

# Kan Hastalıkları Alanında Yeni Keşifler

## Pernisiyöz Anemi ve B12 Vitamini

Yazan: Yzb. Dr. İ. Lûtfi VURAL

Los Angeles, Californ

Thomas Addison 1849 yılında ilk defa olarak bu hastalığı tarif ettiği zaman «Hayrete değer bir anemi» olarak vasıflandırmıştı. Hakikaten pernisiyöz anemi tâ o zamandanberi bu vasfını muhafaza etmiş ve bir çok araştırmacılara geniş bir tetkik konusu olmuştur. Addison zamanında kan sayma âleti yoktu. Sâdece hastanın soluk manzarası ve kanın inceliği ile hüküm veriliyordu. Nitekim T. Addison'un neşretmiş olduğu vakalardan hepsinin hakiki pernisiyöz anemi olmadığı sonradan anlaşılmış bulunuyor.

Mâlûm olduğu üzere ilk alyuvar sayımını yapan 1851 de Vierordt olmuştur. Aynı yıl Funke hemoglobini keşfetti. Muhtelif hastalıklarda alyuvar sayımı ve hemoglobin tayini üzerinde ilk geniş neşriyatı yapan da Wolcher dir (1854). Bunda, sonra kan hastalıkları ve anemi pernisiyöz üzerindeki incelemeler ilerledi. 1871 de Biermer Zürih'te yapılan Tıb Cemiyeti Kongresinde «Progressiv pernisiyöz anemi» başlığı altında 15 vahim anemi vakası takdim etti ve bilhassa gebelik anemileri üzerinde durdu.

1875 de William Pepper, Philadelphia'da neşrettiği 26 sahifelik makalesinde (Am. J. of Medical Sciences) anemi pernisiyözü kemik iliğinin primer bir hastalığı olarak bildirmiştir; Zira hastalarında yaptığı tetkiklerde bâriz kemik iliği hiperplâzisine rastlamış bulunuyordu.

Pernisiyöz aneminin etyolojisinde şimdiye kadar ortaya atılan hipotezler saymakla bitmez. Burada bunlardan bahsedecek değiliz.

Cahn ve Von Mering'in ilk defa olarak sağlam ve hastalarda yaptıkları mide asidi tetkiklerini müteakip (1886) midelerinde serbest kloridrik asid olmayan hastaların çoğunun anemik olduğu ve bu aneminin de pernisiyöz diye ayrılan gruba dahil olduğu nazarı dikkati çekti. Mammafiş yapılan mide suyu tetkikleri çok mahduttu. Faber ve Bloch 1900 e kadar üzerinde yemek testi yapılan ancak 33 pernisiyöz anemi vakası toplıyabilmişlerdir. Hâlen, persiniyöz anemi teşhisi koymak için serbest kloridrik asid noksanlığının esas şart olup olmadığı hususunda birbirine zıt bir çok fikirler mevcuttur. Meselâ Goldhamer 1000 vakanın hiçbir

rinde serbest kloridrik asid bulamamıştı. Haden, 546 persiniyöz anemi vakasının ancak birinde serbest kloridrik aside rastlandığını bildiriyor. Murphy ise en son makalesinde (Med. J. Australia) serbest kloridrik asid yokluğunun persiniyöz anemi teşhisi koymak için şart olmadığını serbest kloridrik asid ile persiniyöz aneminin aynı hastada bulunabileceğini iddia etmekte ve buna âit vakalar neşretmektedir.

W. B. Castle'in iç ve dış faktörleri ortaya koymasıyla persiniyöz anemi üzerindeki telâkkiler tamamiyle değişmiş ve bu hastalığa artık *Bacillus Welchii* (Herter 1900), *Streptokok* (Hunter 1904), v. s. gibi bakterilerin veya barsak florası toksinlerinin sebep olmadığı anlaşılmıştır.

1944 de Castle «Dışfaktörün» B kompleksine dahil, ısıya dayanıklı bir vitamin parçası olduğu kanatine varmıştı. Pernisiyöz anemide ilk muvaffakiyetli tedavi usulü 1920 de Whipple'un kan alarak anemi husule getirdiği köpekler üzerinde yaptığı besi deneyleriyle başlar. Whipple bu deneylerinde en müessir gıda olarak karaciğeri bulmuş ve bunu 1925 de yaptığı neşriyatla açıklamıştı. Bundan ilham alarak Minot ve Murphy karaciğeri, klinikte pernisiyöz anemili hastalar üzerinde denediler. Sonuç fevkalâde idi. Daha ilk hafta içinde bâriz bir retikülosit artışı görülmüyordu. Böylece karaciğerin bu hastalıkta spesifik bir deva olduğu anlaşılmış oldu. Şimdi, bu antipernisiyöz kudretin hangi unsura âit olduğunu bulmak kâhyordu. O zamandanberi karaciğer ekstrelerinin tasfiyesine ve bu müessir maddenin keşfine uğraşılırmıştır.

Clark (2) karaciğer ekstrelerinde vitamin B faktörlerinin bulunduğunu, ve rafinene preparasyonların da çiğ karaciğer kadar yahut daha fazla riboflavin, niacin, pantothenic acid, vitamin Bc (Folic acid) ihtiva ettiğini görmüş, fakat bu B vitamini unsurlarından hiçbirinin doğrudan doğruya anti-pernisiyöz anemi olduğuna dair bir delil elde edememişti.

Pernisiyöz anemi tedavisinde ikinci büyük adım, Spies ve arkadaşlarının (3) «Folic acid'i keşfetmesiyle atılmıştır. Folic acidin muhtelif adları vardır. Meselâ bakterilerin besisi üzerinde uğraşan araştırmacılar «*Lactobacillus Casei Factor*» «*Streptokokus Faecali factor*», piliçlerin nütrüsyonel anemisini tetkik edenler «Vitamin Bc», maymunların Spruya benzer sindromu ile uğraşanlar «Vitamin M» bu aktif prensibi ıspanaktan elde eden kimyacılar «Folic acid» -Folium lâtinçe yaprak demektir-, ismini vermişlerdir. Uzvi kimyacılar ise, şimik strüktürünü nazarı itibare alarak «Pteroylglutamic acid» namını münasip görmüşlerdir. Bu madde maya, karaciğer, yumurta ıspanak, v.s. gibi vitamin B complexinden zengin olan yiyeceklerde mevcuttur. Fakat gıda maddelerindeki Folic acid serbest halde olmayıp kombine şekilde bulunmaktadır. Normal şahıslardaki «Conjugase» denen bir enzimin bu mürekkebi parçala-



arak serbest pteroylglutamic acidi meydana çıkardığı ve ancak serbest şeklin aktif prensib olduğu anlaşılmıştır. Folic Acid dış faktör değildir. çünkü tesir etmesi için mide suyuna ihtiyaç yoktur. Son zamanlarda Spies ve arkadaşları Thymonucleic acidten derive «Thymine» i pernisiyöz anemi tedavisinde kullanmışlar (günde 4,5-15 miligram) ve remisyon husule geldiğini görmüşlerdir. Spies Folic acidin Thymine veya Thymine'e benzer maddeler sentezinde bir enzyime yahut Co-enzyme gibi rol oynadığını iddia etmektedir.

Bazılarına pernisiyöz anemili hastalarda Folic acid birleşiklerini parçalıyacak enzyime (Conjugase) yoktur. Karaciğerin vazifelerinden birinin de işte bu enzim sisteminin vücutta normal vazife görmesi için lüzumlu bazı maddeleri temin etmek olması çok muhtemeldir. Folic acid ancak makrositik kan tablosu ve megaloblastik kemik iliği ile karakterize anemilerde müessirdir. Bu gruba şunlar da girer: Pernisiyöz anemi, Sprue, Nütrisyonel makrositik anemi, makrositik gebelik anemisi, ufak çocukların megaloblastik anemisi. Bu keşif önce çok büyük heyecan uyandırdı ve ilaç kliniklerde geniş mikyasta kullanılmaya başlandığı gibi derhal piyasaya da muhtelif kombinasyonlar -Demirli, C vitamini halinde döküldü. Fakat, her yeni çıkan ilaçta olduğu gibi sonradan bunun da mahzuru bulunduğu meydana çıktı. Gerçi günde 5-10 miligram Folic acid verilen hastalarda retikülositoz, alyuvar, hemoglobin, trombosit ve lökosit sayılarında artış, subjektif durumda süratli bir salâh göze çarpıyorsa da nörolojik bozukluklarda hiçbir iyilik husule gelmediği gibi Folic acid tedavisi esnasında sübakut kombine spina kordalis dejenerasyonun zuhur edebileceği müşahade olundu. Hattâ bu maddenin nörolojik bozuklukların husulünü kamçıladığına dair vakalar neşrolundu.

Nitekim Haziran 1948 de Castle ve Dameshek'in kliniklerine devam ettiğim zaman Folic acidi âdeta bir zehir telâkki edildiğini ve kat'iyen kullanılmadığını hayretle gördüm. Pteroylglutamic acidin hematolojik tabloyu normale çevirdiği halde nörolojik arazlara iyi gelmemesi ve nörolojik, hematolojik arazdan birinin bir hastada, ötekinin öteki hastada ön safhayı işgal etmesi hematolojisitleri pernisiyöz anemide ayrı ayrı iki faktörün rol oynadığı fikrine götürmüştür.

Pernisiyöz anemide üçüncü büyük safha, B 12 vitamininin keşfiyle açılmış bulunmaktadır.

1942 de Randolph West ve arkadaşları karaciğerdeki «Anti-pernisiyöz anemi faktörünün daha fazla purifiye olabileceğini gösterdiler. Bilâhare Mary S. Shorb ile George M. Briggs klinikte son derecede müessir olan bir fraksiyonun Lactobacillus lactis Dorner'in gelişimini aktive ettiğini müşahade ettiler. Dr. Shorb, bu mikroorganizmanın gelişimi için

henüz daha tamamiyle idantifiye olunamayan iki unsura ihtiyaç olduğunu gördü. Bunlardan biri (LLD) ticaretteki karaciğer preparasyonlarının aktif prensibi ile ilgili gözüküyordu. Nihayet E. L. Rickes ve arkadaşları klinikte müessir olan karaciğer preparasyonlarının daha ince tasfiyesi ile pek az miktarda olmak üzere billûri bir madde elde ettiler. Bu madde *Lactobacillus Lactis*in gelişmesinde son derecede aktif idi. Adına B 12 vitamini dediler. Ufak, kırmızı iğneler halinde kristalize olan bu vitamin Randolph West ve ayrıca W. B. Castle tarafından pernisiyöz anemili hastalar üzerinde denenmiş bulunmaktadır. Randolph West üç pernisiyöz anemili hastadan birinde bir tek 150 mikrogramlık B 12 vitamini zerkinin kuvvetli bir hematopoetik cevaba sebep olduğu gibi diğer iki hastasında doz birinde 3 öbüründe 6 mikrogramlık dozların süratle rotikülesitoz, Hemoglobin, Alyuvar artışı husule getirdiğini bildirmektedir. William B. Castle'ın vakasında ise günde 5 mikrogram kullanılmış ve adale içine yapılan zerklerin 4 gün retiküloist krizi husule gelmiştir.

Daha enteresan tarafı, hastadaki akut kombine sistem hastalığı ki bu nörolojik tagayyürün evvelce yapılan folic acid tedavisine bağlı olmasının çok muhtemel olduğu müellif tarafından ileri sürülmektedir- tamamiyle düzelmiştir.

B 12 vitamininin pernisiyöz anemideki hem hematolojik, hem de nörolojik bozukluklara iyi geldiği bu iki, ayrı gibi gözüken tabloların bir tek faktör noksanlığına bağlı bulunduğu anlaşılmıştır. Yapılan tetkikler, karaciğer ekstrelerine karşı allerjik olan hastanın B12 vitaminine hassas olmayacağını yöstermiştir.

Hemen aynı zamanda İngiltere'de Smith (5) öküz karaciğerinden kırmızı renkte, amorf pigment izale etmiş bulunmaktadır. Bu kırmızı pigmentlerin ikisinin de pernisiyöz anemile gayet müessir oldukları bildirilmektedir. Keza iki faktör de nörolojik lezyonlar iyi gelmektedir.

### Özet :

1 — Folic acid pernisiyöz anemideki hematolojik tabloyu normale çevirirse de nörolojik değişikliklere hiçbir tesir yoktur.

2 — B 12 vitamini Pernisiyöz anemideki hem anormal hematolojik hem de nörolojik tagayyürleri normale çevirir.

Adale içine günde 1 mikrogram kadar ufak dozdaki B 12 vitamini zerklerinin kâfi geleceği tahmin olunmaktadır. Karaciğer ekstrelerinde ki allerjik reaksiyonlara sebep olan madde ile vitamin B 12 aynı değildir.



Son söz olarak şunu söyleyelim ki B 12 vitaminin keşfi ile pernisiyöz anemi hakkındaki soruların hepsi cevaplandırılmış olmuyor. Nörolojik ve hematolojik değişiklikler aynı faktöre bağlı iseler neden pernisiyöz anemili hastada nörolojik bozukluk da husule gelmiyor. Meselâ neden Türkiye'de nörolojik bozukluk ender husule geliyor? Acaba ilerde bu B 12 nin de bir mahzuru çıkacak mıdır? Bunları istikbal gösterecektir Tıbbda hiçbir zaman acele etmiyerek ağırbaşlılıkla müteakip neşriyatı beklemenin en doğru yol olacağını geçmişteki tecrübelerden kâfi derecede öğrenmiş bulunuyoruz.

### MÜRACAAT OLUNAN NEŞRİYAT

1 — Castle, W., B., Ross, J. B. Davidson, C. S., Burchenal, J. H. Foks, H. J. and Ham. T. H.: Extrinsic Factor in Pernicious Anemia; Ineffectiveness of purified casein and of identified components of vitamin B complex. Science, V. 100, No. 2587, July 28, 1944, 81 - 85.

2 — Clark, G. W.: Vitamin Content of Liver Extracts for Parenteral Use: A comparison of crude and concentrated preparations. Am. J. Med. Science, April 1946, V. 209, No. 4, 520-524.

3 — Spies, T.D., Vilter, C.F., Koch, M.B. and Caldwell, M.H.: Observations of the anti-anemic properties of synthetic Folic Acid South Med. J., November 1945, V. 98, No. 11, 707 - 709.

4 — Rickes, E.L., Brink, N.G. Konjuszy, F.R., Wood, T.R. and Folkers, K. Crystalline Vitamin B12. Science April, 1948, V. 107, No. 2781, 396-397.

5 — Smith, E.L.: Purification of anti-pernicious factors from liver. Nature, April 24, 1948, V. 161 No. 4049, 638-639.

6 — Addison, W.: Anemic disease of suprarenal capsule, Lond. Med. Gazette 43: 517-518, 1849.

7 — Vierordt, K.: Zahlungen der Blutkörperchen den Menschen Arch. f. Physiol. Helik. 11:327-331, 1852.

8 — Addison, T.: On the constitutional and local effects of the suprarenal capsules. London, S. Highley, 1855.

9 — Castle, W.B. and Locke, E.A.: Observations on the etiological relationship of achilia gastrica to pernicious anemia.

J. Clin. Inves. 6:2-3, 1928-29.

10 — Murphy.

Med. J. Australia Volume 35, No. 17, 1948.

11 — Shorb, M. S.

J. Biol. Chem. 1947, 169, 455.

12 — Shorb, M. S.

Journal of Bacteriology 1947, 53, 669.

13 — Lionel Berk, Derek Denny-Brown, Maxwell Finland and William B. Castle Effectiveness of Vitamin B 12 in combined system disease The New England J. of Med. August 26, 1948.

14 — Bethell, F.H. and Sturgis, C.C. Relation of therapy in pernicious anemia to changes in nervous system, early and late results in series of cases observed for periods of not less than 10 years, and early results for treatment with folic acid

Blood 3:69-90, 1948.

15 — Ross, J.F., Belding, H. and Paegel, A. L. Develepoment and progression of subacute combined degeneration of spinal cord in patients with pernicious anemia treated with aybthetic pteroylglutamic acid

Blood 3 : 69 - 90, 1948.

16 — O. C. Hansen - Pruss

Pernicious Anemia: relapse of patients receving Folic acid Am. J. of Scienes, Vol 214, Pages 466 - 468, Nev., 1947.

---