

Derleme

B-12 Vitamini ve İnfertilite

B-12 Vitamin And Infertility

Ayşe Filiz Yavuz AVŞAR¹, Emre E. TAŞ², Gülin Yeğin AKÇAY²

¹ Yıldırım Beyazıt Üniv. Tıp Fak. Kadın Hast. Doğum AD

² Atatürk Eğ. Araşt. Kadın Hast. Doğum Kliniği

Geliş Tarihi: 28.12.2012, Kabul Tarihi: 30.01.2013

Özet

Dünyada infertilite önemli bir problemdir. Her infertilite vakasının etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Açıklanamayan infertilite vakalarında pahalı, invaziv, ağrılı bir metod olan ÜYT (Üremeye Yardımcı Teknikler) uygulanmaktadır ve hepsinde başarı sağlanamamaktadır. B 12 eksikliğinin infertilitede rolü olduğu ve tedavisi ile ucuz, kolay şekilde başarı elde edildiği belirtilmektedir. Bu derlemede B 12 ve infertilite ilişkisi incelenecektir.

Anahtar Kelimeler: Kobalamin, B 12 vitamini, folik asit, infertilite, beslenme

Abstract

Infertility is one of the important health problems in the world. The etiology of all infertility cases is not known properly. IVF techniques are applied in unexplained infertility cases, but these techniques are invasive, expensive, painful, but not always successful. Some investigators declare that B 12 vitamin deficiency plays a role in infertility etiology, and success is achieved with the easy and cheap therapy. The relationship between B 12 vitamin and infertility is assessed in this article.

Key Words: Cobalamin, vitamin B12, folic acid, infertility, nutrition

Dünyada ve Avrupa'da olduğu gibi ülkemizde de infertilite önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Modern dünyada evlilik yaşının artması, modern şartların getirdiği olumsuzluklar, sekonder hastalıkların sayısının artması dolayısı ile bu problemin oranı giderek artmaktadır. Beslenme şartlarında iyileşmeler olduğu belirtilmekle beraber katkılı gıdaların artması da beslenme hatalarını, beraberinde de sağlık problemlerini ortaya çıkarmaktadır.

Avrupa'da infertilite oranlarının % 14 civarında olduğu belirtilmektedir. Bunların önemli bir kısmı ÜYT (yardımlı üreme teknikleri) veya IVF (in vitro fertilizasyon) tedavisine ihtiyaç duymakta, bunların en fazla % 50 sinde canlı bebek elde edilebilmektedir. Ayrıca bu tedavi metodlarının zahmetli, zaman alıcı, invaziv ve pahalı tedavi metodları olduklarını da unutmamak gerekir.

Folik asit ve vitamin B12 suda eriyen iki vitamin olup DNA sentezinde ve hücre bölünmesinde gerekli olan iki temel maddedir. Eksikliklerinde DNA yapımı ve hücre çoğalmasında patolojik durumlar ortaya çıkar. Dolayısı

ile fetus, yenidoğan, gebe kadın ve büyüme dönemi için çok önemli fonksiyon üstlenirler. Folik asit ve B12 ile ilgili obstetrik açıdan çok çalışma ve derleme hazırlanmıştır. Çalışmalarda B12-kobalamin eksikliğinin infertilite ile ilgisi bilinmekle beraber çalışmalar Folik asit kadar yeterli değildir ve dikkatlerden kaçmaktadır. Pahalı ve zor bir tedavi sürecine maruz kalan infertilite hastalarında B12 nin fonksiyonunu anlamak, eğer bu konuda bilimsel veriler yeterli ise defektin araştırılması ve tedavisi kolay, daha ucuz ve noninvaziv bir yol olacaktır.

Bu derlemede kobalamin ve infertilite ilişkisi tartışılacaktır.

Vitamin B 12 Metabolizması

Kobalamin olarak da bilinen B 12, suda eriyen bir vitamindir. Belirli bazı mikroorganizmalar tarafından üretilirler. Bitkilerde üretilmez ve bulunmazlar. Hayvanlarda bu vitamin ya barsaklarında bulunan mikroorganizmalar tarafından üretilir ya da onların beslenme sırasında yedikleri diğer hayvansal besinlerden alınırlar.

Yetişkinlerde günlük ihtiyaç 2.4 mikrogramdır, yetişkinlerde 2-3 mg civarında, özellikle karaciğerde depolanırlar.

Vitamin B 12 iki önemli metabolik reaksiyonda kofaktör olarak rol oynar: Homosisteinin methionine metilasyonu ve metilmalonil koenzim A'nın süksinil CoA'ya konversiyonu. B 12 eksikliğinde bu prekürsörler birikir, böylece homosistein ve metilmalonik asitin ölçümü ile vitamin B 12 defektinin teşhisi de yapılabilir.

Vitamin B12, DNA sentezi için önemli olan tetrahidrofolat üretiminde gereklidir. Geçikmiş DNA sentezi sonucu, hızlı büyüyen hematopoetik hücrelerde makrositik anemi ortaya çıkar.

Kobalamin eksikliğinin toplumdaki prevalansı % 3-29 arasında değişmektedir. Ancak her kobalamin eksikliği olan insanda infertilitenin olmaması bu ilişkinin değerini azaltmakla beraber faktörlerden biri olması dolayısı ile, açıklanamayan infertilite olgularında araştırılması gerekli bir durumdur. Ayrıca bu eksikliğin tedavisi, diğer infertilite tedavileri ile kıyaslanınca daha ucuz ve kolaydır.

B 12 Vitamin Eksikliğinde Klinik

Çok sayıda klinik belirtisi olmasına rağmen bunların hiçbirisi spesifik değildir. Bunların çoğu subjektif şikayetlerdir. Aneminin ortaya çıkardığı tüm şikayetler B 12 eksikliğinde de görülür. Halsizlik, yorgunluk, kognitif defisitlerden olan hafıza zayıflığı, hatırlamada güçlük-unutkanlık, iritabilite, mood dalgalanmaları, gastrointestinal komplikasyonlar, deride hiperpigmentasyon alanlarının görülmesi ve hatta infertilite bu şikayetlerdendir.¹ En bilinen laboratuvar bulgusu ise megaloblastik anemidir (pernisiyöz anemi). B 12 vitamininin sıklıkla gözden kaçan komplikasyonu ise özellikle gebelik, gebelik sonrası emzirme dönemi ve çocukluk dönemindeki eksikliğinin yol açtığı nöral gelişim bozukluklarıdır. Beyin gelişiminin çok önemli olduğu bu dönemdeki eksiklikler, geri dönüşümü zor olan bir sürece yol açmaktadır.

Bu vitaminin hayvansal gıdalarla alınmasından dolayı, vitamin eksikliği, özellikle vejeteryan kişilerde daha çok ortaya çıkmaktadır. Anemi ve bizim konumuz olan infertilite vakalarında hastalara beslenme şeklinin sorulması bu yüzden önem arzeder.

B 12 Vitamini ve İnfertilite İlişkisi

İnfertilite korunmasız geçen bir yıllık düzenli ilişkiye rağmen gebeliğin gerçekleşmemesidir. Çok sayıda

infertilite sebebi olmasına rağmen açıklanamayan, sebebi tespit edilemeyen % 10-15 oranında bir grup vardır. Kobalamin eksikliğinin impotans, hipospermi, infertilite nedeni olduğu bilinmekte ve araştırmalar ile de ortaya koyulduğu belirtilmektedir. Konunun dikkat çekici tarafı ise infertilitenin, kobalamin eksikliği tespit edilmeden yıllar önce ortaya çıktığının ifade edilmesidir. Dolayısı ile kobalamin-B12 nin kan seviyesindeki düşüklük laboratuvar olarak ortaya çıkmadan önce, dokudaki etkileri başlamakta ve doku yapısındaki bozukluklar ile infertilite, ya da dolaylı olarak, açıklanamayan infertilitenin nedenlerinden olduğu söylenen endometrial reseptivitenin azalmasına yol açmaktadır. Nedeni tespit edilemeyen infertilite durumlarında, tam kan incelemelerindeki hematolojik değerler normal olsa bile B12, metilmelonik asit, homosistein seviyesi tespit edilerek konu daha detaylı olarak araştırılabilir.

Etyoloji ilişkisinin çok net olmamasına karşın DNA yapısının vitamin B 12 aracılığı ile olması, bozulmuş DNA'lı hücrelerin fertilizasyon ve implantasyon döneminde infertiliteyi ortaya çıkarması mümkündür. Ancak kesin bilinen ise B vitamin eksikliğinde homosistein seviyeleri artmakta ve bu da erken gebelik kayıplarına yol açmaktadır.^{2,3} B 12 metabolizmasını ilgilendiren genlerdeki sekans varyasyonları da erken gebelik kayıpları ile ilişkili bulunmuştur.⁴ Erken dönem IVF safhası, embriyo viabilitesi ve gelişimi safhasında bu patolojilerin embriyoyu etkilemesi bu safhada yüksek doz B 12 verilerek azaltılabilir ve viabilite artırılabilir. Ayrıca B kompleks vitaminleri ile desteklenen hastalarda IVF sonrası dizigotik gebeliklerin arttığıda belirtilmektedir. Bu amaçla 602 infertiliteli hastada yapılan bir araştırmada B vitamin ile ilgili 5 gen varyasyonu tespit edilmiş, ayrıca gıdalara vitamin takviyesi (fortifikasyon) sonrasında (özellikle folik asit), IVF yapılmasını takiben ikiz gebelik oranlarında artış olduğu belirtilmiştir.⁵ Subklinik kobalt/vitamin B 12 defektinin ovulatuvar cevabı azalttığı dakoyunlarda ayrıca gösterilmiştir.⁶

Pernisiyöz anemi, vitiligo ve infertilitesi olan vakada B12 tedavisini takiben aylar içinde infertilitenin düzelmesi bu ilişkiyi bize düşündürmüştür.⁷

Çelebi ve ark'nın 3 vakalık bir yayınında makrositik anemili 3 infertilite vakasında kobalamin eksikliği tespit edilmiş ve tedavi sonrasında 9, 18, 3 ay sonra gebelik elde edilmiştir.⁸ Benzer şekilde ülkemizden 2 olguda yine B 12 vitamin replasmanı ile gebelik elde edildiği bildirilmiştir.⁹

B12 eksikliğinin infertilite üzerine olan etkisinin direkt olmaktan ziyade indirek olarak Folik asit defekti üzerinden ya da beraberinde, metiyonin-homosistein sistemi yoluyla olduğu, genetik sistem üzerinden de etki yaptığı daha muhtemel görülmektedir. Bu etkilerin yalnızca gebelik başlamadan ve başladıktan sonra değil, adült dönemde görülen bazı sistemik hastalıklar, metabolik bozukluklar ve nörolojik sistem bozuklukları da meydana getirdiği bildirilmektedir.¹⁰ Mikronutrient olarak adlandırılan bu vitamin ve minerallerin desteğinin (özellikle demir ve non -hem demirin) ovuluar infertilite riskini azalttığı belirtilmektedir.¹¹ Vitamin B ve çinkonun DNA sentezinde olan rolü dolayısı ile oosit gelişiminde de önemli olduğu belirtilmektedir.¹² Ayrıca Ronnenberg ve ark.'nın yaptığı prospektif bir çalışmada prekonsepsiyonel vitamin B durumunu incelenmiş, konsepsiyon, erken gebelik kaybı ve klinik gebelik açısından B vitamin eksikliğinin risk oluşturduğu sonucuna ulaşılmıştır.¹³ Geniş çaplı prospektif ve kontrollü yapılan idiopatik erkek infertilitesi üzerindeki başka bir çalışma bu sonuçları desteklemiş ancak aradaki anlamın zayıf olduğu belirtilmiştir.¹⁴ Aynı çalışmada Folat, B12, Homosisteine konsantrasyonu ile semen parametreleri arasında ise ilişki bulunamamıştır. Aslında homosistein, folat, B12 ile ilgili çok sayıda gen varlığı bilinmektedir. Patolojilerin bu genlerin etkisi ile meydana gelmesi, farklı mekanizmaları tetiklemesi de mümkün olabilir. İnfertil populasyonda düşük mikronutrient seviyelerinin bulunması infertiliteyi indirekt yolla etkileyebilir.

Sonuçta mikronutrient olarak adlandırılan vitamin mineral eksikliğinin infertilite üzerine muhtemel etkileri olabileceği ya da olduğu unutulmamalıdır. Hastaların tetkik ve tedavileri planlanırken sistemik muayenelerinin yapılması, eksiklerinin tamamlanması, eksik tamamlandıktan sonra hastaların, eğer yaş ve zaman açısından bir riskleri yoksa, belirli bir süre (3-6 ay) beklemeleri ve sonuç alınamassa ileri tetkik ve tedavi aşamasına geçilmesi daha ekonomik, noninvaziv ve kolay olacaktır. Eksikliklerin tamamlanması hastaların gebelik süresinde de hem maternal hem de fetal patolojilerden korunması için bir avantaj sağlayacaktır.

Kaynaklar:

- 1-Stabler S P, Allen R H, Savage D G, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis and cobalamin deficiency. Blood 1990;76: 871-881.
- 2-Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. Obstet Gynecol 2000; 95: 519-24.
- 3-Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocysteine metabolic defects and risk of placental abruption, pre-eclampsia and

spontaneous pregnancy loss: a systematic review. Placenta 1999; 20: 519-29.

4-Nelen WL, Bloom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a metaanalysis. Fertil Steril 2000; 74: 1196-99.

5-Haggarty P, McCallum H, Andrews K, Duthie S, McNeill G, Templeton A, Haites N, Campbell D, Bhattacharya S, Effect of B vitamins and genetics on success of in-vitro fertilization: prospective cohort study. Lancet 2006; 367:1513-19.

6- Mitchell LM, Robinson JJ, Watt RG, McEvoy TG, Ashworth CJ, Rooke JA, Dwyer CM. Effects of cobalt/vitamin B12 status in ewes on ovum development and lamb viability at birth. Reprod Fertil Dev. 2007;19(4):553-62.

7- Gulden KD, Pernicious anemia, vitiligo, and infertility. J Am Board Fam Pract. 1990;3(3):217-20.

8- Çelebi S, Nalcacı M, Küçükaya R ve ark. Kobalamin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan infertilite: Üç olgu sunumu. XXVIII Ulusal Hematoloji Kongresi, İzmir: 2-4 Kasım 2000:178-202.

9- Asma S, Bođa C, Özdođu H. Vitamin B 12 tedavisiyle gebelikleri gerçekteşen 2 infertil olgunun sunusu. XXX . Ulusal Hematoloji Kongresi, Özet kitabı, Sayfa 163, bildiri özet no 286, poster no 202, 2002.

10-Cetin I, Berti C, Calabrese S, Role of micronutrients in the periconceptional period. Human Reprod Update, 2010;16(1): 80-95.

11-Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Iron intake and risk of ovulatory infertility. Obstet Gynecol 2006;108:1145-1152.

12-Ebisch IMW, Thomas CMG, Peters WHM, Braat DDM, Steegers-Theunissen RPM. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. Hum Reprod Update 2007; 13: 163-174.

13-Ronnenberg AG, Venners SA, Xu X, Chen C, Wang L, Guang W, Huang A, Wang X. Preconception B vitamin and homocysteine status, conception, and early pregnancy loss. Am J Epidemiol 2007;2-9(doi: 10.1093/aje/kwm078).

14- Murphy LE, Mills JL, Molloy AM, Qian C, Carter TC, Strevens H, Wide-Stevensson D, Giwercman A, Levine RJ. Folate and vitamin B12 in idiopathic male infertility. Asian J Androl. 2011; 13(6):856-861 (doi: 10.1038/aja.2011.96).

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ayşe Filiz Yavuz AVŞAR
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hast ve Doğum Anabilim Dalı,
Atatürk Eğ. Araş. Hast. Bilkent,
Lodumlu Mevki, Eskişehir Yolu, Ankara.
e-posta: afy60@hotmail.com