

MULTİPL SKLEROZ'DA SERUM VİTAMİN B₁₂ VE FOLAT DÜZEYLERİ

H. Özden Şener*, Serpil Demirci**, Nermin Mutluer***

Son yıllarda Vitamin B12 eksikliğinin multipl sklerozun etyopatogenezindeki rolü tartışılmaktadır. O nedenle serum vitamin B12 ve bununla yakın ilişkili folat düzeyiyle ortalama eritrosit hacminin normalden farklı olup olmadığı, bunların hastaların yaşı, hastalığın başladığı yaş ve hastalık süresiyle ilişkisini araştırdık. Akut atakta olup ilaç kullanmayan 24 multipl sklerozluyu, yaşça denk 20 sağlıklıyla karşılaştırdık. Vitamin B12 düzeyi ortalaması hasta grubunda sağlam gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür (ilk grupta 560±295 pg/ml, 2. grupta 1091±752 pg/ml; p<.01). Folat düzeyi ve ortalama eritrosit hacmi iki grupta farksızdır. Hastanın yaşı, hastalığın başlangıç yaşı ve hastalık süresi ile incelenen parametreler arasında anlamlı korelasyon yoktur. Vitamin B12 düzeyi düşüklüğü, kendisi multipl skleroza yol açmasa dahi, bazı hastaları bu hastalığın etyolojisinde şüphelenilen viral ve immünolojik süreçlerin başlatılmasına duyarlı kılıyor olabilir.

Anahtar sözcükler: multipl skleroz, vitamin B12, folat, ortalama eritrosit hacmi.

Serum Vitamin B12 and folate levels in multiple sclerosis

In recent years, the role of Vitamin B12 deficiency in the etiopathogenesis of multiple sclerosis has been debated. Because of this we determined serum Vitamin B12 and folate -due to close relation with Vitamin B12- levels as well as mean corpuscular volume of multiple sclerosis patients. We compared patients with healthy controls and investigated correlation of the parameters with the age of the patient, the age at the beginning of the disease and the duration of the illness. We examined 24 multiple sclerosis patients at acute attack but before treatment and 20 age-matched healthy people. The mean Vitamin B12 level is lower in patient group significantly (560±295 pg/ml in patients, 1091±752 pg/ml in controls; p<.01). Mean folate levels and mean corpuscular volumes does not differ. The age of the patient, the age at the beginning of the disease and the duration of the illness does not correlate significantly with the parameters investigated. Although it does not cause the disease itself, the low level of Vitamin B12 may render some patients more vulnerable to the viral and immunologic processes which are suspected for the etiology of multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, vitamin B12, folate, mean corpuscular volume.

Multipl sklerozda (MS) serum "Vitamin B12" (B12) düzeyi düşüklüğü 1960'lerden sonra ikinci kez 1987'de tartışılmaya başlanmıştır (8). Bu tarihten sonra yapılan az sayıda çalışmada MS'lilerde B12 düzeyi düşüklüğü ve makrositoz bulunmuştur (3,7). Bu çalışmada MS'de atak döneminde B12, folat düzeyleri ve ortalama eritrosit hacminin (OEH) normalden farklı olup olmadığının ve bunların hastaların yaşı, hastalığın başlangıç yaşı ve hastalık süresi ile ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM:

Poser ve ark.'nın kriterlerine göre klinik olarak kesin MS tanısı almış 24 hasta (5 erkek, 19 kadın) ve 20 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Yaş ortalaması MS'lilerde 34±7, sağlıklı grupta 34±13 idi. Hastalık seyri tüm hastalarda remisyon ve relaps karakterindeydi. Çalışma relaps sırasında, ama tedavi öncesi alınan kanlarla yapıldı. Deneklerde serum B12 düzeyi ve serum folat düzeyi "radioimmünassay" yöntemiyle, hemoglobün ve hematokrit değerleri ile OEH otomatik yöntemle ölçüldü. İki grubun değerlerinin ortalamaları t testi ile karşılaştırıldı. Her iki grupta parametrelerin birbirleriyle ve olgunun yaşı ile; MS

*: Öğr. Gör. Uzm. Dr.

** : Uzm. Dr.

***: Prof. Dr, Ankara Ü. Tıp F. Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

Tablo: MS ve kontrol grubunda sonuçlar
(ortalama \pm standard sapma)

	MS	Kontrol	p
n	24	20	-
Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	560 \pm 295	1091 \pm 752	<0.01
Folat (ng/ml)	13.3 \pm 8.5	14.9 \pm 7.0	>0.05
Hemoglobin (g/dl)	13.2 \pm 2.0	13.4 \pm 1.7	>0.05
Hematokrit (%)	38.2 \pm 5.9	39.8 \pm 4.6	>0.05
OEH (fl)	83.2 \pm 7.2	86.0 \pm 7.2	>0.05

grubunda hastalığın başlangıç yaşı ve süresi ile ilişkisi Spearman korelasyon analizi yöntemi ile incelendi.

SONUÇLAR:

Serum B12 düzeyi ortalaması MS'lilerde 560 \pm 295 pg/ml, sağlıklı bireylerde 1091 \pm 752 pg/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. İki grubun serum folat düzeyi, hemoglobin, hematokrit ve OEH ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu (Tablo).

Korelasyon analizinde parametreler birbirleriyle, olgunun yaşı, hasta grubunda hastalığın başlangıç yaşı ve süresiyle ayrı ayrı karşılaştırıldı. Ne MS, ne de kontrol grubunda anlamlı korelasyon bulundu. Hastalığın başladığı yaş ortalaması 28 (17-36) ve hastalık süresi ortalaması 6 (1-25) yıldır.

Yirmidört MS'linin 3'ünde serum B12 düzeyi laboratuvar normali alt sınırı olan 200 pg/ml'den hafifçe azdı (170, 185 ve 190 pg/ml). MS'lilerin 5'inde serum folat düzeyi laboratuvar normali alt sınırı olan 7.0 ng/ml'nin altındaydı (3.3, 4.0, 5.8, 6.0, 6.0 ng/ml). Bir vakada hem B12, hem de folat düzeyi düşüktü (185 pg/ml, 5.8 ng/ml). Bu 7 vakanın hiçbirinde OEH normalin üzerinde değildi (\leq 93fl). Kontrol grubunda sınırın altında B12 ve folat değerine sahip olan yoktu.

Hemoglobin düzeyi erkekler için 13 g/dl, kadınlar için 12 g/dl altında olan 6 MS'li ve 3 kontrol grubu olgusu vardı. Bu dokuz olgudan birinde B12 ve folat, birinde folat düzeyi düşüktü. Bu iki olgunun OEH sırasıyla 72 fl ve 63 fl idi. Anemisi olanların hiçbirinde OEH 85 fl'den büyük değildi. Olası demir eksikliği anemisi OEH ortalamalarını düşürebileceğinden bu dokuz olgunun değerleri dışlanarak yapılan değerlendirmede OEH, B12 ve folat düzeyi ortalamaları sırasıyla, MS'li 18 olguda 85.9 fl, 591 pg/ml, 14.0 ng/ml ve 17 kişilik kontrol grubunda 87.4 fl, 1131

pg/ml, 15.5 ng/ml idi. OEH ve folat düzeyi yönünden gruplar arasında yine anlamlı fark yoktu. B12 düzeyi ise MS grubunda yine anlamlı olarak düşüktü.

TARTIŞMA:

Bu çalışma MS'lilerde akut atak döneminde B12 düzeyinin sağlıklı kişilere göre belirgin derecede düşük olduğunu göstermiştir. B12 düzeyi 200 pg/ml altında olan 3 olgu çalışma dışı tutulsa dahi ortalama düzey 672 pg/ml ile kontrol grubundan anlamlı ölçüde düşük bulunmaktadır. B12 düzeyinin hastanın yaşı,

hastalığın süresi veya hastalığın başladığı yaşla ilişkisi saptanmamıştır.

Sandyk ve Awerbuch hastalığı 18 yaş altında başlayanlarda B12 düzeyini diğerlerinden daha düşük bulmuşlardır (11). Bizim bir olgumuzda hastalık 17 yaşında başlamıştır ve bu olgunun hem B12 hem de folat düzeyi düşüktür.

Reynolds ve ark. 1991'de B12 düzeyi düşüklüğü saptanan 10 MS olgusu tanımlamışlardır (9). Daha sonra prospektif kontrollü birer çalışmada Reynolds ve ark. 29 MS'linin 9'unda (%31), Goodkin ve ark. ise 156 MS'linin 32'sinde (%20) B12 düzeyi düşüklüğü bulmuşlardır (3,7). Bizim çalışmamızda 24 hastanın 3'ünde (%12) B12 düzeyi düşük bulunmuştur. Goodkin ve ark.'na göre bu düzey düşüklüğü çoğu hastada fonksiyonel bir yetmezliği göstermemektedir. Çünkü B12'nin kofaktör olarak kullanıldığı reaksiyonların substratlarında (metilmalonil koenzim A ve homosistein) artış, B12 düzeyi düşük olan 32 olgunun yalnızca 9'unda gözlenmiştir (3). Önceki grup ise makrositozu fonksiyonel yetmezliğin bir kanıtı olarak öne sürmektedir (10). Gerçekten de MS'li hastalarda makrositoz bulan araştırmacılar vardır (1,5). Goodkin ve ark. ortalama B12 ve folat düzeyleri normalden farklı olmayan MS'li grupta makrositoz saptamışlardır (3). Grasso ve ark. ise böyle bir assosiasyon görmemişlerdir (4). Bizim çalışmamızda da OEH MS'lilerde kontrol grubuna göre yüksek olmadığı gibi, B12 veya folat düzeyi düşük bulunan 7 olgunun hiçbirinde normalin üstünde değildir. Bu, B12 düzey düşüklüğünün görünür hematolojik bozukluğa yol açmadığını gösterir.

B12 eksikliği (pernisiöz anemi) gençlerde oldukça nadirdir. Olguların %90'dan fazlası 40 yaş üzerinde hastalanır (6). O nedenle MS'le koinsidans olasılığının düşük olması beklenir. Öte yandan her ikisi de otoimmündür, coğrafi ve ırksal dağılımı benzerdir (9). Frequin ve ark. yüksek doz intravenöz metilprednizolon tedavisinin se-

rum ve beyin-omurilik sıvısı folat düzeyiyle beyin-omurilik sıvısı B12 düzeyini düşürdüğünü göstererek, literatürdeki B12 düzeyi düşüklüklerinin tedaviye bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (2). Bu tez yeni hastalanan olgulardaki düşüklüğü açıklamamaktadır.

Bu iki hastalığın bir arada görülmesini açıklayacak başka olasılıklar da söz konusudur: İlki, B12 eksikliğinin hastaları MS'te suçlanan viral veya immünolojik mekanizmalara duyarlı hale getirmesidir (9). B12 eksikliğinin T ve B lenfosit cevaplarında değişikliğe neden olabilmesi bunu desteklemektedir (13). İkincisi, kronik immün reaksiyonların ya da tekrarlayıcı myelin tamiri süreçlerinin bu vitamene talebin artmasına yol açması olabilir (7). Ancak yeni başlayan olgularda eksiklik görülmesi, hastalık süresiyle B12 düzeyi arasında korelasyon olmaması bu varsayımın aleyhinedir (7). Başka demyelinizan hastalıklarda B12 düzeyi düşüklüğü de bildiğimiz kadıyla bildirilmemiştir.

Diğer yandan, B12 eksikliği nedeniyle metioninin S-adenosil metionine dönüşmesinde azalma meydana gelir. S-adenosil metionin ise myelin yapımında hem direkt, hem de pineal melatonin sentezlenmesine etki ederek rol oynar. Ayrıca, melatonin bir immünomodülatör olduğundan, bunun eksikliği immünolojik mekanizmalara duyarlılığın artmasına yol açabilir (11).

MS'teki B12 düşüklüğünü bir taşıyıcı protein defektine bağlayanlar da vardır (3, 12). Her ne kadar folat düzeyi ortalamaları normalden farklı değilse de, bu çalışmadaki 24 MS'linin 5'inde (%21) serum folat düzeyi düşük bulunmuştur. Bu, bugüne dek yapılan çalışmalardaki sonuçlardan oldukça farklıdır. Bazı araştırmacılar serum folat düzeyini tüm hastalarda normal bulurken (3,11), Reynolds ve ark.'ın bir çalışmasında 10 olgunun birinde düzey düşüklüğü saptanmış (9), başka bir çalışmada 29 hastanın 2'sinde eritrosit folat düzeyi düşük bulunmuştur (7). Bilinen bir malnutrisyon ya da malabsorbsiyonu olmayan hastalardaki bu bulgunun anlamı bizce belirsizdir.

YORUM

Şüphesiz, B12 eksikliği gibi nörolojik komplikasyonları iyi tanımlanmış bir sendromun neden MS gibi remisyon ve relapslarla seyreden bir hastalığa yol açabileceğini anlamak zordur. Ancak, kendisi doğrudan disfonksiyona neden olmasa da, en azından bir kısım MS'li hastada B12 düzeyi düşüklüğünün MS'te suçlanan viral ve immünolojik süreçlerin tetiklenmesine katkıda bulunduğunu düşünebiliriz.

KAYNAKLAR:

1. Crellin RF, Bottiglieri T, Reynolds EH. Multiple sclerosis and macrocytosis. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 388-391.
2. Frequin ST, Wevers RA, Braam M et al. Decreased vitamin B12 and folate levels in cerebrospinal fluid and serum of multiple sclerosis patients after high-dose intravenous methylprednisolone. *J Neurol* 1993; 240: 305-308.
3. Goodkin DE, Jacobsen DW, Galvez N et al. Serum cobalamin deficiency is uncommon in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1994; 51: 1110-1114.
4. Grasso MG, Colletuori A, Millefiorini E et al. Lack of association between macrocytosis and multiple sclerosis(letter). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:1096.
5. Najim Al-Din AS, Khojali M, Habbosh H et al. Macrocytosis in multiple sclerosis: a study in 82 de novo arab patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 415-416.
6. Reynolds EH. Multiple sclerosis and vitamin B12 metabolism. *J Neuroimmunol* 1992; 40: 225-230.
7. Reynolds EH, Bottiglieri T, Laundry M et al. Vitamin B12 metabolism in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49: 649-652.
8. Reynolds EH, Linnell JC. Vitamin B12 deficiency, demyelination and multiple sclerosis. *Lancet* 1987; 2:920.
9. Reynolds EH, Linnell JC, Faludy JE. Multiple sclerosis associated with vitamin B12 deficiency. *Arch Neurol* 1991; 48: 808-811.
10. Reynolds EH, Linnell JC, Faludy JE et al. (in reply to the letter: Goodkin DE, Jakobsen DW, Green R.) Biologically significant vitamin B12 deficiency in multiple sclerosis inadequately documented. *Arch Neurol* 1992; 49: 683-684.
11. Sandyk R, Awerbuch GI. Vitamin B12 and its relationship to age of onset of multiple sclerosis. *Intern J Neuroscience* 1993; 71:93-99.
12. Sigal SH, Hall CA, Antel JP. Plasma R-binder deficiency and neurologic disease. *N Eng J Med* 1987; 317: 1330-1332.
13. Terr AI, Dubey DP, Yunis et al. Physiologic and environmental influences on the immune system. In: Stites DP and Terr AI,eds. *Basic and Clinical Immunology*. 7th edition. California: Appleton&Lange,1991;194.