with azacitidine in juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of the EWOG-MDS study group. *Blood* 2015; 25: 2311-2313.
21. Robien K, Ulrich CM. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and leukemia risk: a HuGE minireview. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 571-582.
22. Refsum H, Wesenberg F, Ueland PM. Plasma homocysteine in children with acute lymphoblastic leukemia: changes during a chemotherapeutic regimen including methotrexate. *Cancer Res* 1991; 51: 828-835.
23. Yeşil Ş, Sarı N, Eren T, ve ark. Çocuk onkoloji hastalarında tanı anında ve tedavi sırasında nutrisyonel durumun antropometrik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi. Ulusal Kanser Kongresi 20-24 Nisan 2011, poster 17.
24. Andres E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJ. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM* 2013; 106: 505-515.