

HOMOZİGOT BETA TALASEMİDE FOLİK ASİT GEREKSİNİMİ

THE NECESSITY OF FOLIC ACID IN HOMOZYGOUS BETA THALASSEMIA

Hasan KILIÇ
Meral TÜRKER
Sümer SÜTÇÜOĞLU
Ayşen ÇETEMEN
Sabriye ÇOKÇEKEN
Işın YAPRAK

SUMMARY

AIM: We studied the serum and the erythrocyte folate levels in homozygous and heterozygous thalassemics and the healthy controls with the aim of finding out the possible folic acid insufficiency.

MATERIALS AND METHODS: This study included 41 homozygous beta thalassemia patients mean age 11.3 ± 7.18 yrs, 29 heterozygous thalassemic mothers mean age 31.8 ± 4.2 yrs and 48 healthy controls of 5-40 yrs. Blood samples are studied by the RIA method and solid phase boil dual count (DPC) kit is used.

RESULTS: Mean serum folate levels were found within the normal range in each group studied being lower in the homozygous and the heterozygous thalassemics than the healthy controls ($p < 0.05$). Low serum folate levels were seen in the patients older than 15 years. Mean erythrocyte folate levels of the groups, however, were found higher than the normal range 1175 ± 897 ng/ml for homozygous patients, 1148 ± 843 ng/ml for heterozygous thalassemic and 1204 ± 920 ng/ml for the healthy control. No statistical difference was found between the groups ($p > 0.05$). None of the cases studied had low serum folate levels may be seen in homozygous beta thalassemia; however this finding does not designate, by itself, insufficiency of folic acid in these patients.

(Keywords: Folate deficiency, Hemoglobinopathy, Megaloblastic Anemia)

ÖZET

Homozigot beta talasemili olgularda yetersiz ve hızlanmış hücre döngüsü nedeniyle folik asit tüketiminin arttığı bilinmektedir. Bu nedenle, talasemili olgularda folat desteğine gereksinim olduğu düşünülmektedir. Ancak, literatürde olası folik asit yetersizliği ve tanı yöntemleri hakkında henüz fikir birliği yoktur.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri (Doç.Dr.I Yaprak, Kli.Şefi,
Uz.Dr.M Türker, Uz.Dr.H Kılıç, Uz.Dr.A Çetemen, Uz.Dr.S
Sütçüoğlu, Uz.Dr.S Çokçeken)

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 35120 Yenisehir - İZMİR

AMAÇ: Bu çalışmada, beta talasemili olgularda folik asit yetersizliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 18-31 yaş arasındaki (ortalama 11.3 ± 7.18 yıl) 18'i erkek, 23'ü kız 41 homozigot beta talesemili olgu ile 25-40 yaşlarındaki 29 heterozigot beta talesemili anne ve 5-40 yaş arasındaki 48 sağlıklı kontrol çalışma kapsamında serum folat ve eritrosit folat düzeyleri yönünden incelenmişlerdir. Kan örnekleri RİA yöntemi ile solid phase no boil dual count (DPC) kiti kullanılarak serum ve hemolizatta çalışılmıştır.

BULGULAR: Ortalama serum folat düzeyleri her üç grupta da normal sınırlar içinde bulunmuş olup, homozigot ve heterozigot talasemililerde sağlıklı kontrollere göre daha düşük düzeylerde (p<0.05). Homozigot talasemili 12 olguda (%29), heterozigot talasemili bir olguda (%3.4) alt sınırından düşük bulunmuştur. Ortalama eritrosit folat düzeyi birlikteliği saptanmamıştır.

SONUÇ: Homozigot talasemili olgularda serum folatının düşük düzeylerde bulunabileceği ancak folik asit yetersizliği tanısı için eritrosit folatının da çalışılmasının olduğu kanısına verilmiştir

(Anahtar Sözcükler: Folat yetersizliği, Hemoglobinopati, Megoloblastik anemi)

Homozigot beta talesemi hemoglobinin yapısına giren beta zincir sentezinin yokluğu veya yetersizliği nedeniyle oluşan, ağır komplikasyonlarla seyreden kalıtsal, ilerleyici, kronik hemolitik bir hastalıktır. Dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü (150 milyon insan) beta talesemi geni taşımaktadır. Türkiye genelinde taşıyıcılık %2-3 oranında olup ülkemiz için hala önemli bir sağlık sorunudur (1-4).

Beta zincir sentezindeki yetersizlik alfa zincirinde göreceli artışa ve eritroid önoluşturanlarının yıkımına yol açarak etkisiz eritropoeze neden olmaktadır. Beta talesemili olgularda yetersiz eritropoez ve hızlanmış hücre döngüsü nedeniyle eritropoez için gerekli olan folik asit gereksinimi artmaktadır. Ayrıca folatın alınmada, emiliminde veya metabolizmasındaki değişikliklerin de yetersizliğe katkıda bulunduğu bilinmektedir (5,6). Folik asit yetersizliğinin tanısı, serum ve eritrosit folat düzeylerinin birlikte düşüklüğüne dayanır (7-9).

Çalışmamızda, homozigot ve heterozigot beta talasemili olgularda folik asit yetersizliği araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri Hematoloji Bölümünde izlenen, 18-31 yaş (11.3 ± 7.18) arasındaki 18'i erkek, 23'ü kız

toplam 41 homozigot beta talesemili olgu ile 25-40 yaşlarındaki (31.8 ± 4.25 yıl) 29 heterozigot beta talesemili anne ve 5-40 yaşlarındaki (23.2 ± 11 yıl) 48 sağlıklı kontrol olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Homozigot beta talesemili grup 36 talesemi majör, 5 talesemi intermedialı hasta olup, 3-4 hafta aralıkla kan transfüzyonu alan ve derialtı desferoksamin dışında herhangi bir tedavi almayan olgulardır. Heterozigot beta talesemili grup, taşıyıcılık dışında herhangi bir sağlık sorunu olmayan talesemi majorlu olguların sağlıklı anneleridir. Sağlam kontrol grubu ise eritrosit morfolojileri, eritrosit indeksleri ve HbA2 düzeyleri normal sağlıklı olgulardır.

Çalışma kapsamındaki tüm olguların sosyoekonomik düzeyinin benzer olmasına özen gösterilmiştir.

Kan örnekleri, homozigot beta talasemili olgularda transfüzyon için başvuru sırasında açık durumunda, turnike uygulamadan, periferik venden, sabah saat 8-9 arasında düz kan ve sodyum EDTA'lı olarak iki ayrı tüpe alınmıştır. Hemen ayrıştırılarak düz kandan ayrılan serumlar - 20C dondurularak saklanmış ardından serum folik asit ölçümünde kullanılmıştır. Eritrosit folik asit düzeyleri ise sodyum EDTA'lı kanın %1'lik askorbik asit karışımıyla elde edilen hemolizatta çalışılmıştır.

Kan örnekleri RİA yöntemi ile (solid phase no boil dual count) (DPC) kiti kul

lanılarak Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde çalışılmıştır. DPC kitinin referans değerleri serum folik asit için 3-17 ng / ml, eritrosit folik asit için 175-700 ng / ml olarak kabul edilmiştir.

Elde edilen sonuçlar, Ege Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği bölümünde değişken analizi, ilişki analizi ve t testleri uygulanarak değerlendirilmiştir.

SONUÇ ve BULGULAR

Çalışmamızda, SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri Hemotoloji Bölümünde izlenen 41 homozigot beta talasemili olgu, 29 heterozigot beta talasemili anne ve 48 sağlıklı kontrol olguda serum ve eritrosit folik asit düzeyleri araştırıldı.

Homozigot beta talasemili 41 olgunun yaş ortalaması 11.3 7.18 yıl olup, 18'i (%43.9) erkek, 23'ü (%56.1) kızdı. Heterozigot beta talasemili 29 annenin yaş ortalaması 31.8 4.2 yıldır. Sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 23.7±11 yıl olup 30'u (%62.5) kız, 18'i (%37.5) erkekti (Tablo 1)

TABLO 1: Olguların demografik özellikleri

	OS		Cins K/E
	Yaş (yıl) ortalama±SS		
Hemozigot beta Talasemi	41	11.3±7.18	18/23
Talasemi Majör	36		
Talasemi Intermedia	5		
Heterozigot beta Talasemi	29	31.8±4.2	29/0
Sağlam kontrol	48	23.7±11	30/18

OS: Olgu Sayısı SS: Standart sapma K/E: Kadın / Erkek

Homozigot olguların ortalama serum folat değeri 8.2223±5.787 ng/ml, sağlıklı kontrol grubunun ise 11.208 ±5.228 olup üç grubun ortalama serum folat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05). Homozigot grubun ortalama eritrosit folat değeri 1175±897 ng/ml'dir. Eritrosit folat değerleri yönünden üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 2).

TABLO 2: Olguların serum folat ve eritrosit folat değerleri

Çalışma Grupları	OS	Serum folat	Eritrosit folat
		Ortalama±SS (ng/ml)	Ortalama±SS (n/ml)
Homozigot	41	8.223±6.453	1175±897
Heterozigot	29	8.517±5.787	11.48±843
Sağlıklı kontrol	48	11.208±5.228	1204±920
		p<0.05	p>0.05

Beta talasemi majorlu olgular 0-3, 4-9, 10-15, 15 yaş üzeri talasemi intermedialı olgular ise 15 yaş üzeri olmak üzere 4 ayrı yaş grubunda serum folat ve eritrosit folat düzeyleri yönünden incelendi.

Ortalama serum ve eritrosit folat düzeyleri tüm yaş gruplarında normal sınırlar içinde saptandı. 1 yaş üzeri beta talasemi majorlü ve talasemi intermedialı grupta serum folat düzeyleri diğer yaş gruplarına göre daha düşüktü. Her iki parametre yönünden de yaş gruplarında istatistiksel fark bulunmadı (Tablo 3).

TABLO 3: Beta Talasemi Major ve Intermedialı olguların yaş gruplarına göre serum ve eritrosit folat değerleri

	Yaş grupları		Serum folat ortalama±SS (ng/ml)	Eritrosit folat ortalama±SS (ng/ml)
	(yıl)	(OS)		
Beta Talasemi major	0-3	4	6.921.92	2023±923
	4-9	14	10.04±7.87	10.59±899
	10.15	11	7.00±4.31	957±707
	>15	7	3.32±1.54	1015±718
Talasemi intermedia	>15	5	3.08±1.36	1524±1287
			p>0.05	p>0.05

Ayrıca Homozigot beta talasemili olgularda, serum ve eritrosit folat düzeyleri bakımından iki cins arasında fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4).

TABLO 4: Beta talasemi major ve intermedialı kız ve erkek olgularda serum, eritrosit folat değerleri

	OS	Serum folat	Eritrosit folat
		ortalama±SS (ng/ml)	ortalama±SS (ng/ml)
Erkek	18	7.55±6.75	1297±877
Kız	23	8.75±6.29	10.82±921
		p>0.05	p>0.05

TARTIŞMA

Pek çok Hematoloji Kliniğinde, halen artmış folik asit gereksinimi verilerinden yola çıkılarak homozigot beta talasemili olgulara rutin folik asit desteği yapılmaktadır. Oysa folik asit yetersizliğinin geçerli tanısı, serum ve eritrositlerdeki folat seviyelerinin birlikte düşük bulunmasına dayanmaktadır (8,9). Serum folat düzeyi düşük saptanan talasemi majorlu olgulardaki eritroblast proliferasyonu üzerine yapılan bir çalışmada, proliferasyon duraklamasının folik asit eksikliğinden kaynaklanmadığı, eritroblastların içindeki serbest alfa zincir fazlalığının DNA sentezini ve mitozu etkileyerek buna neden olduğu ileri sürülmüştür (7). Bir başka çalışmada homozigot beta talasemideki folik asit düşüklüğünün nedeni açıklanmamış hastalığa özgü olarak folik asit metabolizmasının bozulmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (8).

Serum folik asit düzeyinin düşük olmasına rağmen eritrosit folik asit düzeyinin normal veya yüksek olmasının mekanizması da açık değildir. Fetal hemoglobinin (HbF) folik asite yüksek bağlanma gösterdiği bilinmektedir. Bu durum serum folat değerlerinin düşük, eritrosit folat değerlerinin yüksek veya normal bulunmasının nedeni olarak ileri sürülmektedir (10). Kumar ve arkadaşları (9) beta talasemi major, minör ve kontrol grubunda, serum ve eritrosit folat düzeylerini çalışmışlar, majorlu olgularda serum folik asit düzeylerini, minör ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulurken, talasemi majorlu olgulardaki eritrosit folat düzeylerini çalışmışlar, majorlu olgularda serum folik asit düzeylerini, minör ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulurken, talasemi majorlu olgulardaki eritrosit folat düzeylerini diğer gruplara

göre yüksek saptamışlardır. Diğer tarftan Tso ve arkadaşları (8) homozigot beta talasemide eritrosit folat düzeylerini kontrol grubuna göre düşük bulmuşlar, bunu talasemi patogeneziyle ilgili bir durum olarak değerlendirip, kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler yok ise düşük eritrosit folatının yorumunda dikkatli olunması ve yetersizlik olarak değerlendirilmemesi gerektiğini vurgulamışlardır (8). Froom ve arkadaşları (11) heterozigot beta talasemide eritrosit folat düzeylerini kontrol grubuna göre farklı bulmamışlardır.

Çalışmamızda homozigot, heterozigot ve sağlıklı kontrol gruplarındaki ortalama serum folat düzeyleri normal sınırlar içinde olup kontrol grubundaki olguların yaş ve cinslerinde serum folik düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamış, homozigot beta talasemili 12 (%29), heterozigot 1 olguda düşük serum folatı saptanmamış olup bu durum gruplar arasında fark yaratmıştır ($p<0.05$) (Tablo2). Gruplardaki ortalama eritrosit folat düzeyleri normal değerlerin üzerinde olup gruplar arasında fark bulunmamıştır. Yalnızca homozigot talasemili 2 olguda (%4.8), alt sınır olan 175 ng/ml'nin altında bulunmuştur. Cinsiyet ve yaş gruplarında fark bulunmazken en düşük serum folat düzeyleri hem talasemi major hemde talasemi intermediada 15 yaş üzerindeki olgularda bulunmuştur (Tablo 3). Sonuçlarımız Kumar ve arkadaşlarının (9) bulguları ile uyumludur. Homozigot olgularda düşük serum folik asit ve eritrosit folik asit birlikteliği saptanmamıştır.

Sonuç olarak, homozigot beta talasemide serum folat değerlerinin normal veya düşük bulunabileceği, düşük serum folat değerlerinin tek başına tedavide folat desteği için yeterli bir laboratuvar verisi olmadığı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Mc. Donagh KT, Nienhuis AW. The The Thalassemias in: **Hematology of Infancy Childhood**, Oski FA. Philadelphia. WB Saunders. 1993 ; 783 : 879.
2. Lukens JN. The thalassemias and related disorders: Quantitative disorders of hemoglobin synthesis in: **Wintrobe's Clinical Haematology** Lee GR, Bittel TC, Forer J, Athens JW, Lukens JN (eds). Philadelphia. Lee and Febiger: 1993 ; 1102-45.
3. Hoffbrand AV, Petit JE. Genetic Defect of Hemoglobin in: **Essential Haematology**. London. Blackwell Scientific Publication. 1993 ; 94 -120.
4. Yurdakök M. Hemoglobinin öyküsü. **Katkı Pediatrik Hematoloji** Ankara. Hacettepe ÜTF Derg. 1982 ; 3(9/1) : 939-52.
5. Castaldi G, Bagni B, Trotta F, Menegale G, Cavallini AR, Piffanelli A. Folic Acid Deficiency in beta thalassemia heterozygotes. **Scand J. Haematol** 1983 ; 30 : 125-9.
6. Müftüoğlu E. Megaloblastik Anemiler. **Klinik Hematoloji** Ankara. Şahin Yayıncılık. 1994 ; 53-67.
7. Wickrasinghe SN, Mc Elwain TJ, Cooper EH, Hardisty RM. Proliferasyon of erythroblast in beta thalassaemia. **Br J Haematol** 1970 ; 19 : 719-27.
8. Tso SC. Significance of subnormal red cell folate in thalassaemia. **J Clin Pathol** 1976 ; 29 : 140,3.
9. Kumar R, Saraya AK, Choudhyr VP, et. Vitamin B12 folate and iron studies in homzygouz beta tahassemi. **AJCP**. 1985 ; 84(5) : 668-71.
10. Omer A, Finlays NDC, Samson RR, Girwood Rh. Plasma and erythrocyt folate in iron deficiency and folate deficiency. **Blood**. 1970 ; 35 : 821-8.
11. Froom P, Aghai E, Quitt M, Yechiely H, Kahana I. Folate status in beta thalassemia minor. **Isr Med Sci**. 1985 ; 21 : 84-46.
12. Shalev O, Gilon D, Nubani NNH. Masked phenytoin induced megaloblastic anemia in beta thalassemia minor. **Acta Haematol**. 1987 ; 77 : 186-7.