

## Kolşisin Tedavisi Altındaki Ailevi Akdeniz Ateşi Tanısı ile Takip Edilen Çocuk Hastalarda Vitamin B12 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

### *Evaluation of Vitamin B12 Levels in Pediatric Familial Mediterranean Fever Patients on Colchicine Treatment*

Özge Başaran, Nermin Uncu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Bölümü Ankara

#### **ÖZ:**

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), ateş ve serözit atakları ile karakterize otoinflamatuvar bir hastalıktır. Düzenli olarak kullanılan günlük 1-2 mg kolşisin tedavisi ile AAA atakları azalmakta ya da tamamen geçmektedir. Bu çalışma ile pediatrik AAA hastalarında serum vitamin B12 düzeylerinin değerlendirilmesi, kolşisin tedavisinin süresi ve dozu ile vitamin B12 düzeyi arasında ilişki olup olmadığının araştırılması planlanmıştır.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** En az bir yıldır düzenli kolşisin tedavisi alan AAA tanılı 98 çocuk hasta ile yaş ve cinsiyet olarak benzer özellikteki 49 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar almakta oldukları kolşisin süresine ( $\leq 3$  yıl ve  $> 3$  yıl) ve kolşisin dozuna ( $\leq 1$  mg/gün ve  $> 1$  mg/gün) göre iki gruba ayrılmıştır.

**BULGULAR:** Hasta ve sağlıklı bireyler arasında vitamin B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $295,14 \pm 171,62$  pg/mL ile  $301,55 \pm 148,86$  pg/mL,  $p=0,66$ ). 3 yıl ve daha az süredir kolşisin tedavisi alan hastalar ( $310,22 \pm 141,5$  pg/ml) ile 3 yıldan daha uzun süredir kolşisin tedavisi alan hastaların ( $281,81 \pm 170,47$  pg/ml) vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,589$ ). 1 mg/gün 'den fazla miktarda kolşisin tedavisi alan hastaların medyan vitamin B12 düzeyleri, 1 mg/gün ve daha az miktarda kolşisin tedavisi alan hastaların medyan vitamin B12 düzeylerine göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $197$  pg/ml ile  $275$  pg/ml,  $p=0,04$ ).

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Çalışmamız ışığı altında düşünüldüğünde düzenli kolşisin tedavisi alan hastalarda vitamin B12 düzeylerinin bakılmasına gerek yoktur. Ancak yüksek dozlarda kolşisin alan hastalarda vitamin B12 düzeyinin düşük olabileceği akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Ailevi Akdeniz Ateşi, kolşisin, vitamin B12, pediatrik

*Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.*

*Sorumlu yazar yazışma adresi: Özge BAŞARAN. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Bölümü; Ankara, Türkiye*  
*E-posta: ozgesalor@yahoo.com*

## **SUMMARY:**

**INTRODUCTION:** Familial Mediterranean fever (FMF) is an auto inflammatory disease characterized by acute, short episodes of serosal membrane inflammation and fever. Regular prophylactic treatment with colchicine at a dose of 1 – 2 mg daily prevents or substantially reduces FMF attacks and complications. The aim of this study is to evaluate the serum vitamin B12 levels in pediatric FMF patients and also compare the duration and dosage of colchicine therapy and vitamin B12 levels.

**METHODS:** Ninety-eight pediatric FMF patients on at least one-year colchicine therapy and age and sex matched 49 healthy controls were enrolled. Complete blood count and vitamin B12 levels were measured. Patients were divided into two groups according to the duration (more than 3 years and less than 3 years) and dosage (more than 1mg/day and less than 1mg/day) of colchicine therapy.

**RESULTS:** The mean vitamin B12 values were not significantly different between the patient and control groups ( $295.14 \pm 171.62$  pg/mL vs.  $301.55 \pm 148.86$  pg/mL,  $p=0.66$ ). Mean vitamin B12 level of the patients that were on colchicine therapy for more than 3 years ( $208.37 \pm 40.57$  pg/ml) was not significantly different from the patients who were on colchicine therapy for less than 3 years ( $390.77 \pm 124.19$ ) ( $p=0.0001$ ,  $p<0.005$ ). Median vitamin B12 levels were significantly lower in patients who received 1mg/day and higher colchicine therapy than the patients that received less than 1mg/day colchicine therapy (275 pg/ml vs. 197 pg/ml,  $p=0.04$ ).

**DISCUSSION and CONCLUSION:** According to our study results there is no need to evaluate serum vitamin B12 levels regularly in patients receiving colchicine treatment. On the other hand vitamin B12 levels may be decreased in patients on high dosage of colchicine.

**Keywords:** Familial Mediterranean fever, colchicine, vitamin B12, pediatric

## Giriş

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) otozomal resesif olarak kalıtılan otoinflamatuar bir hastalıktır. Tekrar eden ateş ve poliserözit atakları ile karakterizedir. Özellikle Türkler, Yahudiler, Ermeniler ve Araplar gibi Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinde sık görülür. Tanısı karakteristik klinik özellikler ve aile hikayesi ile konulabilmektedir. Ataklar kendi kendisini sınırlamakla birlikte, tedavisiz kalan bazı hastalarda böbrek yetmezliğine kadar giden AA tipi amiloidoz geliştirebilir (1). Tedavisinde kolşisin 1972 yılından bu yana kullanılmaktadır. Uygun dozlarda kolşisin tedavisi ile hem atak sıklığı ve sayısı hem de hastalığın komplikasyonları engellenebilmektedir (2,3). Kolşisin tedavisinin bilinen pek çok yan etkisi (pansitopeni, miyopati, döküntü, nöropati vb.) bulunmakla birlikte en sık görülen yan etkisi gastrointestinal sistem üzerindedir (ishal ve dispepsi) (4). Kolşisin mukozal hücrelerdeki B12-intrinsik faktör (İF) kompleksinin reseptör seviyesini azaltarak vitamin B12 emilimini azaltabilmektedir. Bu etki doz bağımlı ve geri dönüşümlüdür (5,6). Vitamin B12 eksikliği fark edilmediği takdirde hematolojik, nöropsikiyatrik, sindirim sistemi ile ilgili belirtilere yol açabilmektedir. Özellikle nöropsikiyatrik belirtiler anemi ortaya çıkmadan da gelişebileceği için eksikliğin önceden fark edilmesi önem taşımaktadır (7)

Bu çalışmanın amacı, kolşisin tedavisi alan AAA' lı çocuklarda serum vitamin B12 düzeylerinin değerlendirilmesi ve bu düzeylerin ilaç dozu ve ilaç kullanım süresinden etkilenip etkilenmediğinin araştırılmasıdır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya hastanemiz çocuk romatoloji kliniğinde izlenmekte olan AAA tanısı alan çocuk hastalar dâhil edildi. Hastaların dosyaları geriye yönelik olarak taranarak vitamin B12 düzeyi bakılmış olan ve bu sırada en az 1 yıldır kolşisin tedavisi almakta olan hastalar ayrıldı. Hastalardan birden fazla sayıda vitamin B12 düzeyi bakılmışsa en son bakılan düzeye göre çalışmaya dahil edildi. Birlikte başka kronik hastalık hikâyesi bulunan, vejeteryen tipi beslenen ya da vitamin desteği kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Buna göre toplam 98 AAA hastası ve daha öncesinde çocuk polikliniklerinde izlenmekte olup serum vitamin B12 düzeylerine bakılmış benzer yaş ve cinsiyette 49 çocuk kontrol grubu olarak alındı. AAA tanısı Yalçınkaya-Özen tanı kriterlerine göre konuldu (8). Hastanemiz laboratuvarında vitamin B12 için referans aralıkları 126-505 pg/ml' dir. Hasta ve kontrol grubunun tam kan sayımı parametreleri, vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldı. Hastalar almakta oldukları kolşisin süresine ( $\leq 3$  yıl ve  $> 3$  yıl) ve kolşisin dozuna ( $\leq 1$  mg/gün ve  $> 1$ mg/gün) göre iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında tam kan sayımı parametresi ve vitamin b12 düzeyleri yönünden karşılaştırma yapıldı.

Çalışma için hastanemiz etik kurulundan onay alındı (protokol no: 2017-008).

**İstatistiksel Analiz:** SPSS (sosyal bilimler için istatistik programı) programının 11, 0 sürümü ile yapıldı. Parametrik veriler, ortalama  $\pm$  standart sapma, parametrik olmayan veriler ortanca (minimum-

maksimum) ve kategorik veriler de yüzde olarak sunuldu. Örneklem büyüklükleri ve değişken dağılımları göz önünde bulundurularak gruplar arası karşılaştırmalarda Student t testi, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ise Ki Kare testi kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Hastaların yaş ortalaması  $11,9 \pm 4,0$  yıl, kontrol grubunun ise  $11,3 \pm 4,0$  yılı. Hasta grubunda kız/erkek dağılımı 1,45, kontrol grubunda ise 1,22 idi. Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo1). Hasta ve sağlıklı bireyler arasında ortalama vitamin B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $295,14 \pm 171,62$  pg/mL ile  $301,55 \pm 148,86$  pg/mL,  $p=0,66$ ). Hasta ve kontrol grubunda hematokrit, hemoglobin ve ortalama eritrosit hacmi (OEH) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

**Tablo 1:** hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları

	Hasta (n=98)	Kontrol (n=49)	p
Yaş, ortalama (SD), yıl	11,99 ( $\pm 4,0$ )	11,3 ( $\pm 4,0$ )	0,325
Kız/erkek, n (%)	58/40 (59,2/40,8)	27/22 (55,1/44,9)	0,565
Kız/erkek oranı	1,45	1,22	
Vitamin B12 (pg/ml)	295,14 ( $\pm 157,39$ )	301,55 ( $\pm 148,86$ )	0,669
Hemoglobin (gr/dl)	12,87 ( $\pm 0,96$ )	13,24 ( $\pm 0,932$ )	0,715
Hematokrit (%)	38,8 ( $\pm 2,76$ )	39,1 ( $\pm 3,47$ )	0,386
Ortalama eritrosit hacmi (fL)	77,1 ( $\pm 5,28$ )	81,7 ( $\pm 4,43$ )	0,178

Hasta grubunda vitamin B12 düzeyi düşük olarak saptanan 6 hasta, kontrol grubunda ise 1 birey vardı ( $p=0,426$ ). Hastaların kolşisin kullanma sürelerinin ortanca değeri 3,5 yıl (1-5 yıl) olarak bulundu. 3 yıl ve daha az süredir kolşisin tedavisi alan hastalar ( $310,22 \pm 141,5$  pg/ml) ile 3 yıldan daha uzun süredir kolşisin tedavisi alan hastaların ( $281,81 \pm 170,47$  pg/ml) ortalama vitamin B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,589$ ). 1 mg/gün 'den fazla miktarda kolşisin tedavisi alan hastaların ortanca vitamin B12 düzeyleri, 1 mg/gün ve daha az miktarda kolşisin tedavisi alan hastaların ortanca vitamin B12 düzeylerine göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $197$  pg/ml ile  $275$  pg/ml,  $p=0,04$ ). Tam kan sayımı parametleri karşılaştırıldığında ise tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2 ve 3).

**Tablo 2:** Kolşisin kullanım süresine göre laboratuvar sonuçları

	≤3 yıl (n= 46)	> 3yıl (n=52)	p
Vitamin B12 (pg/ml)	310,22± 141,5	281,81± 170,47	0,589
Hemoglobin (gr/dl)	12,69±0,92	13,03±0,97	0,435
Hematokrit(%)	38,5 ±2,73	39,2±2,77	0,609
Ortalama eritrosit hacmi (fL)	76,0 ±4,87	78,03±5,5	0,934

**Tablo 3:** Günlük kolşisin dozuna göre laboratuvar sonuçları

	≤1 mgr/gün (n= 80)	>1 mgr/gün (n=18)	p
Vitamin B12 (pg/ml)	275 (94-977)	197 (107-679)	<b>0,040</b>
Hemoglobin (gr/dl)	12,8 (11,1-15,9)	12,6 (11,2-14,4)	0,147
Hematokrit (%)	38,45 (33,8-47,7)	38,15 (34,9-44,1)	0,591
Ortalama eritrosit hacmi (fL)	77,7 (65,3-91,8)	77,15 (62,9-86,3)	0,934

## Tartışma

Kolşisin tedavisi uzun dönemden beri gut, Behçet hastalığı ve AAA gibi romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda kolşisinin perikardit, koroner arter hastalığı, diğer inflamatuvar hastalıklarda da kullanılabileceği belirtilmektedir (9). Düşük dozlarda kolşisin tedavisinin ishal, bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi sık görülen yan etkileri olabilmektedir (2). Bu yan etkilerden birisi de daha önce bir kaç seride de bildirilmiş olan geri dönüşümlü vitamin B12 eksikliğidir. İlk olarak 1968 yılında Race ve arkadaşları kolşisinin ileal mukoza fonksiyonunu bozarak geri dönüşümlü vitamin B12 emilimini engellediği öne sürülmüştür (5). Peşi sıra 1979'da Stopa ve arkadaşları yine ileal mukoza hasarı yoluyla kolşisinin vitamin B12' nin emilimini geri dönüşümlü olarak engellediğini hayvan deneylerinde ortaya koymuşlardır(10). Webb ve arkadaşları ise yine insanlarda kolşisin tedavisi ile IF-vitamin B12 kompleksinin reseptör sayısında geri dönüşümlü olarak azalma olabileceği ve buna bağlı olarak vitamin B12 emiliminde azalmaya yol açabileceğini yayınlamışlardır (6). Kolşisin tedavisinin bilinen bir yan etkisi de nöropatidir (11). Palopali ve ark yapmış olduğu yayında kolşisin tedavisi alan hastalarda gelişen nöropatinin olası nedenlerinden birisi olarak vitamin B12 eksikliği olduğunu göstermişlerdir. (12). 2011 yılında Türkiye'de yapılan bir çalışmada AAA tanısı ile izlenmekte olan 42 çocuk hasta değerlendirilmiştir. Hastaların kolşisin tedavisi

öncesinde ve sonrasında bakılan vitamin B12 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Kolşisin tedavisi sonrasında bakılan vitamin B12 düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuş, bu sonuç kolşisin tedavisinin vitamin B12 emilimini etkilediğini desteklediği şeklinde yorumlanmıştır. Hastaların günlük kullanmakta oldukları kolşisin dozu ile vitamin B12 düzeyi arasında ise korelasyon saptanmamıştır (13). Bizim çalışmamızda farklı olarak hasta ve kontrol grupları arasında vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamış, ancak 1mg/gün' den yüksek dozda alan hastalarda vitamin B12 düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

2012 yılında yapılan bir çalışmada da kolşisin tedavisi alan çocuk AAA hastalarının vitamin B12 düzeyleri raporlanmıştır. Bu çalışmada 5 yıl ve daha uzun süredir kolşisin tedavisi alan hastaların serum vitamin B12 düzeylerinin 5 yıldan daha kısa süredir kolşisin kullanan hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Ancak her iki grupta da vitamin B12 düzeyleri normal aralıklarda bulunmuştur. Yine aynı çalışmada 5 yıldan uzun süredir kolşisin kullanan hastalarda OEH' nin 5 yıldan az kullanan hastalar göre anlamlı olarak yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda 3 yıl ve daha az süredir kolşisin tedavisi alan hastalar ile 3 yıldan daha uzun süredir kolşisin tedavisi alan hastaların ortalama vitamin B12 düzeyleri karşılaştırılmış. Ve süre temel alındığında vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak hastaların kullanmakta oldukları kolşisin dozlarına göre bir karşılaştırma yapılmamıştır (14).

2013 yılında Gemici ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 95 AAA hastası ile 90 sağlıklı kontrolün vitamin B12 düzeyleri incelenmiştir. Hastaların tümü en az 2 yıldır kolşisin tedavisi kullanmaktadır. Bu çalışmaya 15 kolşisin tedavisi başlanmamış AAA hastası da dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ortalama vitamin B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla miktarda vitamin B12 eksikliği olan birey bulunmuştur. AAA hastalığının kendisinin de vitamin B12 eksikliği yapabilme ihtimaline yönelik olarak 15 hasta da kolşisin tedavisi başlanmadan çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu grup ile kolşisin almakta olan grup karşılaştırıldığında vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (15). Benzer bir önerme ile Yeşilova ve arkadaşları Behçet hastalarında vitamin B12, folat ve homosistein seviyelerini incelemişler, düşük buldukları vitamin B12 seviyesinin kronik inflamasyona bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Ancak bu çalışmada kolşisin kullanımı ve B12 seviyeleri ile ilgili bir karşılaştırma ve yorum yapılmamıştır (16). Geriye dönük bir çalışma olması, hastalardaki homosistein düzeylerinin çalışılmamış olması ve hastalarımızın kolşisin tedavisine başlanmadan önceki serum vitamin B12 düzeylerinin bakılmamış olması çalışmamızdaki kısıtlayıcı etmenler arasında sayılabilir.

Sonuç olarak biz de kendi hastalarımızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptamadık. Benzer şekilde uzun ve kısa süreli tedavi alan hastaların vitamin B12 düzeyleri arasında da anlamlı fark saptanmadı. Ancak yüksek doz tedavi alan hastalarda her ne kadar normal sınırlar arasında seyretse ve anemiye yol açmasa da vitamin B12 düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. Bu nedenle kendi çalışmamız ışığında düşünüldüğünde düzenli

kolışisin tedavisi alan hastalarda vitamin B12 düzeylerinin bakılmasına gerek yoktur. Ancak 1mg/gün üzerinde kolışisin tedavisi alanlarda vitamin B12 düzeyleri ölçülüp, gerekli görüldüğü durumlarda destek tedavilerinin başlanması önerilebilir.

### **Kaynakça:**

- 1) Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med.* 2007;65:318-24.
- 2) Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1972;287:1302-20.
- 3) Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Aksentijevich I, Koziol DE, et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 2000;27:1703-7.
- 4) Levy M, Spino M, Read SE. Colchicine: a state-of-the-art review. *Pharmacotherapy.* 1991;11:196-211.
- 5) Race TF, Paes IC, Faloon WW. Intestinal malabsorption induced by oral colchicine. Comparison with neomycin and cathartic agents. *Am J Med Sci.* 1970;259:32-41.
- 6) Webb DI, Chodos RB, Mahar CQ, Faloon WW. Mechanism of vitamin B12 malabsorption in patients receiving colchicine. *N Engl J Med.* 1968;279:845-50.
- 7) Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr.* 2001;138:10-7.
- 8) Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:395-8.
- 9) Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine--Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:341-50.
- 10) Stopa EG, O'Brien R, Katz M. Effect of colchicine on guinea pig intrinsic factor-vitamin B12 receptor. *Gastroenterology.* 1979;76:309-14.
- 11) Kuncel RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper M. Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med.* 1987;316:1562-8.
- 12) Palopoli JJ, Waxman J. Colchicine neuropathy or vitamin B12 deficiency neuropathy? *N Engl J Med.* 1987;317:1290-1.
- 13) Yilmaz R, Ozer S, Ozyurt H, Erkorkmaz U. Serum Vitamin B12 status in children with familial mediterranean fever receiving colchicine treatment. *HKJ Paediatr (new series).* 2011;16:3-8
- 14) Akyuz SG, Erguven M, Hamzah OY. Do Vitamin B12 Levels Need to be Evaluated in FMF Cases Having Long Term Colchicine Treatment? *Annals of Paediatric Rheumatology.* 2012;1:139-42.
- 15) Gemicci AI, Sevindik ÖG, Akar S, Tunca M. Vitamin B12 levels in familial Mediterranean fever patients treated with colchicine. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:57-9.
- 16) Yesilova Z, Pay S, Oktenli C, Musabak U, Saglam K, Sanisoglu SY, et al. Hyperhomocysteinemia in patients with Behçet's disease: is it due to inflammation or therapy? *Rheumatol Int.* 2005;25:423-8.