

B12 Vitamini: Anemiden Vasküler Sorunlara...

Rıdvan ALİ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

B12 VİTAMİNİ

Molekül Yapısı, Besinsel Kaynakları

B12 vitamini (Kobalamin); temel fonksiyonu folik asid ile birlikte hücre bölünmesi veya çoğalması için gerekli DNA sentezini desteklemesi olan, molekül ağırlığı 1400 dalton dolayında karmaşık yapıya sahip bir vitamindir. Molekül yapısı, "kor-rin" ismi verilen porfirine benzer çekirdek kısmı ve buna bağlı "nukleotid grubu" olmak üzere başlıca iki kısımdan oluşur (1-3).

Başlıca 4 kobalamin türevi ayırt edilir ve bunlar kobalamine bağlı olan ek grubun adıyla belirlenirler: Siyanokobalamin, hidroksikobalamin, deoksiadenozilkobalamin ve metilkobalamin. Siyanokobalamin ve hidroksikobalamin stabil bileşiklerdir. Deoksiadenozilkobalamin ve metilkobalamin ise B12 vitamininin dokulardaki aktif şekilleridirler. Hidroksikobalaminin vücutta transkobalamin ile yaptığı komplekse karşı antikor oluşması nedeniyle ilaç olarak pek kullanılmaz ve ilaç olarak da daha çok siyanokobalamin kullanılır (1,2).

Gıda içinde alınan B12 vitamininin esas kaynağı hayvansal besinlerdir. En fazla karaciğer ve böbrekte bulunur (40-50mg/100 g). Ancak et, süt, peynir ve yoğurt gibi hayvansal yiyeceklerde de daha az oranda olmak üzere bulunur. Geviş getiren hayvanların geviş getirmesiyle ilgili olan lumen bölümündeki mikroorganizmalar tarafından yapılır ve barsaktan absorbe edilir. B12 vitamini diğer vitaminlerin aksine bitkiler içinde sentez edilemez. Nötr ve asid ortamda ısıya dayanıklıdır ve besinin

ısıtılmasından pek etkilenmez. Anne sütü B12 vitaminini plazmadaki konsantrasyondan daha yüksek bir konsantrasyonda içerir ve bebekler için yeterlidir (1-4).

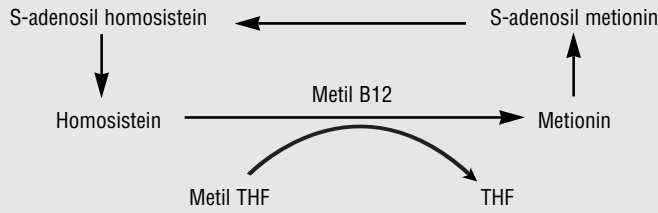
Fizyolojik Önemi

B 12 vitamininin en önemli temel fonksiyonu, folik asid ile birlikte hücre bölünmesi veya çoğalması için gerekli olan DNA sentezini desteklemesidir. DNA sentezi için gerekli olan folik asid utilizasyonunu sağlar. İnsan organizmasında sürekli çoğalma ve yenilenme özelliği olan hücreler; hematopoetik hücreler, gastrointestinal epitel hücreleri, testis germinal hücreleri, serviko-vaginal hücreler ve epidermis hücreleridir. Bu nedenle B12 vitamini eksikliğinde başlıca hematopoietik hücreler olmak üzere bahsedilen diğer hücrelerde bariz DNA sentez bozukluğu özellikleri ortaya çıkar. B12 vitamininin bir başka görevi santral ve periferik sinirlerin yapısında rol almasıdır (1,3,4).

İnsan organizmasında B12 vitaminine bağımlı iki enzimatik reaksiyon gösterilmiştir:

1. Homosistein'in metiyonin'e metilizasyonu (metiyonin sentaz reaksiyonu)
2. Metilmalonat'ın süksinata'a izomerizasyonu (süksinilkoenzim A oluşumu)

Metiyonin sentaz reaksiyonunda B12 vitamini kofaktör rolü oynar. Bu reaksiyonun önemi; 5 metiltetrahidrofolat'tan (5MTHF) tetrahiidrofolat oluşumudur ki, bu da folatın organizmada aktif şeklidir. Metiyonin sentaz reaksiyonu DNA yapımı için gerekli olan timidilatın sentezi, purin ve pirimidin

Tablo 1. Metionin Sentaz Reaksiyonu

Enzim: Folat homosistein metiltransferaz

Hoffbrand AV, Pettit JE. Essential Haematology. 1993.

Tablo 2. Süksinilkoenzim A Oluşumu

Enzim: Metilmalonilkoenzim A mutaz

Hoffbrand AV, Pettit JE. Essential Haematology. 1993.

bazlarının sentezi ve serinden glisin oluşumu reaksiyonlarına kenetlenmiş bir şekilde sürdürülür (1-7).

Süksinilkoenzim A oluşumu, tamamen B12 vitaminine bağımlıdır ve lipidi karbonhidrat metabolizmasına bağlar. B12 vitamini eksikliğinde propionat normal olarak metabolize edilemez ve miyelin kılıfı anormal bir yağ kompozisyonuna sahip olur.

Emilim, Taşınma, Depo Edilme, Günlük Gereksinim

B12 vitamini ince barsağın ileum kısmından emilir. B12 vitaminin emilebilmesi midenin parietal hücrelerinden salgılanan intrinsek faktöre (İF) bağımlı olarak gerçekleşir. Kapiller alana geçen B12 vitamini esas olarak karaciğerde yapılan transkobalamin II'ye bağlanmış olarak taşınır. B12 vitamininin büyük bir kısmı (%90) karaciğerde depo edilir. Depo miktarı yaklaşık 2-3 mg kadardır ve bu miktar organizmayı 2-4 yıl süreyle kompanse edebilmektedir. Günlük besinlerle alınan B12 vita-

minine yaklaşık eşit oranda vitamin vücuttan atılır. Atılım karaciğer ve böbrekten olur. Safra içinde barsağa atılan vitaminin enterohepatik siklusu nedeniyle büyük bir kısmı geri alınır. Erişkin bir kişinin günlük B12 vitamin ihtiyacı 1 mg kadardır ve orta derecede hayvansal gıda ihtiva eden günlük diyet ihtiyacı karşılamaya yeterlidir (1,3,4,8).

B12 Vitamin Eksikliği

Hayvansal gıda tüketimi olan, mide, ince barsak hastalığı olmayan bir şahısta B12 vitamini eksikliği olması pek mümkün değildir. B12 vitamin eksikliği ve buna bağlı olarak klinik tablonun oluşabilmesi hayvansal gıda tüketimi olmayan, İF eksikliği veya yetersizliği olan, gastrektomi yapılmış veya mide mukozası harabiyeti olmuş, ince barsak patolojisi olan şahıslarda ortaya çıkar. B12 vitamini depo miktarının yıllarca organizmaya yetebilmesi nedeniyle klinik tablo en az 2 yıl sonrasında oluşur. Ancak anesteziye nikrik oksit (azot protoksit) kullanımını takiben kısa sürede B12 vitamin eksikliği oluşabilmektedir (3,9,10).

B12 vitamini eksikliği sonucunda megaloblastik anemi oluşur.

MEGALOBLASTİK ANEMİ

Çeşitli nedenlere bağlı olarak B12 veya folik asid eksikliği sonucunda anemi, ineffektif eritropo- ez, nadiren hemorajik diyatez ve/veya santral sinir sistemi semptom ve bulgularıyla ortaya çıkan, tromboembolik komplikasyonlara risk teşkil eden bir klinikopatolojik tablodur (11,12). Megaloblastik aneminin etiyolojik sınıflandırması tablo 4 ve 5'de gösterilmiştir.

Tablo 3. B12 Vitamininin Özellikleri

Normal Günlük Diyet	7-30 mg
Başlıca Yiyecekler	Hayvansal Gıdalar
Pişirme	Çok Az Etki
Erişkinde Minimal İhtiyaç	1-2 mg
Depo Miktarı	2-3 mg(2-4yıl yeterli)
Absorbsiyon Yeri	İleum
Absorbsiyon Mekanizması:	İntrinsek Faktöre Bağımlı
Limit	2-3 mg günlük
Enterohepatik Sirkülasyon	5-10 mg/gün
Transport	TC I, TC II
İntrasellüler Fizyolojik Form	Metil ve Deoksiadenosilcobalamin

Tablo 4. B12 Eksikliğine Bağlı Megaloblastik Aneminin Etiyolojik Sınıflaması (4-13,15,16)

B12 VİTAMİN EKSİKLİĞİNE BAĞLI MEGALOBLASTİK ANEMİ
A.YETERSİZ ALIM
B.EMİLİM BOZUKLUĞU
I.IF YETERSİZLİĞİ
1.Pernisiyöz Anemi
2.Anormal IF Molekülü
3.Gastrektomi
4.Yakıcı Maddelere. Bağlı Mide Mukoza Atrofisi
5. Atrofik Gastrit
II.IF DIŞI NEDENLER
a. İnce Barsak Patolojileri
1.İnce Barsak Rezeksiyonları
2.İleitis
3.İnfiltrasyon
4.Çölyak Hastalığı
5.Tropikal Spru
6.Bakteri Aşırı Üreme Sendromu
7.Difilobotrium Latum İnfestasyonu
b.Pankreas Yetersizliği
c. Gastrik helicobakter pilori (Helicobacter pylori)
d.Akut Megaloblastik Anemi :Nitrik asid (azot protoksit) inhalasyonu

Klinik Bulgular

B12 vitamini eksikliğine bağlı oluşan megaloblastik anemilerde, aneminin ve diğer semptomların gelişmesi yavaş süreçte olduğu için aneminin semptom ve bulguları erken dönemde ortaya çıkmazlar. Oluşan semptomlar aneminin genel semptomatolojisi, altta yatan nedenin semptomları ve nörolojik semptomatoloji ile birliktedir. Hastaların rengi, aneminin yaptığı cild ve mukozalardaki solukluk ile hafif düzeydeki ikterin birleşmesi sonucunda limon sarısı rengindedir. Lökosit ve trombosit değerlerindeki düşüklük nadiren klinik semptomatoloji oluşturur (4-13). Vasküler tromboembolik komplikasyonla veya cild hiperpigmentasyonu nedeniyle şahıs sağlık kuruluşuna gelmiş olabilir (11,12,14).

B12 vitamini eksikliğine bağlı oluşan megaloblastik anemilerde ortaya çıkan nörolojik semptom ve bulgular "arka ve yan kordon dejenerasyon veya subakut kombine dejenerasyon" nedeniyle oluşurlar. B12 vitamini içeren koenzimler homosistein'den metionin sentezi için gereklidirler. Buna bağlı olarak SSS'de ve periferik sinirlerde sinir liflerinin miyelin kılıfının sentezi için B12 vitamini gereklidir. B12 vitamininin eksikliğinde esas olarak omuriliği ve serebral korteksi tutan ve demiyelizasyon ve artmış nöron yıkımının eşlik ettiği bir nörolojik bozukluk olan subakut kombine dejene-

Tablo 5. Folik Asid Eksikliğine Bağlı Megaloblastik Aneminin Etiyolojik Sınıflaması (4-13)

FOLİK ASİD EKSİKLİĞİNE BAĞLI MEGALOBLASTİK ANEMİ
A.YETERSİZ ALIM
1.Sebzelerin Az Alınması
2.Alkolizm
3.Çocuklar
4.Yaşlılar
5.Total Parenteral Nutrisyon
B.ABSORBSİYON BOZUKLUĞU
1.İntestinal Kır Loop
2.Tropikal Spru
3.Çölyak Spru
4.Konjenital Malabsorbsiyon
C.İHTİYACIN ARTMASI
1.Gebelik
2.Büyüme Çağı
3.Hipertiroidizm
4.Kronik Hemolitik Hastalık
5.Hemodiyaliz
6.Massif Transfüzyon
D.İLAÇLAR
1.Purin Sentezinin İhbiyasyonu
-Metotreksat
-6 Merkaptopurin
-6 Thioguanin
-Azatioprin
2.Pirimidin Sentezi Blokajı
-Metotreksat
-6 azouridine
3.Timidilat Sentezi Blokajı
-Metotreksat
-5 Fluorourasil
-Hidroksiurea
-Sitozin-Arabinosid
4.Folik Asid Antagonistleri Kullanımı
-Metotreksat
-Pirimethamine
-Etanol

rasyon gelişir. Megaloblastik anemili şahıslarda sadece nörolojik bozukluk olmayıp aynı zamanda psikişik bozukluklar da söz konusudur. Santral sinir sistemi (SSS) bulguları, genellikle anemi kliniğinden bağımsızdır ve aneminin şiddeti ile sinir sistemi bulguları arasında bir korelasyon yoktur. SSS bulguları bazı olgularda olmamasına rağmen bazılarında ise ilk bulgu olarak da görülebilir. Semptom ve bulgular alt taraflarda üst taraflardan daha çoktur ve bütün bozukluklar simetriktr. Sinir sistemi ve psikişik bulgular şunlardır (4-13):

Subakut Kombine Dejenerasyon Bulguları:

- Subjektif duyu bozukluğu
- Parmaklarda karıncalanma
- Koordinasyon gerektiren hareketlerde bozukluk
- Yürümede zorluk
- Kas gücünde azalma
- Tabese benzer ataksi

- Ataksi ile beraber bozuk adale koordinasyonu
- Diz refleksinin bulunmaması
- Diyapozon deneyi ile meydana çıkan derin duyu bozukluğu
- Romberg delili pozitifliği
- Optikus atrofisi
- Dengeyi sağlamada zorluk.

Psişik Bulgular:

- Personalitede variabilite
- Hafızada azalma
- Mental ağırlık
- Halüsinasyonlar
- Psikoz halleri
- İrritabilite
- Hafif depresyon

Azot protoksit inhalasyonuna maruz kalan kişilerde seyrek de olsa akut olarak periferik kanda sitopeniler ve sinir sistemi bulgularının eşlik ettiği bir klinik tablo gelişebilir. Anestezik maddeye maruz kalmayı takiben birkaç gün içerisinde lökopeni ve trombositopeni gelişir. Eritrosit değişikliği, Hb, Hct değişiklikleri bariz değildir. Ancak kemik iliği hücrelerinde megaloblastik anemi bulguları belirgindir (11,12,17,18).

B12 Vitamin Eksikliğinde Vasküler Komplikasyonlar

B12 vitamini eksikliğinin; anemi, nöro-psişik bozukluk ve homosisteinemi oluşturduğu bilinmektedir. Ancak homosisteinemi geçmişte problem bir sonuç olarak görülmezken son yıllarda vasküler patolojiler yönünden bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Homosistein metabolizma bozukluğu olan otosomal resessiv geçişli homosisteinüride erken aterosklerosis karakteristik bulgudur. Hiperhomosisteinemi'nin in vivo ve in vitro vasküler endotel hücresinde hasar oluşturarak tromboembolik komplikasyonlara yol açtığı gösterilebilmektedir. Endotel hücresi hasarıyla birlikte trombosit fonksiyonlarının etkilenmesi de söz konusu olabilmekte ve bu da protrombotik durum oluşturmaktadır. Homosistein keza von Willebrand faktörü sekresyonu değişkenliklerine, faktör V ve doku faktörü yapım artışına da neden olabilmektedir. Yaşlı şahıslarda hiperhomosisteineminin karotis arter stenoza ile ilişkili olabildiği de gösterilmiştir. Bu nedenle hiperhomosisteinemili şahıslar miyokard, serebral, pulmoner ve diğer arteriyel emboliler yönünden risk altındadırlar (11,12,19-29). B12 vitamini eksikliğinde homosisteinin hiperkoagülabilite oluşturmaya sebebiyle infertilite ve mükerrer düşüklere yol açabildiği, derin ven trombozlarına risk teşkil edebildiği de gösterilebilmektedir (30).

Laboratuvar Bulguları

Makrositik anemi vardır. Lökositler normal, azalmış veya artmış değerlerde olabilir. Trombositler, normal veya azalmış değerlerde olabilir. Retikülosit değeri normal sınırlar içindedir. Periferik kan yaymasının mikroskopik incelemesinde megaloblastik hematopoieze özgü bulgular mevcuttur. Eritrositlerde; makrositoz, makroovalositoz, poikilositoz, hiperkromi, bazofilik punktuasyon saptanır. Nötrofillerde; hipersegmentasyon ve lökosit formülünde sağa kayma belirlenir. Trombositlerde trombo-poikilositoz ve trombosit sıklık ve kümeleşmesinde azalma tesbit edilebilir. Kemik iliği hücrelerinde ise megaloblastik anemiye karakteristik bulgular saptanır. Kemik iliği hipersellüler olup, eritroid seride megaloblastik aktivasyon veya hiperplazi ile granülositer ve megakaryositer seride makrositik özellik (megaloblastosis) mevcuttur. Megaloblastların özellikleri: 1-Sitoplazma ile çekirdek arasında disosiyasyon vardır. 2-Kromatin yapısı dantelavari-dir. 3-Hücreler daha büyük ve ovaldır. 4-Mitotik biçim daha çoktur. Granülositer Seri Özellikleri: 1-Hücreler büyüktür 2-Dev çomak ve metamiyelositler görülür 3-Granülasyon az ve sitoplazma hafif bazofiliktir 4-Promiyelositlerin granülasyonu daha kabadır 5-Miyelositlerin çekirdeği değişik şekillerde olabilir. Megakaryositlerin Özellikleri: Normalden daha iri, çekirdekleri değişik şekillerde ve lopları normalden daha çok, daha bazofilik ve granülasyonu az hücreler şeklindedirler (4-13).

Kan biyokimyasında total bilirübin miktarında artış, indirekt bilirübinemi, LDH yüksekliği saptanır. İdrar tetkikinde ürobilinojen artışı mevcuttur. Serum B12 vitamin düzeyi azalmıştır, serum metilmalonik asit ve homosistein düzeyleri artmıştır (11,12,19-26).

Ayırıcı Tanı

Klinik, periferik kan ve kemik iliği bulguları ve B12 vitamin düzeyi tetkiki ile megaloblastik anemi tanısını koymak genellikle kolaydır. Dimorfik anemi (mikst anemi, maskelenmiş anemi), inkomplet megaloblastik anemi miyelodisplastik sendrom, eritrolösemi (Di Guglielmo sendromu) ve folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemiler ayırıcı tanıda göz önüne alınmalıdır (4-13).

Tedavi

B12 vitamini eksikliği sonucunda ortaya çıkan