

BETA-TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA PLASMA VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT DÜZEYLERİ

PLASMA VITAMIN B12 AND FOLIC ACID LEVELS IN PATIENTS WITH BETA-THALASSEMIA MAJOR

Yasemin IŞIK BALCI¹, Mehmet AKIN¹, Ayhan ACUN²

¹ Denizli Devlet Hastanesi Pediatrik Hematoloji ve Talasemi Merkezi,

² Denizli Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı

ÖZET

Giriş ve Amaç: Folik asit eksikliği, homozigot beta-talasemi hastalarında bilinen bir durumdur. Etkili olmayan eritropoezis nedeni ile sürekli transfüzyon yapılan beta-talasemi hastaları daha fazla folik aside ihtiyaç duyarlar. Buna karşın, talasemi hastalarında vitamin B12 eksikliği daha nadir görülmektedir. Talasemi majörde görülen mikrositoz, folik asit ve vitamin B12 eksikliğinin hematolojik bulgularını maskeleyebilir. Bu çalışmada beta-talasemi majör hastalarında vitamin B12 ve folik asit seviyelerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Talasemi majör tanısı ile izlediğimiz 92 hastanın vitamin B12 ve folik asit düzeyi ölçüldü. Hiçbir hastaya son 1 yıl içinde vitamin B12 ve/veya folik asit verilmemişti.

Sonuçlar: Talasemi majör hastalarında vitamin B12, folik asit, vitamin B12 ve folik asit eksikliği birlikteliği sırası ile %13, %9.8, %2.2 oranında saptanmıştır.

Sonuç: Ortalama eritrosit hacmi (MCV), talasemi majör hastalarında vitamin B12 ve folik asit eksikliğini göstermede iyi bir parametre olmadığı düşünülmektedir. Talasemi majör hastalarında vitamin B12 ve folik asit seviyelerinin belirli aralıklar ile ölçülmesini önermekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Vitamin B12, Folik asit, Beta-talasemi majör

Yazışma Adresi:

Dr. Yasemin IŞIK BALCI

Denizli Devlet Hastanesi

Çocuk Hematoloji Denizli

e-posta:

dryibalci@gmail.com

ABSTRACT

Objective: Homozygous beta thalassemia patients are known to have folic acid deficiency. Undertransfused patients with beta-thalassemia major may need more folic acid as they continue to have ineffective erythropoiesis. In contrast, vitamin B12 deficiency is rare in patients with beta-thalassemia major. In thalassemic patients, microcytosis may mask the hematological finding of macrocytosis seen in folic acid and Vitamin B12 deficiency. In this study, we investigated the levels of vitamin B12 and folic acid in patients with beta thalassemia major.

Method: Plasma vitamin B12 and folic acid levels were determined in 92 thalassemia major patients. None had received folic acid and/or vitamin B12 supplementation in the last year.

Results: We found that 13%, 9.8%, and 2.2% of thalassemic patients have in vitamin B12, folic acid, and both vitamin B12 and folic acid deficiency, respectively.

Conclusion: Mean corpuscular volume (MCV) is not a good marker of folic acid ve vitamin B12 deficiency in talasemia major patients. We recommend that vitamin B12 and folic acid levels of thalassemia major patients should be measured periodically.

Key words: Vitamin B12, Folic acid, Beta-thalassemia major

GİRİŞ

Beta talasemi, β globin sentezinde azalma ile karakterize, heterojen, kalıtsal bir hemoglobinopatidir. β Talasemi majorde (TM) her iki globin zincirindeki defekt nedeni ile etkin olmayan eritropoezis ve ağır hipokromik mikrositer anemi gelişmektedir. Hastalar, 3-4 hafta ara ile verilen eritrosit transfüzyonu ile yaşamlarını sürdürmektedir. Eritrosit transfüzyonları ile anemi ve klinik bulgular düzeltilmekte ve endojen eritropoezis baskılanmaktadır (1,2).

Folik asit ve vitamin B12 eksikliği, megaloblastik aneminin en önemli nedenlerindedir. Kronik ve ciddi hemoliz, folik asit eksikliği yapan bir diğer nedendir (2). Talasemi majorde hastalarında etkin olmayan eritropoezis, diyet ile yetersiz alım ve emilimin azalması

sonucunda daha fazla folik aside ihtiyaç duyulduğu bilinmektedir (1, 3). Son dönemdeki tedavi protokollerinde düzenli eritrosit transfüzyonunun, TM hastalarında kemik iliği hiperfonksiyonunu engellediği belirtilerek folik asit desteğinin gerekli olmadığı vurgulanmaktadır (2,4). Vitamin B12 eksikliğinin ise talasemi major hastalarında nadiren görüldüğü bildirilmektedir (5). Makrositoz, megaloblastik aneminin laboratuvar bulgularından biridir, fakat talasemi hastalarında gördüğümüz mikrositoz, folik asit, vitamin B12 veya her ikisinin birlikte eksikliğinde beklenen makrositoz bulgusunu maskeleyerek tanı koymayı zorlaştırabilirdiği görülmektedir(4,6).

Bu çalışmada düzenli eritrosit transfüzyonu alan TM hastalarının vitamin B12 ve folik asit seviyelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Olgular ve Yöntem:

Bu retrospektif çalışmada, Denizli Devlet Hastanesi Talasemi Merkezinde izlenen 92 TM hastasının vitamin B12 ve folik asit düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışma ile ilgili verileri kullanmak için hasta veya yakınlarından imzalı onam formu alındı. Hastalar, düzenli olarak 3-4 hafta ara ile eritrosit transfüzyonu almakta idi. Demir şelasyonu için Deferoxamin, Deferipron ve Deferasirox tedavilerinden birini veya Desferoxamin-Deferipron kombine tedavisini kullanılmakta idi. Hiçbir hasta son 1 yıl içinde folik asit ve vitamin B12 desteği almamıştı. Serum folik asit ve vitamin B12 düzeyi en az 8 saatlik açlık sonrası alınan 2 ml venöz kan örneğinde Immulite 2000 (DPC, USA) cihazında kemiluminesans yöntemi ile çalışılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, transfüzyon öncesi ortalama hemoglobin, ferritin düzeyleri kaydedilmiştir. Folik asit ve vitamin B12 düzeyi düşük olan hastalardan ayrıntılı anamnez alınarak, beslenme alışkanlıkları sorgulanmıştır. Ayrıca hastaların periferik kan yaymaları bakılmış ve vitamin B12 eksikliği olanların idrar tetkikleri incelenmiştir. İstatistiksel analiz, SPSS 11.5 version programı ile bağımsız iki grup ortalamalarının karşılaştırılması yöntemi kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular:

Hastaların 50 (%54)'si kız, 42 (%46)'sı erkek olup, yaş ortalaması 13.26 ± 6.8 (3-30) yıl idi. Eritrosit transfüzyonu öncesi ortalama hemoglobin 9.30 ± 0.58 (8.4-10.3) gr/dl, ferritin 2349 ± 1071.8 (631-5184) ng/ml, ortalama MCV (Mean corpuscular volum) 79.5 ± 2.8 (72.5-83.6) fL olarak saptandı. 12 (%13) hastada vitamin B 12, 9 (%9.8) hastada folik asit eksikliği, 2 (%2.2) hastada ise vitamin B 12 ve folik asit eksikliği birlikte bulunmuştur (Tablo 1). Vitamin B12 ve folik asit eksikliği saptadığımız TM hastalarının 5 (%26)'i erkek, 14 (%74)'ü kız olup, yaş ortalaması 15.3 ± 6.5 (3-24) yıl idi. Ortalama transfüzyon öncesi hemoglobin 9 ± 0.28 (8.5-9.5) gr/dl, MCV 79.7 ± 2.9 (73.6-84.2) fL, ferritin 2650 ± 1292 (828-4920) ng/ml olarak bulundu. Nötropeni ve trombositopeni saptanmadı. Vitamin B12, folik asit eksikliği saptadığımız hastaların hepsinin periferik kan yaymalarına bakıldı ve nadiren hipersegmentasyon, makrositoz, ovalositoz görüldü. Vitamin B12 eksikliği olan hastaların idrar tetkiklerinde proteinüri bulunmamıştır. Vitamin B 12 eksikliği olan

hastaların, ferritin düzeyinde yükselme olabilir endişesi ile et ve hayvansal gıdaları yeterince tüketmediği öğrenildi. Bu grupta halsizlik, yorgunluk, unutkanlık, uyku düzeninin bozukluğu ve dikkat dağınıklığı en önemli şikayetler olup vitamin B12 düzeyleri < 193 (193-982) pg/ml idi. Folik asit eksikliği olan hastalarda ise, halsizlik, yorgunluk şikayetleri olup yeterince taze sebze meyve tüketilmediği öğrenilmiştir. Folik asit düzeyleri < 3 (3-17) ng/ml olarak saptandı. Vitamin B 12 ve folik asit eksikliği olan TM hastaları ile vitamin B12 ve folik asit eksikliği olmayan TM hastalarının transfüzyon öncesi ortalama hemoglobin, MCV ve ferritin değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 1: Talasemi Major tanısıyla İzlenen Hastalarda Vitamin B12 ve Folik Asit Eksikliği

Olgular	Sayı(n)	Sıklık (%)
Vit-B12 eksikliği	12	13
Folik asit eksikliği	9	9.8
Vit-B12 ve Folik asit eksikliği	2	2.2

Tartışma:

Vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin en önemli hematolojik bulgusu megaloblastik anemidir. Vitamin B12, DNA sentezinde gerekli olan tetrahidrofolat yapımında rol oynamaktadır. Folik asit ise deoksiüridilatın timidilata dönüşümü için gereklidir. Vitamin B12 ve folik asit eksikliğinde, hızlı büyüyen ve çoğalan hematopoetik hücrelerde DNA sentezinin bozulması ve DNA replikasyonunun gecikmesi ile normalden daha büyük kan hücrelerinin yapıldığı megaloblastik anemi gelişmektedir. Megaloblastik eritroid öncüllerin çekirdek büyüklüğüne oranla stoplazmaları daha geniştir. Çekirdek daha az olgunlaşmışken, stoplazma hemoglobin yapar. Bu durum, etkin olmayan eritropoezis olarak adlandırılmaktadır (1,7,8).

Talasemi major hastalarında etkin olmayan eritropoezis sonucu yeni ve sağlıklı eritrosit yapımı azalır, hemolize bağlı eritrosit yaşam süresi kısalmış ve hipokrom mikrositer anemi gelişir. Eritrosit transfüzyonu ile anemi

önlenmekte ve yeterli hemoglobin düzeyi ile etkin olmayan eritropoezis baskılanmaktadır (1,2). Fakat TM hastalarında, artmış hemoliz, kemik iliğinin hiperaktivitesi ve beslenme bozuklukları hemoglobinopati ile oluşan mikrositer anemi dışında megaloblastik değişikliklerin gelişimi için risk oluşturmaktadır.

Eritrosit transfüzyonu yapılan TM hastalarının etkin olmayan eritropoezis nedeniyle daha fazla folik aside ihtiyaç duyduğu bilinmektedir. Diğer yandan, düzenli eritrosit transfüzyonlarının kemik iliği hiperfonksiyonunu önlediği ve folik asit ihtiyacını azalttığı bildirilmektedir (1,2,4). Çalışmamızda %9.8 oranında folik asit eksikliği bulunmuştur. İran'dan yapılan bir çalışmada TM hastalarında folik asit eksikliği %68 olarak saptanmıştır (4). Çalışmamızda saptadığımız düşük folik asit eksikliği oranı, hastalarımızın düzenli eritrosit transfüzyonu almaları ve sebze meyve ağırlıklı beslenmelerine bağlanmıştır.

Çalışmamızda, vitamin B12 eksikliğini % 13 oranında saptanmıştır. Bu grupta ferritin değerindeki yükselme endişesi ile hayvansal gıdaların yeterince tüketilmediği öğrenilmiştir. Denizli'nin Akdeniz mutfağını benimseyen bir il olmasının bu sonuca etkisi olduğu düşünülmektedir. Özdem ve ark. TM hastalarında kontrol grubuna göre vitamin B12 düzeyini benzer, folik asit düzeyini düşük saptamışlardır (9). Bir başka çalışmada ise, TM ve eritrosit transfüzyonu almayan orak hücre anemisi hastalarında folik asit, tiamin, vitamin B6 ve vitamin B12 düzeylerinin %28-38 oranında düşük olduğu bildirilmiştir (10). Başka bir çalışmada α ve β Talasemi taşıyıcılarında vitamin B12 eksikliği %25, folik asit eksikliği % 45 oranında bulunmuştur (11).

Araştırmalar, Talasemi major hastalarındaki mikrositozun, vitamin B12 ve folik asit eksikliğini maskeleydiğini göstermiştir (4,11,12). Bir çalışmada, folik asit eksikliği saptanan TM hastalarında MCV değerinin düşük olduğu ve MCV'nin TM hastalarında megaloblastik anemi için kötü bir gösterge olduğu belirtilmiştir (4). Bir çalışmada ise, vitamin B12 ve folik asit eksikliği saptanan α ve β Talasemi taşıyıcılarında MCV'nin mikrositer düzeyde kaldığı bildirilmiştir (12). Çalışmamızda vitamin B12 ve folik asit eksikliği olan TM hastalarında MCV 79.7 ± 2.9 (73.6-84.2) fl olup, eksiklik saptamadığımız TM hastalarından istatistiksel olarak farklı değildi ($p > 0.05$). Bu sonuç, vitamin B12 ve folik asit eksikliği olan TM

hastalarında MCV'nin uyarıcı bir parametre olamayacağını düşündürmektedir.

Sonuç olarak, TM hastalarında beslenme alışkanlıkları, kemik iliğinin hiperfonksiyonu gibi nedenler ile megaloblastik değişiklikler gelişebilmektedir. Düzenli ve etkin eritrosit transfüzyonu, folik asit eksikliğini önleyebilecektir. TM hastalarında vitamin B12 ve folik asit eksikliğinde MCV uyarıcı bir bulgu değildir. Talasemi major hastalarında belli aralıklar ile vitamin B12 ve folik asit düzeyleri ölçülmelidir.

Kaynaklar:

1. Lanzkowsky P. Thalassemsias. In: Lanzkowsky P.(ed). Manuel of Pediatric Hematology and Oncology. 4th ed.Elsevier Academic Press. California 2005:181-191.
2. Cunningham MJ, Sankaran VG, Nathan DG, Orkin SH. The Thalassemsias. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT,Fisher DE, Lux SE.(eds) 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia: 2009:1015-1106.
3. Castagna PC, Fedeli F, Fusco AM, Montani L, Radaelli F, Tartara R. Behavior of blood folate in children with thalassemia major under transfusion therapy and in thalassemia trait Acta Vitaminol Enzymol. 1984;6:183-188.
4. Mojtahedzadeh F, Kosaryan M, Mahdavi MR, Akbari J. The effect of folic acid supplementation in beta-thalassemia major: a randomized placebo-controlled clinical trial. Arch Iran Med. 2006;9:266-268.
5. Lubhy AL, Cooperman JM, Lopez R, Giorgio AJ. Vitamin B12 metabolism in thalassemia major. Ann NY Acad Sci. 1969; 165:443-460.
6. Spivak JL. Masked megaloblastic anemia. Arch Intern Med. 1982;142:2111-2114.
7. Babior BM,. The megaloblastic anemias. In: Beutler, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Selligshon U. (eds). Williams Hematology. 6th ed. Newyork Mc Graw-Hill Companies, 2001: 421-445.
8. Rosenblatt DS, Whitehead VM. Cobalamin and folat deficiency: acquired and hereditary disorders in children. Semin Hematol 1999;36:19-34.
9. Ozdem S, Kupesiz A, Yesilipek A. Plasma homocysteine levels in patients with beta-thalassaemia major. Scand J Clin Lab Invest. 2008;68:134-139.
10. Claster S, Wood JC, Noetzli L, Carson SM, Hofstra TC, Khanna R, Coates TD. Nutritional deficiencies in iron overloaded patients with hemoglobinopathies. Am J Hematol 2009;84:344-348.
11. Tavit B, Sipahi T. Masked deficit of vitamin B12 in a Turkish girl with thalassemia. Pediatr Hematol Oncol. 2004;21:363-365.
12. Mazzone A, Vezzoli M, Ottini E. Masked deficit of B 12 and folic acid in thalassemia Am J Hematol, 2001;67: 274.