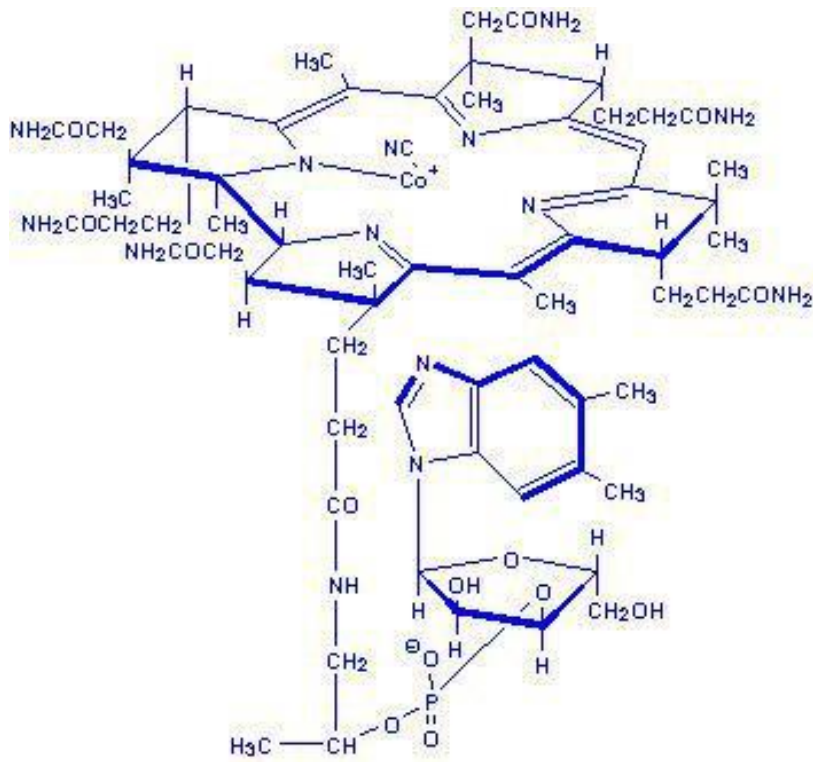


KOBALAMİN (B12 VİTAMİNİ)

Vitamin B12, ilk olarak 1948 yılında izole edildi ve pernisiyöz anemiye durduran vitamin olarak tanımlandı. B12 vitamini kobalt içerdiği için parlak kırmızı kristal yapısındadır. B12 vitamini, DNA sentezi, eritrosit üretimi ve miyelin kılıf sentezi gibi birçok olayda folik asitle birlikte çalışmaktadır. Miyelin kılıfı sinir hücrelerinin dışını sarar ve sinir hücreleri boyunca sinyal iletimini hızlandırır. Besinlerdeki B12 vitamininin emilebilmesi için mideden 'intrinsek faktör' salgılanır. Bu da ince barsaktan B12 emilimini artırır.



BESİN KAYNAKLARI

B 12 vitamini sadece hayvansal gıdalarda bulunur. En zengin kaynaklar; karaciğer ve dalaktır. Ayrıca, yumurta, balık, peynir ve et de B12 açısından zengindir. Vejeteryanların diyetine, B12 vitamini eklemesi önerilir.

Besinlerin B12 Vitamini İçeriği (mikrogram/100g)

Karaciğer	104	Yumurta	2
Böbrek	63	Peynir	1.8
Alabalık	5	Süzme yoğurt	1
Somon balığı	4	Levrek	1

EKSİKLİK SEMPTOM ve BULGULARI

Suda çözünen diğer vitaminlerin aksine B 12 vitamini karaciğer, böbrek ve diğer dokularda depolanabilmektedir. Bu yüzden, B12'den fakir diyetle beslenenlerde veya intrensek faktör sentez eksikliği olanlarda, 5-6 yıla kadar B12 semptom ve bulguları gelişmeyebilir. B12 eksikliğinin klasik bulgusu pernisiyöz anemidir, ancak B12 eksikliğinde ilk olarak beyin ve sinir dokusu etkilenebilir.

B12 eksikliğinde sinir hücrelerinin fonksiyonları bozular. Bu da, hissizlik, ağrı ve karıncalanma hissi veya yanmaya neden olur. Ayrıca, zihinsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir. Bu durum, yaşlı hastalarda Alzheimer ile karışabilir. B12 eksikliği yaşlılarda oldukça yaygındır ve bu yaş grubunda depresyonun temel nedenlerinden biridir.

B12 eksikliğinde anemi ve nörolojik bulgulara ek olarak, dil kırmızı renklidir ve papillalarında silinme vardır. İshal de görülür. Bunun nedeni, ağız tabanı ve gastrointestinal trakt gibi hızlı bölünen bölgelerdeki hücrelerin B12 eksikliğinde bölünememesidir. Folik asit desteği vermek bu semptomları gizleyebilir.

B12 eksikliğini saptamak için en iyi yol; serumda kobalamin miktarını ölçmek veya idrarda veya serumda metilmalonik aside bakmaktır. Ek olarak serum homosistein ölçümü de B12 ve folik asit seviyesi hakkında bilgi vermektedir. Diğer bir test olan 'şiling' testi, intrensek faktör salınımında bozukluk olup olmadığını anlamak için kullanılmaktadır. Bu testte, ağızdan radyoaktif B 12 vitamini alınmakta ve idrarla atılıma bakılmaktadır. Düşük yada normal idrarla atılım, intrensek faktör eksikliğine bağlı olarak, B12'nin emiliminin bozulduğunu göstermektedir.

Yaşlandıkça B12 seviyesi azalmaktadır. 65 yaş üstünde B12 eksikliği oranı % 3-42 arasında saptanmıştır. Yaşlılarda B12 eksikliğine erkenden tanı konmalıdır. Çünkü kolayca tedavi edilebilir ve eğer tedavi edilmesse nörolojik ve zihinsel bozukluklara neden olabilmektedir.

Yeni yapılan bir çalışmada; ayakta tedavi gören ardışık 100 yaşlı hasta incelenmiştir. Bunların hiçbirinde B12 eksikliğinin semptom ve bulguları yoktu. Bunlardan 11'inde kobalamin düzeyi < 148 pmol/L, 30 hastada 148-295 arasında, diğerlerinde >296 saptanmıştır.

Başlangıçtaki kobalamin ölçümünden sonra, hastalar 3 ay takip ediliyor. Kobalamin seviyesi < 148 pmol/L olanlar tedavi ediliyor ve kobalamin seviyesinde düşüş saptanmıyor. Daha yüksek kobalamin seviyesi olanlarda ise 3 ay sonunda ortalama 18 pmol/L civarında B12 azalması saptanıyor. Kobalamin seviyesi düşük olanlardaki azalma daha fazla saptanıyor. Bu sonuçlara göre yaşlılarda tekrarlayan B12 ölçmek yüksek fiyat etkinlik oranına sahip.

- Serumda B12 (kobalamin) ölçümü
- İdrarda veya kanda metilmalonik asit ölçümü
- Homosistein ölçümü

Bu üç test içinde idrarda metilmalonik asit ölçümü muhtemelen en iyisi olmaktadır. Çünkü bu test; sensitif, non-invaziv ve hastaların uyumu kolaydır. B12 eksikliğini düzeltmek mental fonksiyonları ve hastaların yaşam kalitesini yükseltmektedir.

ÖNERİLEN GÜNLÜK DOZ

Grup	mikrogram
------	-----------

< 6 ay	0.3
6-12 ay	0.5
1-3 yaş	0.7
4-6 yaş	1
7-10 yaş	1.4
> 11 yaş	2
Hamileler	2.2
Emzirenler	2.1

FAYDALI ETKİLERİ

B12 vitamini folik asit gibi metil grubu vericisidir. Homosistein metabolizmasında, enerji metabolizmasında, immün fonksiyonlarda ve sinir sisteminde önemli fonksiyonları vardır.

Homosistein hem aterosklerozda hem de osteoporozda rol alan önemli bir bileşiktir. Homosistein artışı kalp krizi için bağımsız bir risk faktörüdür. Kalp krizi geçirenlerin %20-40'ında homosistein seviyesi yüksektir. Homosisteinin zararsız hale dönebilmesi için folik asit, B12 ve B6 vitaminine gereksinim vardır. Folik asit ancak yeterli düzeyde B12 ve B6 vitamini olduğu zaman, homosistein seviyesini düşürebilmektedir. Bu yüzden, bu üç vitamini birlikte almak en mantıklı olanıdır.

KULLANILABİLİR FORMLARI

B12 vitaminin birkaç formu vardır. En yaygın formu, 'siyanokobalamin'dir. Ancak aktif formları; metilkobalamin ve adenzilkobalamin'dir. Siyanokobalamin 'siyanid' molekülünü uzaklaştırıp, metil veya adenzil grubu almalıdır. Bu yüzden, vücutta metilkobalamin veya adenzilkobalamin'e dönüşerek emilir. Bir model çalışmada, kanserli farelere metilkobalamin ve adenzil kobalamin verildiğinde yaşam süresinde uzama olurken, siyanokobalaminin hiçbir etkisi saptanmamıştır. Klinik çalışmalarda da metilkobalaminin sonuçları, siyanokobalamin'den daha iyidir. Metilkobalamin seçimi daha mantıklı gibi gözükmektedir.

ORAL ve PARENTERAL KULLANIM: Genelde B12'nin parenteral formu tercih edilmektedir. Ancak uygun dozda oral B12 alımı ile, kanda yeterli miktarda kobalamin artışı sağlanabilmektedir. 1991 de JAMA'da çıkan makalede; pernisiyöz anemi varlığında bile, oral tedavi ile güvenilir ve etkili bir tedavi sağlanabildiği belirtilmiştir.

Doktrolar, pernisiyöz anemi tedavisinde genelde oral formu tercih etmiyorlar. Bu konuda ön yargılar var. Oral alımın etkinliğini gösteren deliller vardır. 1948'de B12 izole edildikten sonra, parenteral formu üretildi. Araştırmacılar oral bir form yapmaya çalıştılar. İntrensek faktör içeren bir oral form yapmaya çalışıldı, ancak bazı hastalarda intrensek faktöre karşı antikor geliştiği için başarılı olunamadı. Daha sonra yapılan çalışmalar, oral siyanokobalaminin, intrensek faktör olmadan difüzyon yoluyla düşük ama sabit oranda emilebildiğini gösterdi. Dolayısıyla, yüksek doz verildiğinde, yeterince emilebilmektedir.

İlk yapılan çalışmalarda, 300-1000µg/gün siyanokobalaminin pernisiyöz anemiye kontrol edebildiği göstermiştir. Bu çalışmaların en büyüğünde, B12 eksikliği olan 64 İsveçli hasta,

oral 1000µg/gün siyanokobalamin ile tedavi edilmiştir. 3 yıl sonunda tüm hastalarda, klinik düzelme ile birlikte serum ve karaciğer depolarındaki B 12 seviyesi normale gelmiştir.

Oral B12 tedavisinin etkinliği önceden tahmin edilebilir mi? Evet. Önceleri 100-250µg/gün dozundaki oral uygulamanın etkinliğinin önceden bilinemeyeceği düşünülüyordu. Ancak şimdi, böyle düşük dozların etkinliğini de tahmin edebiliyoruz. Pernisiyöz anemide oral siyanokobalaminin ortalama %1.2'si emilebilmektedir. Günlük devir hızı 2µ dır. Günlük oral yoldan 100-250µg alındığında, 1.2-3µg emilecektir. Bu doz da birçok hastaya yeterli olacaktır. Bazı hastalara daha yüksek dozda gerekebilmektedir.

Bir çalışmada, 64 hasta 500µg/gün oral siyanokobalamin almıştır. En düşük emilim miktarı 1.8µg olarak bulundu. Bu değer günlük ihtiyaç olan 2µg'dan düşüktür. Bu yüzden 1mg/gün dozu en çok tercih edilen miktardır. 1mg/gün etkili olmakla birlikte tedavinin başında depoları hızla doldurmak için 2mg/gün de verilebilir.

Oral alınan B12 vitamini hasta uyumunda sorun oluşturur mu? Hayır. Yapılan çalışmalar oral B12 vitaminine hasta uyumunun çok iyi olduğunu göstermiştir. Çoğu hasta parenteral tedavi almaktansa, oral tedavi almayı tercih ediyor.

Sonuç olarak sadece parenteral B12'nin klinik faydası olur düşüncesi yanlıştır. Pernisiyöz anemi tedavisinde, çoğu tıp kitabında; 1mg/hafta intramuskuler 8 hafta boyunca,daha sonra ise ömür boyu 1mg/ay önerilmektedir. Oral B12 için ise; 2 mg/gün en az bir ay, daha sonra 1 mg/gün şeklinde devamı önerilmektedir.

TEMEL KULLANIMI

B12 vitamini; AIDS, yaşlılığa bağlı mental fonksiyonlarda bozulma ,astım, depresyon, diyabetik nöropati, sperm miktarı düşüklüğü,multipl skleroz ve tinnitus durumlarında kullanılmaktadır.

AIDS: HIV testi pozitif hastaların %10-35'inde B12 vitamini düşük saptanmaktadır. Bunun nedenleri; B12 alım eksikliği, emilimde azalma veya antagonist olan ilaçların kullanılması olabilir. Serum kobalamin seviyesi azaldıkça AIDS'in ilerleyişi artar ve nörolojik semptomlar kötüleşir. Bir çalışmada; 59 asemptomatik HIV'li hasta 2.5 yıl takip edildi.

Serum B12 seviyesi, CD4 lenfosit miktarı ve klinik olarak AIDS'e ilerleyiş ölçüldü.12 hastada klinik ilerleyerek AIDS gelişti. Bu kötüleşen hastalara, tekrar B12 bakıldı ve hepsinde B12 eksikliğinin gelişmiş olduğu görüldü. Bunların CD4 hücre sayısı da azalmıştı. Bu sonuca göre B12 vitamini, HIV'in progresyonunu gösteren bir belirteç olabilir. B12 seviyesindeki azalma, B12 emilimindeki bozukluğa bağlı olarak gelişebilir. Bu durumda diğer vitamin ve minerallerin de yeterince emilemediği düşünülebilir. İmmün sistem için beslenme önemli olduğu için, beslenme bozukluğuna bağlı olarak vitamin eksikliğinde AIDS'e ilerleyiş artıyor.

Ek olarak B12 vitamini in vitro olarak HIV replikasyonunu azaltabilmektedir. HIV tedavisinde B 12 vitamini, umut vaat etmektedir.

ALZHEIMER HASTALIĞI ve YAŞLILARDA MENTAL FONKSİYONLARDA BOZULMA: Yaşlılardaki mental fonksiyonlardaki bozulmanın çoğunun nedeni besinsel faktörlerin eksikliğidir. Ancak hekimler nadiren bu eksikliği araştırıp bulurlar. Yaşlılarda en sık görülen besin eksikliği, B12 ve folat eksikliğidir. Her ikisinin eksikliğinde de anemi ya da diğer eksiklik belirtileri gelişmeden mental bozukluklar oluşabilir. Bu yüzden B12 eksikliği tanısı koymak için anemiyi beklemek yanlıştır. Ayrıca beyin ve diğer dokularda ciddi B12 eksikliği oluşmadan eritrositler etkilenmeyebilir. Yaşlılarda, mental bozukluk veya depresyon

geliştiğinde hekimlerin serum homosistein, kobalamin ve eritrositteki folat seviyesini istemeleri gerekmektedir.

Yeni yapılmış bir çalışmada mental hastalık varlığı araştırmak için gelen ardışık 296 yaşlı hastanın, serum homosistein, kobalamin ve eritrositteki folat seviyesine bakılmıştır. B12 veya folik asit eksikliği ile homosistein yüksekliği saptananlara vitamin replasmanı yapıldı. Çalışma sonunda hastaların kliniklerinde belirgin düzelme saptandı.

Bir çalışmada, B12 eksikliğine bağlı mental bozukluğu gelişenlerin % 61'inde tedavi ile tam düzelme saptanmıştır. %39'unda kliniğin düzelmemesinin sebebi muhtemelen uzun süre B12 eksikliğine maruz kalınmasıdır. Yapılan çalışmalarda, eksiklik belirtileri 6 aydan daha kısa süreli olanlarda, tedaviye daha iyi yanıt elde edildiği saptanmıştır. Bir çalışmada; kobalamin eksikliği ve mental fonksiyonlarda bozulma semptomları olan 18 hastaya B12 tedavisi verildi. Bunlardan sadece 1 yıldan daha az süredir belirtileri olanlarda düzelme saptandı.

Alzheimer hastalarında ciddi B12 eksikliği olabilmektedir. B12 ve folat desteği ile bazı hastalar tamamen iyileşmektedir. Ancak 6 aydan uzun süredir Alzheimer hastalığı olanlarda çok hafif bir düzelme olmaktadır. Bazı araştırmacılar, B12 eksikliğinin süresi uzadıkça destek tedavisine cevap vermeyen geri dönüşümsüz değişiklikler olduğunu düşünmektedir.

ASTİM: Bir çalışmada astımlı çocuklara haftalık 1 mg intramüsküler B12 yapıldığında, anlamlı düzelme olduğu olmuştur. 20 hastanın 18'inde daha az solunum çabası ve iştah, uyku ve genel durumda düzelme saptanmıştır.

DEPRESYON: Yaşlılarda B12 eksikliği, depresyona neden olabilir. Altta yatan B12 eksikliğini düzeltmek, duyu durumunda belirgin düzelmeye neden olmaktadır. Beyinde metilasyonla görevli anahtar moleküllerden birisi tetrahidrobiopterindir (BH4). Bu bileşik serotonin, dopamin gibi nörotransmitterin aktifleşebilmesi için mutlak gerekli bir koenzimdir. Tekrarlayan depresyonu olanlarda BH4 eksiktir. Bunun da sebebi muhtemelen B12 eksikliğidir. BH4 desteği ile klinik anlamlı derecede düzelmektedir ancak hazır BH4 yoktur. Ancak folat ve B12, BH4 sentezini arttırabilmektedir.

DİYABETİK NÖROPATİ: Diyabetik nöropati tedavisinde B12 etkilidir. Bunun nedeni tam olarak bilinmiyor. Klinik olarak diyabetik nöropati, klasik B12 eksikliğine oldukça benzemektedir. En iyi sonuç İM uygulama ile alınmakta ise de oral B12 de benzer etki gösterebilir.

SPERM MİKTARINDA DÜŞÜKLÜK: B12 hücre çoğalmasında oldukça önemli olduğu için B12 eksikliği sperm miktarında ve hareketliliğinde azalmaya yol açmaktadır. Bir çalışmada sperm sayısı 20 milyon/ml'den düşük olan erkeklere, 1 mg/gün B12 verildiğinde, hastaların %27'sinde sperm sayısı 100 milyon/ml'e yükselmiştir. Başka bir çalışmada sperm sayısı düşük olan erkeklerin %57'sinde 6mg/gün B12 ile sperm sayısında artış saptanmıştır.

MULTIPL SKLEROZ: Santral sinir sisteminde (SSS), sinir liflerinin demiyelizasyonuna neden olan durumlardan en iyi bilinenleri: doğuştan B12 metabolizması bozukluğu olmak ve sonradan B12 eksikliği gelişmesidir. Multipl skleroz SSS'de demiyelizasyona neden olabilen diğer bir bozukluktur. Çalışmalarda, multipl sklerozu (MS) olanların serum, eritrosit içindeki ve SSS'deki B12 seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir. MS ile aynı anda B12 eksikliği olması hastalığın şiddetini arttırabilir.

Japonyadaki bir çalışmada, MS tedavisinde B12 etkinliği araştırılmıştır. MS'li hastalarda serum B12 seviyesi normal iken, 'bağlı olmayan B12' (ansature) bağlama kapasitesinde azalma saptanmıştır. Bu eksiklik de B12'nin hücre içine taşınmasında soruna yol açmaktadır. Diğer bir deyişle, B12 'ye kapılar kapalı hale geliyor. Aynı çalışmada şiddetli MS'si olan 6 hastaya 60 mg/gün oral metilkobalamin verilmesi ile görsel ve işitsel uyarı iletiminde %30 oranında düzelme saptanmıştır. Motor fonksiyonlarda ise düzelme olmamıştır. Bu sonuçlara göre, afferent duyu yolları B12'den fayda görürken, efferent duyu yolları fayda görmüyor. Başka bir çalışmada, hidroskobalamin MS 'de etkisiz bulunmuştur. Dolayısıyla MS tedavisinde en başarılı olan B12 formu metilkobalamindir.

TİNNİTUS: B12 vitamini, sinirsel aktivitenin dengelenmesinde görevlidir. Miyelin ve hücre membran proteinlerinin metilasyonu için B12 zorunlu bir kofaktördür. B12 eksikliğinde; demiyelizasyon, aksonal dejenerasyon ve nöron ölümüne bağlı olarak nörolojik sorunlar oluşmaktadır. Araştırmacılar; tinnitusu olan ve işitme kaybı olan sadece işitme kaybı olan ve normal işitenlerdeki B12 seviyelerini karşılaştırmışlardır. Tinnitus ve işitme kaybı olanlarda % 47, sadece işitme kaybı olanlarda %27 ve normal grupta %19 oranında B12 eksikliği saptanmıştır. Bu sonuçlara göre B12 eksikliği ile işitsel bozukluklar arasında ilişki vardır. Tinnitusta, B12 tedavisi bazı faydalar sağlamaktadır. Kronik tinnitusu ve işitme kaybı olanlarda B12 seviyesine bakılması tavsiye edilmektedir.

DOZ ARALIĞI

Günlük alınması önerilen B12 miktarı 2µg'dır. B12 eksikliğinde önerilen oral miktar, 2 mg/gün bir ay, daha sonra 1mg/gün'dür. Bu dozlar, MS dışındaki diğer durumlara da uygundur. MS'de daha yüksek doz gerekmektedir. Metilkobalamin, siyanokobalamininden daha etkilidir.

B12'ye bağlı açık bir toksisite bildirilmemiştir.

ETKİLEŞİMLERİ

Kimyasal reaksiyonlarda B12 vitamini, folik asidi tekrar aktive etmekle görevlidir. Sınırdaki folat eksikliği olanlarda, B12 eksikliği, folat yetmezliğine yol açabilir. Yüksek doz folik asit alımı, B12 eksikliğini gizleyebilir. Çünkü folik asit; eritrositteki değişiklikleri önleyebilirken, beyindeki B12 eksikliğini düzeltemez.

B12 melatonin sekresyonunu etkilemektedir. Yaşlılardaki düşük melatonin seviyesinin nedeni, B12 eksikliği olabilir. B12 tedavisi melatonin sekresyonunu düzelterek uyku ritmi bozukluklarının tedavisinde güzel bir seçenek olmaktadır.