

FAVİZM

Yrd. Doç. Dr. Hamit KÖKSEL*/Prof. Dr. İlbilge SALDAMLI*

Bu derlemede bakla bitkisinin (*Vicia faba*) tüketimi sonucu ortaya çıkan favizmin semptomları, coğrafi bölgelere, mevsimlere, yaş ve cinsiyete göre dağılımı ve favizmin etyolojisinde glüköz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinin rolü gibi konular özetlenmiştir. Ayrıca favizm araştırmalarında kullanılacak uygun denek hayvanının belirlenmesi konusunda son yıllarda yapılan çalışmalar incelenmiştir.

GİRİŞ

Favizm sözcüğü hassas bireylerde bakla bitkisini (*Vicia faba*) tüketme veya polenlerini solunum yoluyla alma sonucu ortaya çıkan hemolitik bir sendromu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bu bitki Ortadoğu ülkeleri, Afrika, Latin Amerika ve bazı Avrupa ülkelerinde yaygın olarak tüketilmektedir. Dünya bakla üretimi 5 milyon ton dolayındadır. Bilindiği gibi bu ürün insanlar tarafından taze veya kurutulmuş olarak tüketilmekte ayrıca hayvan beslemede de kullanılmaktadır (1).

Bakla tanelerindeki protein oranı % 25-30 arasında değişmektedir. Amino asit bileşimi ise diğer baklagillere benzer özellikte olup; lizin miktarı yüksek, metionin ve sistin miktarı düşüktür. Tanede yağ oranı da düşük olup yaklaşık % 1 civarındadır (2).

* H.Ü. Mühendislik Fak., Gıda Mühendisliği Bölümü, Beytepe

Favizmin belirti ve semptomları güçsüzlük, yorgunluk, beniz solgunluğu, bulantı, ateş, titreme, karın veya sırt ağrısı ve hemoglobüridir. Klinik tetkike alınan hastaların idrarlarında 1-3 gün süreyle yüksek miktarda hemoglobin izlenmektedir. Kırmızı, koyu kahverengi hatta siyah görünen idrarda az miktarda oksihemoglobin ve methemoglobin de bulunmaktadır. Böyle durumlarda kimi zaman böbrek yetmezliği sonucu ölümler de ortaya çıkabilmektedir (3). Şiddetli durumlarda eritrosit sayısı fazlaca düşmekte ve kan transfüzyonu gerekebilmektedir (4).

Bakla tüketimi ile semptomların başlangıcı arasındaki süre bazen birkaç saat içinde gerçekleşebilmektedir ve genelde 24 saatten az bir zamana inebilmektedir (3). Favizm, daha önce bakla tüketip hiçbir semptom ve hastalık belirtisi göstermeyen bireylerde de gözleendiği gibi, diğer bazı bireylerde ilk tüketim sonucunda da hastalık meydana gelebilmektedir (5).

Favizmin Coğrafi Bölgelere, Mevsimlere, Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Favizme genellikle Akdeniz ülkelerinde rastlanır. Bu ülkelerden bazılarında (Mısır, Yunanistan ve İtalya) favizm kayıtları antik çağlara kadar uzanmaktadır. Son zamanlarda en fazla favizm vakasına Sardunya adasında rastlanmış, bir yıllık bir periyotta her 1000 kişiden 5 kişide bu hastalık görülmüştür (4). Akdeniz bölgesi dışında favizme İran gibi diğer Ortadoğu ülkelerinde ve Bulgaristan'da da rastlanılmaktadır. Bu hastalığın Çin'de de görülmesine karşın diğer Avrupa ülkeleri, Amerika ve Kanada'da ise ender olarak rastlanmaktadır. Mortalite oranı bölgelere göre değişmekle birlikte Sardunya'da 10.000 de 2 olarak kaydedilmiştir (4).

Favizm genellikle karakteristik olarak mevsimlere göre dağılım göstermekte ve bu dağılım taze baklanın hasat edilme zamanında yoğunlaşmaktadır (5). İran, Yunanistan ve Mısır'da favizm vakaları bakla hasatıyla uyumlu olarak pik düzeyde artışlar göstermektedir (3, 4).

Ayrıca favizm genellikle pediatrik bir hastalıktır. Ancak değişik kültürlerde çocuğun bakla ile beslenme yaşındaki farklılıklara bağlı olarak, pediatrik yaş sınırları arasında bile, hastalık yaşa göre farklı dağılım göstermektedir. Yunanistan'daki vakaların % 65'inin 2-5 yaş grubunda, % 7.2'sinin 6-15 yaş grubunda, % 5.5'inin ise bebeklerde (infants) görüldüğü; Mısır'da ise hastaların % 50'sinin 1 yaşın altında, % 95'inin 5 yaşın altında olduğu bildirilmektedir (3). Pediatrik bir hastalık

olarak favizm erkek çocuklarda daha fazla görülür. İncelenen değişik serilerde erkek kadın oranının 21:1 ile 2.7:1 arasında değiştiği kaydedilmiştir (3).

Favizmin Etiolojisinde Glüköz-6-Fosfat Dehidrogenaz Eksikliğinin Rolü

Sardunya'da favizmin klinik epidemiyolojisi incelenmiş ve baklanın neden olduğu hemolizinin primaquin'den kaynaklanan hemolitik anemiye benzediği bildirilmiştir. Her iki durumda da, alyuvarlar zararlı madde ile karşılaşmadığı sürece normal yaşamlarını sürdürebilmektedir. Analoji ile favizme hassasiyetin nedeninin de kalıtsal bir enzim eksikliği olabileceği öne sürülmektedir (6).

Primaquin hassasiyeti diğer bir deyişle bazı ilaçlara karşı duyarlılık, belirli bireylere primaquin veya bazı ilaçlar uygulandığında akut hemolizi ile ortaya çıkan bir anomalidir. Alyuvarlarda görülen bu intrinsik anomalitenin indirgenmiş glutation (GSH: eritrositlerde bulunan bir tripeptid) seviyesinin düşük oluşu ve GSH parçalanma hızının yüksek oluşu şeklinde ortaya çıktığı bildirilmektedir (7). İlaçlara duyarlılık gösteren alyuvarlardaki bu glutation instabilitesinin NADPH (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat)'a bağlı bir glüköz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliğinden kaynaklandığı ve bu hücrelerde ilaçlar tarafından oksitlenen glutation'u (GSSG) indirgemek için yeterli NADPH seviyesinin muhafaza edilemediği saptanmıştır (3, 8).

Oksidan ilaçların stresine maruz kalan normal eritrositlerde ise artan GSSG oluşum hızı GSSG'nin GSH'ye indirgenmesi ve bununla birlikte intrinsik regülatör bir mekanizma ile idare edilen G6PD enzim aktivitesinin sitümülasyonu sonucu dengelenmektedir (7).

Şimdiye kadar favizm geçiren bireylerde ilaçlara duyarlı ve G6PD enzimi yetersiz olan bireylere benzer şekilde G6PD enzimi yetersiz ve eritrositlerdeki GSH seviyesinin düşük olduğu belirlenmiştir. Yüz milyondan fazla kişiyi etkileyen G6PD enziminin eksikliği klinik bakımdan önem taşıyan en yaygın kalıtsal enzimatik eksikliklerden birisidir. G6PD eksikliği bakımından değişiklik gösteren bireyler 5 ayrı grup altında toplanabilmektedir (9).

Grup 1 : Kronik non-sferositik hemolitik anemi ile birlikte şiddetli enzim eksikliği.

Grup 2 : Şiddetli enzim eksikliği (Normalin % 10'u).

Grup 3 : Orta derecede enzim eksikliği (Normalin% 10-60'ı).

Grup 4 : Enzim yetmezliği bakımından normale yakın veya normal (Normalin % 60-100'ü).

Grup 5 : Artmış enzim aktivitesi (Normalin iki katından fazla).

İtalya, Mısır, İsrail, Türkiye, Yunanistan gibi Akdeniz ülkelerinde diğer gruplara rastlansada grup 1 en yaygın sınıf gibi görülmektedir. Bu grup favizme hassas olan tek sınıftır ve hücrelerin sterositik yapısını koruması, ancak osmotik frajilitenin artışı ve hemoglobin eksikliği ile karakterize edilmektedir (4).

G6PD Enzimi Eksikliğinin Genetik Özellikleri

G6PD enzimi eksikliği X-kromozomu üzerindeki bir gen tarafından taşınmaktadır. Bu nedenle X şeklinde gösterilen mutant gen XY genotipindeki erkekte normal X alleli ile karşılaşmaz ve enzim eksikliği tümüyle ortaya çıkar. Diğer yandan kadınlarda enzim eksikliğinin tamamen ortaya çıkması pek yaygın değildir. Çünkü XX şeklindeki mutant homozigot genotipin oluşması ihtimali istatistiksel olarak oldukça düşüktür. Heterozigot XX genotipindeki kadınlarda ise G6PD enzim aktivitesi sıfır ile normal arasında çeşitli seviyelerde bulunabilmektedir. Bu nedenle heterozigot kadınlarda favizme bağlı hemolize hassasiyet kanda normal ve G6PD bakımından yetersiz eritrositlerin oranına bağlıdır (7).

Favizmin Etkenleri

Bakla ekstraktlarının glükoz mevcudiyetinde in vitro olarak inkübe edildiğinde GSH'ı, G6PD enzim yetmezliği olan eritrositlerde oksitleyebildiği halde normal eritrositlerde oksitleyemediği gözlenmiştir. Bu ekstraktlardan saflaştırılan bazı fraksiyonların suda sınırlı derecede çözündüğü, nötr çözeltilerde GSH- oksitlenme aktivitesinde hızla düşme gösterdiği ve spektral özelliklerinin de değişime uğradığı bildirilmektedir. Aktif fraksiyonların özelliklerinin baklada bulunan, visin (vicine) ve konvisin (convicine) olarak adlandırılan bazı β -glükozidlerin, aglikon formundaki pirimidin türevlerinin özelliklerine benzer olduğu ileri sürülmektedir (10).

Visin'in formülü 2,6-diamino-4,5-dihidroksi pirimidin-5 (β -D-glükopiranozid); konvisinin formülü ise 2,4,5-trihidroksi-6-amino pirimidin-5 (β -D glükopiranozid)dir. Bunların aglikon formu olan divisin ve izouramil glükozidlerden, ya asit hidrolizi yoluyla veya β -glükozidaz ile enzimatik parçalanma yoluyla elde edilebilir. Divisin ve izouramil çok

aktif indirgen maddelerdir. Oksijenli ortamda özellikle de alkali pH da yada iz miktarda Cu^{++} veya diğer ağır metallerin bulunduğu ortamda stabiliteleri çok düşüktür. Aksine bu aglikonların glikozid formları indirgen özellikte olup çözelti halinde iken de ısıya dayanıklıdır (4).

İnsan alyuvarları, izouramil veya divisin içeren fosfat tamponlu ve pH'sı 7.4 olan izotonik tuzlu su çözeltisiyle inkube edildiğinde GSH seviyesinde hızlı düşme görülmektedir. Ortama glükoz ilavesi bu aglikonların normal eritrositler üzerindeki zararlı etkilerini önlediği halde G6PD enzim yetersizliği gösteren hücrelerde hiçbir koruyucu etkisi bulunmamaktadır (7).

L- dihidroksifenilalanin (DOPA) de baklada önemli miktarlarda (yaklaşık % 0.25) bulunan kuvvetli bir indirgen madde olup (10) Parkinson hastalığının tedavisinde yaygın olarak ve oldukça büyük dozlarda kullanılmaktadır. Bu nedenle favizmin yaygın olduğu bölgelerde G6PD enzim yetersizliği olan bazı Parkinson hastalarında DOPA ile tedavi sırasında hemolitik krizler ortaya çıkabileceği düşünülebilir isede literatürde bu yönde hiçbir bilgiye rastlanmamıştır.

Favizm Araştırmaları ve Uygun Denek Hayvanlarının Seçimi

Favizmin hayvan denemeleri ile araştırılması konusu önceleri bu konuda araştırma yapılabilecek uygun bir deney hayvanının saptanamamış olması nedeniyle uzun bir süre ertelenmiştir. Bu konuda yapılan bir çalışmada baklaca zengin bir diyet uygulanan fare yavrularında gelişme oranı, eritrositlerde hemoliz ve karaciğer GSH seviyelerinin bu diyetten etkilenmediği bildirilmektedir (11). Daha sonra çeşitli araştırmacılar tarafından visin ve konvisinin yumurta ve yumurta sarısı ağırlığında, daha az seviyede olmak üzere de yumurta üretim oranında düşmeye neden olduğu gösterilmiştir (12, 13, 14). Yumurtlamakta olan tavuklar visin bakımından zengin bir diyetle beslendiğinde deneklerin yumurtalıklarında daha az sayıda yumurta geliştiği, yumurta sarısının şeklinin değişip, membranının ince ve kolay zedelenir hale geldiği ve üzerinde kan beneklerinin oluşumunun arttığı gözlenmiştir (14). Bu sonuçlar visinin yumurtlamakta olan tavukların metabolizma faaliyetlerinde önemli değişikliğe neden olduğunu göstermektedir. Görüldüğü gibi yumurtlayan tavuklarda visin tüketimi ile ortaya çıkan bu değişiklikler G6PD eksikliği olan insanlarda bakla tüketimi sonucu görülen hemolitik belirtilere benzemektedir. Bu konudaki tüm araştırma bulguları visin ve büyük olasılıkla konvisinin ve bunların aglikonu olan divisin ve izouramilin insanlarda favizme neden olduğu sonucunu

desteklemektedir (5, 12, 13, 15). Bu nedenle yumurtlayan tavuklar deney hayvanı olarak bakladaki hemolitik etkenleri incelemek amacıyla kullanılabilir ve bu amaca uygun olduğu belirlenen ilk deney hayvanı da tavuktur.

Yumurtlamakta olan tavukların visinin etkisine bu kadar hassas olmasına karşın diğer hayvanların fazlaca etkilenmemesinin nedeni muhtemelen bu hayvanlarda yer alan metabolik faaliyetlerdeki farklılıklara bağlanabilir. Tavukta yumurta üretimi büyük miktarlarda lipid ve protein sentezini gerektirmektedir. Buna karşın büyümekte olan civcivlerde yağ sentez oranı çok daha düşüktür. Visin eritrositlerde hemolizi yanında yapısı büyük ölçüde lipidlerden oluşan yumurta sarısını küçültmektedir. Bu da visinin yağ metabolizması veya lipid transport mekanizmasını olumsuz yönde etkilediği fikrini desteklemektedir (4). Flohe ve çalışma arkadaşları (16), hemolizi nedeninin serbest radikal oluşumu olduğunu öne sürmüşlerdir. Favizm etkenleri muhtemelen NADPH düzeyini muhafaza için gerekli olan serbest radikal giderme (free radical scavenging) sistemi üzerinde baskı oluşturmaktadır. Böylece de plazma GSH (indirgenmiş formda) seviyesini muhafaza ve yağ sentezi için gerekli olan NADPH sınırlayıcı faktör haline gelmektedir. Tüm bunlar serbest radikallere karşı korunmayı azaltmaktadır.

Sonuç olarak eritrosit veya yumurta sarısı hücrelerinin hücre duvarlarındaki membranların fragilitesi artmakta, yağ sentezi azalmakta veya bu iki olay birlikte meydana gelebilmektedir. Yumurta sarısının küçülmesi yanında plazma lipidlerindeki artışın visin veya onun hidroliz ürünlerinin yağ transportunda görev alan membranları modifiye ederek transport işlemini bozması olarak gösterilebilir (4, 15).

SUMMARY

FAVISM

Köksel, H., Saldamlı, İ.

In this review the symptoms of favism caused by the consumption of faba bean (*Vicia faba*) is described. The topics such as geographic, seasonal, age and sex distribution of favism and the relationship between favism and glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency are summarized. Recent research on identification of a suitable model animal for favism studies is also reviewed.

KAYNAKLAR

1. Martin, J. H. Leonard, H.W., Stamp, D.L.: Principles of Field Crop Production, Macmillan Publ. Co., Inc. N.Y. 728, 1976.
2. Anon. Faba Bean Production and Use in Manitoba. Ministry of Agriculture, Province of Manitoba, Canada, 1980.
3. Belsey, M.A. The Epidemiology of Favism. Bull. Wld. Hlth. Org. 48: 1-13, 1973.
4. Marquardt, R.R.: Favism. Ch. 36 in Faba Bean Improvement p. 343-353 Eds. G. Hawtin and C. Webb. ICARDA, 1982.
5. Kattamis, C.A., Kyriazakou M. and Chaidas, S.: Favism, Clinical and Biochemical Data. J. Med. Gent. 6: 34-41, 1969.
6. Crosby, W.H.: Favism in Sardinia. Blood 11: 91-92, 1956.
7. Beutler, E.: Hemolytic Anemia in Disorders of Red Cell Metabolism. Plenum Medical Book Co., N.Y, 1978.
8. Carson, P.E., Flanagan, C.L., Ickes, C.E., and Alving, A.S., Science 124: 484, 1956.
9. Yoshida, A., Beutler, E. and, Motulsky, A.G.: Human Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Variants. Bull. Wld. Hlth. Org. 45: 243, 1971.
10. Mager, J., Chevion, M. and,, Glaser, G.: Favism. Ch. 7 in Toxic Constituents of Plant Foodstuffs. Ed. I. E. Liener. Academic Press, N.Y., 1980.
11. Collier, H.B., Aharne, F.X., Kennelly, J.J.: Effects of Fababean Diet on Growth, Liver Weight, and Nonprotein Thiol Levels of Erythrocytes and Liver in Weanling Rats. Can. J. Anim. Sci. 58: 531-532, 1978.
12. Olaboro, G., Campbell, L. and Marquardt, R.R.: Influence of Fababean Fractions on Egg Weight Among Laying Hens Fed Test Diets for a Short Time Period. Can. J. Anim. Sci. 61: 751- 755, 1981.
13. Olaboro, G. Marquardt, R.R.: Purification, Identification and Quantification of an Egg-weight-depressing Factor (vicine) in Fababeans (*Vicia faba* L). J. Sci. Food Agric. 32: 1163-1171, 1981.
14. Muduuli, D.S., Marquardt, R.R. and Guenter, W. Effect of Dietary Vicine on the Productive Performance of Laying Chickens. Can. J. Anim. Sci. 61: 757-764, 1981.
15. Muduuli, D.S., Marquardt, R.R. and Guenter, W.: Effect of Dietary Vicine and Vitamin E Supplementation on the Productive Performance of Growing and Laying Chickens. Br. J. Nutr. 47: 53-60, 1982.
16. Flohe, L. Neibch, G., Reiber, H.: The Effect of Divicine on Human Erythrocytes, Z. Kiln. Biochem. 9: 431-437, 1971.