

Sebahat ÖZDEM¹
Meral GÜLTEKİN²



ARAŞTIRMA

YAŞLILARDA SERUM B12 VİTAMİNİ, FOLAT VE PLAZMA HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİ

Öz

Amaç: Çalışmada yaşlılarda serum B12 vitamini, folat ve plazma homosistein düzeylerinin belirlenmesi ve aralarındaki ilişkilerin incelenmesi amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: 226 yaşlı (71.0 ± 7 yıl) ve 260 yaşlı olmayan (46.4 ± 11 yıl) kişide serum B12 vitamini, folat ve plazma homosistein düzeyleri ölçüldü. B12 vitamini düzeyleri <150 pmol/L olduğunda eksiklik için yüksek risk, 150-200 pmol/L arasında olduğunda ise sınırda eksiklik olduğu kabul edildi. Folat için eksiklik sınırı <11 nmol/L, homosistein için yüksek konsantrasyon >15 µmol/L olarak alındı.

Bulgular: Yaş ile B12 vitamini arasında negatif ($r = -0.26$, $p < 0.0001$), homosistein düzeyleri arasında ise pozitif ($r = 0.32$, $p < 0.01$) korelasyon saptandı. Yaşlılarda B12 vitamini ve folat düzeyleri yaşlı olmayanlara göre anlamlı olarak düşük, homosistein düzeyleri ise yüksek bulundu. Yaşlı grubun %22.6'sında B12 vitamini eksikliği için yüksek risk, %30.6'sında sınırda eksiklik, %10'unda folat yetmezliği ve %48'inde yüksek homosistein düzeyleri saptandı. Homosistein düzeyi yüksek yaşlıların %64'ünde B12 vitamini düzeyi <200 nmol/L, %4.6'sında folat düzeyi <11 nmol/L olarak bulundu. B12 vitamini ve homosistein düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($r = -0.32$, $p < 0.0001$).

Sonuç: Yaşlılarda düzenli olarak B12 vitamini, folat ve homosistein düzeyleri ölçümlerinin ve gerektiğinde B12 vitamini ve folat destek tedavisinin, bu yaş grubunda sık görülen bazı hastalıkların önlenmesi açısından faydalı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar sözcükler: B12 vitamini, Folat, Homosistein, Yaşlı.



RESEARCH

SERUM VİTAMİN B12, FOLATE AND PLAZMA HOMOCYSTEINE LEVELS IN THE ELDERLY

ABSTRACT

Objectives: It was aimed to determine the serum vitamin B12, folate and plasma homocysteine levels in elderly and to investigate the relations between these parameters.

Patients and Methods: Serum vitamin B12, folate and plasma homocysteine levels were measured in 226 elderly (71.0 ± 7 years) and 260 non-elderly (46.4 ± 11 years) subjects. Vitamin B12 levels <150 pmol/L and between 150-200 pmol/L were considered as high risk for deficiency and borderline deficiency, respectively. Deficiency limit for folate and high concentration for homocysteine were accepted as <11 nmol/L and >15 µmol/L, respectively.

Results: Age correlated negatively ($r = -0.26$, $p < 0.0001$) with vitamin B12 and positively ($r = 0.32$, $p < 0.01$) with homocysteine levels. Vitamin B12 and folate levels were significantly higher and that of homocysteine was significantly lower in elderly compared to non-elderly. In elderly group, 22.6% of subjects had high risk for vitamin B12 deficiency, 30.6% had borderline deficiency, 10% had folate deficiency and 48% had high homocysteine levels. In 64% of elderly with high homocysteine levels, the level of vitamin B12 was <200 nmol/L, and in 4.6% of the same group, folate level was <11 nmol/L. There was a significant relation ($r = -0.32$, $p < 0.0001$) between vitamin B12 and homocysteine levels.

Conclusion: It was concluded that regular measurements of vitamin B12, folate and homocysteine levels in elderly and vitamin B12 and folate supplement in cases where needed may be helpful in prevention of some diseases frequently observed in this age group.

Key words: Vitamin B12, Folate, Homocysteine, Elderly.

İletişim (Correspondance)

Dr. Sebahat ÖZDEM
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez
Laboratuvarı Klinik Biyokimya Departmanı ANTALYA
Tlf: 0242 227 43 43/33252 Fax: 0242 227 25 35
e-mail: ozdem@akdeniz.edu.tr

Geliş Tarihi: 20/12/2005
(Received)

Kabul Tarihi: 25/03/2006
(Accepted)

- 1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı, Klinik Biyokimya Departmanları ANTALYA
- 2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Departmanları ANTALYA



GİRİŞ

Yaşlı toplumda beslenme problemleri, yaşla ilgili fizyolojik değişiklikler, kronik hastalıklar ve yüksek sıklıkta ilaç kullanımını gibi nedenlerden dolayı vitamin eksiklikleri sık bir şekilde gözlenmektedir. Bu kimselerde gözlenen vitamin eksiklikleri arasında B12 vitamini eksikliği özellikle dikkat çekmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda kobalamin eksikliği için belirlenen cut-off değerleri farklı olduğu için, %5 ile %60 arasında değişen oranlarda B12 vitamini eksikliği bildirilmekle birlikte (1), genel olarak yaşlılardaki oranın %20 civarında olduğu kabul edilmektedir (1). Bununla birlikte B12 vitamini eksikliğinin klinik bulgularını değerlendirmek genellikle zordur. B12 vitamini eksikliği durumunda makrositik anemi, periferik nöropati ve omuriliğin subakut kombine dejenerasyonu gibi klasik bulgular nadiren gözlenir (2). Diğer taraftan, yorgunluk, halsizlik, kırgınlık, baş dönmesi, kognitif yetersizlik gibi diğer B12 vitamini eksikliği bulguları ise genellikle yaşlanmaya atfedilen şikayetlerdir. Bununla birlikte, B12 vitamini eksikliğinin klinik yansıma derecesinin serum B12 vitamini düzeyleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (2).

Yaşlı kimselerde B12 vitamini eksikliği yanısıra, %40 oranında folat eksikliği gözlenmekte, folat düzeyi normalin altındaki kimselerin %84'ünde ise homosistein düzeyleri artmaktadır (3). Folat eksikliği, B12 vitamini eksikliği gibi makrositik anemiye neden olmakla birlikte, nörolojik bulgular oluşturmaması ile B12 vitamini eksikliğinden ayrılmaktadır. B12 vitamini eksikliğinin doğru bir şekilde teşhis edilmesi ve folat eksikliğinden ayırd edilmesi oldukça önemlidir; B12 vitamini eksikliğinin folat desteği ile tedavi edilmeye çalışılması nörolojik bulgulara düzelleştirmeye yardımcı olacaktır (4).

B12 vitamininin temel fonksiyonu, hücre bölünmesi veya çoğalması için gerekli olan DNA sentezini, folik asidin kullanılmasını sağlayarak desteklemesidir. Hematopoetik hücreler, gastrointestinal epitel hücreleri, testis germinal hücreleri, serviko-vajinal hücreler ve epidermis hücreleri sürekli çoğalma ve yenilenme özelliğine sahip hücrelerdir. B12 vitamini eksikliği durumunda başta hematopoietik hücreler olmak üzere bu hücrelerde DNA sentezinde bozulma gözlenir. B12 vitamininin bir başka görevi santral ve periferik sinirlerin yapısında rol almasıdır (5). Ayrıca B12 vitamini folat ile birlikte, homosisteinin metiyonine dönüşümünde rol oynamaktadır. Dolayısıyla folat ve B12 vitamini eksikliği durumunda homosistein düzeylerinde artma görülmektedir (6,7).

Homosistein, metionin metabolizması sırasında oluşan ve tiol içeren bir aminoasittir. Genetik veya edinsel pek çok faktör, kan homosistein düzeylerini etkilemektedir. Homosistein metabolizmasına katılan enzimlerin (systationin β-sentaz veya termolabil etilentetrahidrofolat redüktaz) ya da metabolizması için gereken kofaktörlerin (folat, B6 vitamini, B12 vitamini) eksikliği durumlarında hiperhomosisteinemi oluşmaktadır (7).

Epidemiyolojik çalışmalar hiperhomosisteineminin, diğer risk faktörlerinin etkilerinden bağımsız bir şekilde periferik vasküler, serebrovasküler ve koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (8). Ayrıca yaş, cinsiyet ve kan kreatinin konsantrasyonu ile homosistein düzeyleri arasında da ilişki bulunmaktadır. Bunlara ek olarak beslenme alışkanlıkları ve yaşam stili (sigara, kahve ve egzersiz) gibi faktörlerin de homosistein düzeylerini değiştirebildikleri bilinmektedir.

Bu çalışmada yaşlı kimselerde serum B12 vitamini, folat ve plazma homosistein düzeylerinin belirlenmesi amaçlandı. Ayrıca B12 vitamini, folat ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiler incelendi.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma Grubu

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında Ekim 2003- Kasım 2005 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma grupları Antalya ilinde yaşayan, düzenli multivitamin veya vitamin preparatı almayan, aktif hareket edebilen, günlük yaşam aktivitelerini yardıma gereksinim duymadan gerçekleştirebilen, kardiyovasküler hastalık, kanser, kronik barsak hastalıkları ve emilim bozukluğu bulunmayan ve vejeteryan olmayan kişilerden oluşturuldu. Çalışmaya yukarıdaki kriterlere uygun 60 yaşından büyük 109 kadın, 117 erkek olmak üzere toplam 226 yaşlı (71.0 ± 7 yıl), ve 148 kadın, 112 erkek olmak üzere toplam 260 yaşlı olmayan kişi (46.4 ± 11 yıl) dahil edildi. Serum glikoz, kreatinin ve total kolesterol düzeyleri normal referans sınırları dışında olanlar çalışmaya alınmadı. Ayrıca tiroid hormon preparatları veya anti epileptik ilaçlar plazma total homosistein düzeyi ölçümünde interferans oluşturabildikleri için (9) bu ilaçları kullanmakta olan kişiler de çalışmaya dahil edilmedi.

Biyokimyasal Ölçümler

Biyokimyasal ölçümler için 10 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri alındı. Homosistein ölçümü için EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri buz içerisinde laboratuvara ulaştırıldı ve 1 saat içerisinde plazmaları ayrılıp çalışılncaya kadar -20 °C'de saklandı. B12 vitamini ve folat düzeyleri için serumlar ayrıldı ve çalışılncaya kadar -20 °C'de bekletildi. Serum B12 vitamini ve folat düzeyleri Roche Moduler E170 immünokimya cihazında elektrokemilüminesans yöntemi (ECLIA) ile, plazma homosistein düzeyleri ise Drew DS30 Total Homocystein sistemi ile ölçüldü.

Plazma homosistein ölçümlerinde 7.5 ve 18 µmol/L 'lük kontrol örneklerine ait interassay CV'ler %4.9 ve %5.7, intraassay CV'ler ise %3.6 ve %5.4 'dü. Serum B12 vitamini için 826 ve 348 pmol/L 'lük kontrol örneklerine ait interassay CV'ler %3.2 ve %4.6, intraassay CV'ler %2.8 ve %4.3, serum folat düzeyi için 14.9 ve 4.28 nmol/L 'lük kontrol örneklerine ait interassay CV'ler %2.4 ve %8.6, intraassay

**Tablo 1—** Yaşlı (>60 yıl) ve yaşlı olmayan (<60 yıl) gruplarda serum glikoz, kreatinin ve total kolesterol düzeyleri

Biyokimyasal Parametreler	Yaşlı Grup Ortalama ± SD	Yaşlı Olmayan Grup Ortalama ± SD	Referans Normal Değerler
Glukoz (mg/dL)	83.6 ± 7.4	76.6 ± 9.1	70.0-105.0
Total-Kolesterol (mg/dL)	184.0 ± 11.8	178.0 ± 16.0	150.0-200.0
Kreatinin (mg/dL)	0.78 ± 0.1	0.74 ± 0.6	Kadınlar için: 0.50-1.10 Erkekler için: 0.70-1.20

CV'ler ise %1.5 ve %5.0'di.

B12 vitamini düzeyleri <150 pmol/L olduğunda B12 vitamini eksikliği için yüksek risk, 150-200 pmol/L arasında olduğunda sınırda eksiklik olarak kabul edildi. Folat için eksiklik sınırı <11 nmol/L (10), homosistein için yüksek konsantrasyon >15 µmol/L olarak alındı (11).

İstatistiksel Analizler

Sonuçlar ortalama ± standart deviasyon olarak verildi. İstatistiksel analizler SPSS istatistik programı (SPSS, Chicago, IL, USA, versiyon 10) kullanılarak gerçekleştirildi. Ortalamalar arasındaki farkların anlamlılığı Student t testi ile değerlendirildi. Ölçümler arasındaki korelasyon, Pearson korelasyon analizi ile incelendi. Kullanılan testler için p< 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışma gruplarının serum glikoz, kreatinin ve total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 1). Yaş ile serum B12 vitamini, serum folat ve plazma homosistein düzeyleri arasındaki ilişki Şekil 1'de gösterilmiştir. Folat düzeyleri yaş ile negatif, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon gösterdi (r= -0.04 p>0.05, Şekil 1a). Yaş ile B12 vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon saptandı (r= 0.26, p< 0.0001, Şekil 1b). Diğer taraftan homosistein düzeyleri yaş ile anlamlı bir pozitif korelasyon gösterdi (r= 0.32, p<0.01, Şekil 1c).

Yaşlı ve yaşlı olmayan gruplarda serum B12 vitamini, serum folat ve plazma homosistein düzeyleri Tablo 2'de verilmiştir. Yaşlı grupta B12 vitamini ve folat düzeyleri yaşlı olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük, ho-

Tablo 2— Yaşlı (>60 yıl) ve yaşlı olmayan (<60 yıl) gruplarda serum B12 vitamini, serum folat ve plazma homosistein düzeyleri

	Yaşlı Grup (n=226)	Yaşlı Olmayan Grup (n=260)	P
B12 vitamini (pmol/L)	214.5 ± 96	245.4 ± 105	< 0.001
Folat (nmol/L)	21.9 ± 8	23.3 ± 8	< 0.05
Homosistein (µmol/L)	17.7 ± 14	11.5 ± 6	< 0.0001

mosistein düzeyleri ise yüksek bulundu.

Yaşlı gruptaki kimseler cinsiyetlerine göre ayrıldığında, serum B12 vitamini düzeyleri dışında kadın ve erkek grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. B12 vitamini düzeyleri yaşlı erkeklerde, yaşlı kadınlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo 3).

Yaşlı grubun %46.8'inde serum B12 vitamini düzeyleri normal, %22.6'sında <150 pmol/L, %30.6'sında ise 150-200 pmol/L arasında bulundu. Yaşlı olmayan grupta ise serum B12 vitamini düzeyleri normal sınırlarda olanların oranı %76, yüksek riskli B12 vitamini eksikliği olanların oranı %8 ve sınırda eksikliği olanların oranı %16 olarak bulundu.

Yaşlı kimselerin %10'unda, yaşlı olmayan kimselerin ise %1.5'inde folat yetmezliği tespit edildi. Yaşlı grubun %48'inde plazma homosistein düzeyleri yüksek bulunurken, yaşlı olmayan grupta bu oran %16.5 olarak bulundu (Tablo 4).

Homosistein düzeyi >15 µmol/L olan 108 yaşının 70'inde (%64) B12 vitamini düzeyi <200 nmol/L, 5'inde ise (%4.6) folat düzeyi <11 nmol/L olarak bulundu.

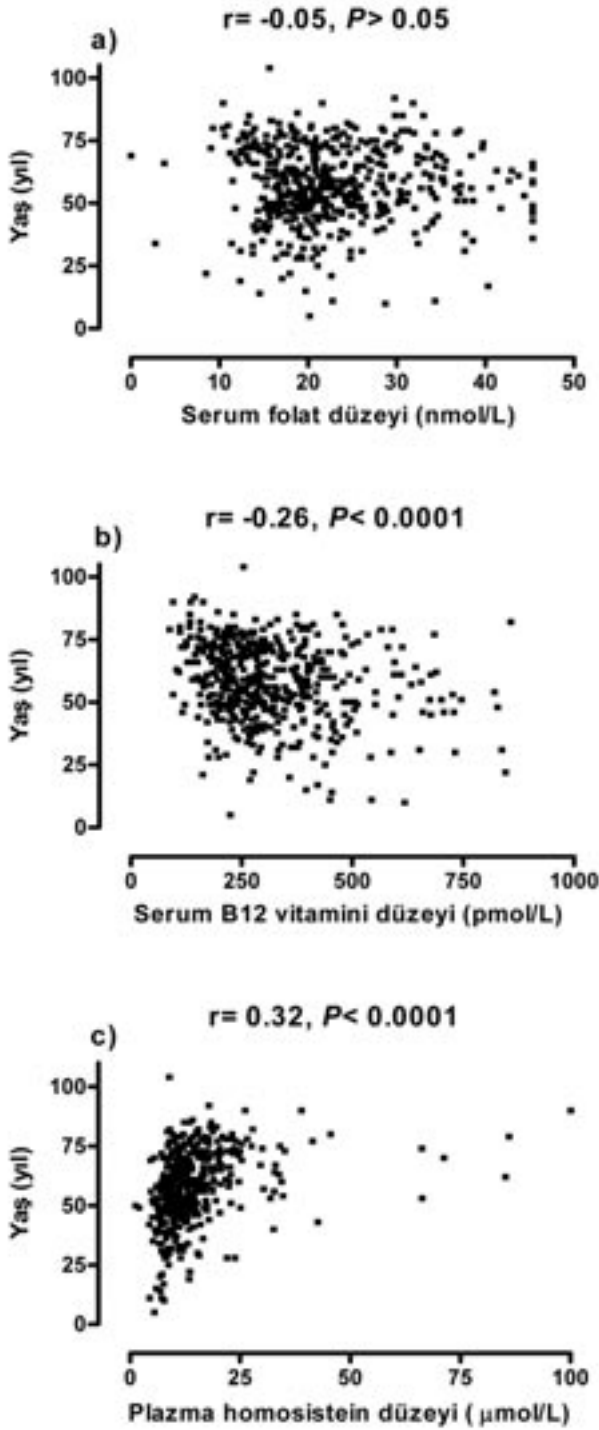
Yaşlı kimselerde serum B12 vitamini ile plazma homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif ilişki bulundu (r= -0.32, p<0.0001). Benzer şekilde serum folat düzeyi ile plazma homosistein düzeyi arasında negatif ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki saptandı (r= -0.05, p>0.05, Şekil 2).

TARTIŞMA

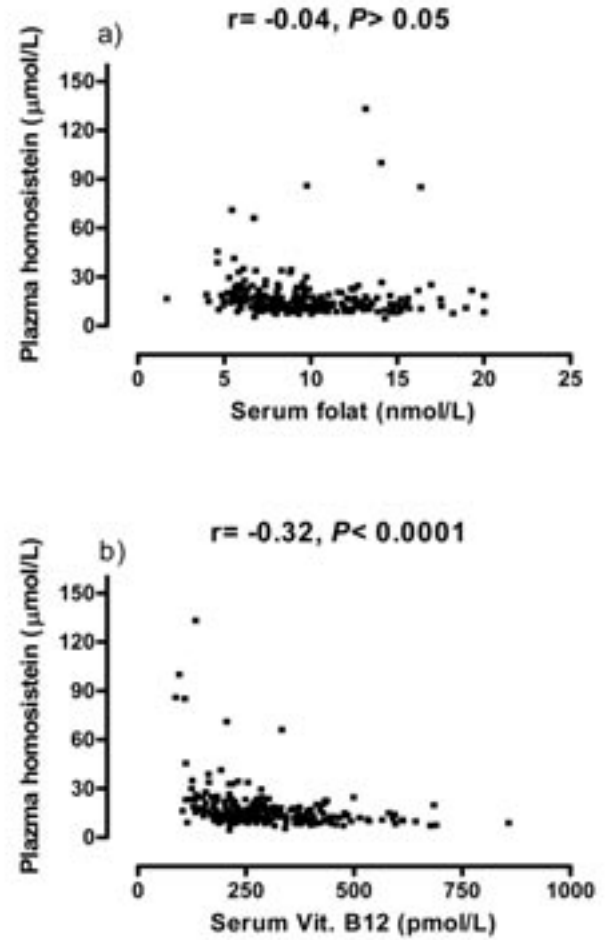
Bu çalışmada mevcut literatürle uyumlu şekilde (3,12) yaşlanma ile birlikte serum B12 vitamini ve folat düzeylerinde azalma, plazma homosisteinin düzeyinde ise artma olduğu saptanmıştır. Serum B12 vitamini düzeyi, yaş ile anlamlı bir negatif korelasyon göstermiştir (Şekil 1). Yaşlı grubun %53.2'sinde, yaşlı olmayan grubun ise %24'ünde B12 vita-

Tablo 3— Yaşlı kadın ve erkeklerde serum B12 vitamini, serum folat ve plazma homosistein düzeyleri

	Kadın (n=109)	Erkek (n=117)	P
B12 vitamini (pmol/L)	238.4 ± 104	192.4 ± 82	< 0.001
Folat (nmol/L)	22.4 ± 7	21.3 ± 8	> 0.05
Homosistein (µmol/L)	16.6 ± 1	18.7 ± 1	> 0.05



Şekil 1— Yaş ile serum folat (a), B12 vitamini (b) ve plazma homosistein (c) düzeyleri arasındaki ilişki.



Şekil 2— Yaşlı kimselerde plazma homosistein düzeylerinin serum folat (a) ve B12 vitamini (b) düzeyleri ile ilişkisi.

mini eksikliği bulunmuştur. Daha önceki çalışmalarda da yaşlılarda %5-60 oranlarında B12 vitamini eksikliği bildirilmiştir (1). Bu çalışmada serum B12 vitamini düzeyleri <150 pmol/L olduğunda B12 vitamini eksikliği için yüksek risk, 150-200 pmol/L arasında olduğunda ise sınırda eksiklik durumu olduğu kabul edilmiştir. Diğer taraftan Fenech ve ark.'ları serum B12 vitamini düzeylerinin 300 pmol/L'nin altında olduğu durumlarda, kan hücrelerinde DNA hasarı oluştuğunu, dolayısıyla serum düzeyleri normal olsa bile, hücre düzeyde B12 vitamini eksikliği oluşabileceğini bildirmiş ve serum B12 vitamini düzeyinin 200 pmol/L değil, 300 pmol/L'den yüksek olması gerektiğini belirtmişlerdir (13). Yaşlılarda vitamin B12 eksiklik sınırı 300 pmol/L alındığında B12 vitamini eksikliği, gerek bizim çalışmamızda bulunan gerekse yaşlı toplumda yapılan diğer çalışmalarda bildirilenlerden çok daha yüksek oranlarda mevcut olabilir.



Tablo 4— Yaşlı (>60 yıl) ve yaşlı olmayan (<60 yıl) gruplarda serum B12 vitamini, serum folat ve plazma homosistein düzeylerinin dağılımı

	Yaşlı Grup (%)	Yaşlı Olmayan Grup (%)
B12 vitamini		
<150 pmol/L	22.6	8
150-200 pmol/L	30.6	16
>200 pmol/L	46.8	76
Folat		
<5 nmol/L	10	1.5
>5nmol /L	90	98.5
Homosistein		
>15 µmol/L	48	16.5
<15 µmol/L	52	83.5

Yaşlılarda B12 vitamini eksikliğinin nedenleri henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Olguların küçük bir kısmında pernisiyöz anemi gibi otoimmün olaylar rol oynamaktadır. Pernisiyöz anemi beyaz ırkta 60 yaşın üstünde %3 sıklığında görülür (14). Diğer olası nedenler ise diyetle B12 vitamini alınmada azalma, barsak bakterilerinin aşırı çoğalması ve besin kobalamin malabsorbsiyonu'dur. Yaşlılarda B12 vitamini eksikliği, %60-70'e varan oranlarda besin kobalamin malabsorbsiyonuna bağlıdır. Seksen yaş üzeri kişilerde besin kobalamin malabsorbsiyonunun %40'dan fazla nedenini ise *Helicobacter pylori*'ye (*H. pylori*) bağlı gastrit oluşturmaktadır (1,14). *H. pylori* enfeksiyonu kronik aktif gastrite ve bunun sonucu hipoklorhidri, aklorhidri ve pepsin yetersizliğine neden olmaktadır. Bu durumda B12 vitamini besinlerden ayrıştırılarak emilememekte ve besin kobalamin malabsorbsiyonu oluşturmaktadır (1). Bunlar dışında malabsorbsiyon, herediter kobalamin metabolizma hastalıkları ve çeşitli ilaçlar da (bazı anti-epileptik ilaçlar, proton pompa inhibitörleri, histamine H2 reseptör antagonistleri, anti-diabetik ilaçlar, antibiyotikler) B12 vitamini eksikliği oluşumuna katkıda bulunmaktadır (5).

Çalışmamızda serum folat düzeyleri yaşlı grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmasına karşın yaş ile anlamlı bir korelasyon göstermemiştir. Huerta ve ark. folatın homosistein düşürücü etkisinin en düşük 11 nmol/L'lik serum düzeylerinde görüldüğünü bildirmişlerdir (10). Bu çalışmada folat için eksiklik sınırı önerildiği gibi 11 nmol/L olarak alınmıştır. Diğer taraftan Rotterdam çalışmasında folat eksikliği, 5 nmol/L'den düşük serum folat düzeyi ve beraberinde 13.9 µmol/L'den yüksek plazma homosistein düzeyi olarak tanımlanmıştır (15).

Yaşlı grubun %10'unda folat eksikliği tespit edilmiştir. Literatürde yaşlılarda %16.4- 40'a varan oranlarda folat eksikliği bildirilmektedir (3). Bizim çalışmamızda yaşlılarda göreceli olarak daha düşük oranda folat eksikliği görülmesinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, olasılıkla yöresel bes-

lenme alışkanlıklarına (taze sebze yeme) bağlı olabilir. Folik asit eksikliği en sık besinsel eksiklik nedeniyle görülür. Alkol alımı ve bazı ilaçlar (aminopiterin, pirimetamin, trimetoprim, metotreksat) da folat eksikliğine katkıda bulunurlar. Ayrıca, bu çalışmada incelenmemekle birlikte, kronik *H. pylori* enfeksiyonu da besinlerle alınan folik asitin emilimini azaltarak (5) folik asit eksikliği oluşumuna katkıda bulunabilir. Yaşlı kimselere folat desteği verilmesinin plazma homosistein düzeylerinde azalma oluşturarak birtakım yararlı etkiler oluşturması beklenebilir. Bununla birlikte yüksek doz folat desteğinin, B12 vitamini eksikliğini maskeleyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu şekilde maskelenen bir B12 vitamini eksikliği, klinik olarak bilişsel bozukluk, pozisyon ve vibrasyon hislerinde azalma ve duyuşsal periferik nöropati gibi geri dönüşümsüz nörolojik hasarlara yol açabilir (16).

Homosistein düzeyleriyle serum folik asit ve B12 vitamini düzeyleri arasındaki negatif bir ilişki olduğu bilinmektedir (3). Dolayısıyla B12 vitamini ve folat eksikliği olan yaşlılarda hiperhomosisteinemi riski olduğu düşünülmelidir. Çalışmamızda, yaşlılarda B12 vitamini ve folat eksikliği yanısıra plazma homosistein düzeylerinin arttığı, bu gruptakilerin yaklaşık yarısında plazma homosistein düzeyinin 15 µmol/L'den yüksek olduğu saptanmıştır. Yaşlı olmayan grupta aynı oran %16.5'dir. Epidemiyolojik çalışmalarda da benzer şekilde genel popülasyonun %9-15'inde orta derecede hiperhomosisteinemi (plazma homosistein düzeyi >16 µmol/L) bildirilmiştir (8). Normal olgularda ortalama plazma homosistein değeri 10 µmol/L olup, 95 persentil ile 16 µmol/L civarındadır. Plazma homosistein değerleri erkeklerde kadınlara oranla %10 kadar daha yüksektir ve her iki cinste de yaşla birlikte artmaktadır. Bizim çalışmamızda yaşlı erkek grubunda homosistein düzeyleri kadın yaşlı gruptan yüksekti ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca vitamin B12 düzeylerinde erkek yaşlı grupta kadınlara göre daha düşüktü. Hiperhomosisteinemi, hafif (16-30 µmol/L), orta (31-100 µmol/L) ve ciddi (>100 µmol/L) olarak üç grupta tanımlanır. Kardiyovasküler hastalıklar için yüksek risk altındaki hastalarda hedef, plazma homosistein düzeylerinin 10 µmol/L'den düşük olmasıdır. Yaşlılarda, sistatyon β sentetaz ve homosistein metabolizmasında yer alan diğer enzimlerdeki yaşa bağlı azalma veya anormallikler ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulma plazma homosistein düzeylerinin artmasına neden olur (17) Yaşlılarda B12 vitamini ve folat eksikliğine yüksek oranlarda hiperhomosisteinemi eşlik etmesi, etiyopatogenezinde hiperhomosisteinemi olabilecek tüm hastalıkların bu kişilerde daha sık görülebime olasılığını düşündürmektedir. Yaşlılarda kronik hastalıklar, bilişsel bozukluklar, işsizlik, beslenme bozuklukları, kas güçsüzlüğü, konjestif kalp yetmezliği, osteoporoz, depresyon, Alzheimer, multi-infarkt veya vasküler demans gibi sağlık problemleri sık bir şekilde gözlenmektedir (5). Son yıllarda yapılan pekçok epidemiyolojik çalışma, homosistein düzeylerindeki artmanın kardiyovasküler hastalıklar, inme ve nöral tüp defekt risklerini arttırdığını bildirmekte-



dir (5). Homosistein düzeylerindeki 5 µmol/L'lik bir artışın, koroner kalp hastalıklarını %40 arttırdığı 3 µmol/L'lik bir azalmanın ise iskemik kalp hastalıklarını %16, derin ven trombozunu %25 ve inme riskini ise %24 azalttığı bildirilmiştir (18). Homosistein yüksekliği ve/veya B12 vitamini ve folat eksikliğinde osteoporoz (19), Alzheimer hastalığı (5), depresyon, organik psikoz ve şizofreni (20) sıklığının arttığı, nörokognitif fonksiyonlarda bozulma olduğu (21) bildirilmiştir.

Bu çalışmada serum B12 vitamini ile plazma homosistein düzeyleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuştur. Diğer taraftan serum folat düzeyleri de benzer şekilde B12 vitamini ile negatif fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki göstermiştir. Bu bulgular B12 vitamini eksikliğinin, homosistein düzeyleri üzerinde folata oranla daha güçlü bir etki gösterdiğini düşündürmektedir. Bu görüşü destekler şekilde plazma homosistein düzeyi 15 µmol/L'den yüksek olan 108 yaşının 70'inde (%64) serum B12 vitamini düzeyi 200 nmol/L'den düşük iken, sadece 5 yaşında (%4.6) folat düzeyi 11 nmol/L'den düşük bulunmuştur. Bununla birlikte koroner arter hastalığı prevalansının, multi-vitamin kullanan kişilerde kullanmayanlara oranla azaldığı gösterilmiştir. Haftada 4-7 defa multi-vitamin kullanan kadınlarda ölümcül ve ölümcül olmayan koroner arter hastalığı riskinin kullanmayanlara oranla düştüğü saptanmıştır (22). İskemik inmeli hastalarda kombine B12 vitamini ve folik asit kullanımının, bunlardan sadece birinin kullanılmasına göre plazma homosistein düzeylerini belirgin olarak daha fazla düşürdüğü ve iskemik inmeli hastaların sekonder korunmasında kombine tedavinin etkili olabileceği bildirilmiştir (23). Amerikan Kalp Akademisi yüksek homosistein düzeylerinin düşürülmesi için uygun diyet düzenlemesi yanı sıra, 0.4 mg folik asit, 2 mg B6 ve 6 µg B12 vitamini tedavisi önermektedir (24).

Sonuç olarak bu çalışmada yaşlılarda serum B12 vitamini ve folat düzeyinin düştüğü, plazma homosistein düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Homosistein düzeyindeki artmayla B12 vitamini düzeyindeki azalma arasında, folata göre daha güçlü bir ilişki saptanmıştır. Mevcut sonuçlar yaşlılarda düzenli olarak B12 vitamini, folat ve homosistein düzeyleri ölçümlerinin ve gerektiğinde vitamin desteği yapılmasının, bu yaş grubunda sık görülen çeşitli hastalıkların önlenmesi açısından faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004; 171: 251-259
- Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000; 51: 357-375
- Selhub J, Jacques PF. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270: 2693-2698
- Lindenbaum J, Allen RH. Clinical spectrum and diagnosis of folate deficiency. In: Bailey LB (ed). *Folate in health and disease*. Marcel Dekker, New York, 1995; pp 43-73.
- Andreoli TE, Bennett JC, Caerpenter CJ, Plum F, Smith LH. *Cecil essentials of medicine*. W.B.Saunders Company, 1995; pp 870-876.
- Hoffer LJ. Homocysteine remetilation and transsulfuration. *Metabolism* 2004; 53: 1480-1483
- Kang SS, Zhou J, Wong PWK, Kowalysyn J, Strokosch G. Intermediate homocysteinemia: a termolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 414-421
- Berwanger CL, Jeremy JY, Stansby GD. Homocysteine and vascular disease. *Br J Surg* 1995; 82: 726-731
- Varela-Moreiras G. Nutritional regulation of homocysteine: effects of drugs. *Biomed Pharmacother* 2001; 55: 448-453
- Huerta JM, Gonzalez S, Vigil E, Prada M, San Martin J, Fernandez S, et al. Folate and cobalamin synergistically decrease the risk of high plasma homocysteine in a nonsupplemented elderly institutionalized population. *Clin Biochem* 2004; 37: 904-910
- Clarke R, Refsum H, Birks J, Evans JG, Johnston C, Sherliker P, et al. Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1241-1247
- Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr* 1999; 19: 357-377
- Fenech M. The role of folic acid and vitamin B12 in genomic stability of human cells. *Mutat Res* 2001; 475: 57-67
- Stopeck A. Links between *Helicobacter pylori* infection, cobalamin deficiency, and pernicious anemia. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1229-1230
- Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MM. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2099-2101
- Tucker KL, Mahnken B, Wilson PW, Jacques P, Selhub J. Folic acid fortification of the food supply. Potential benefits and risks for elderly population. *JAMA* 1996; 276: 1879-1885
- Wilcken DE, Wilcken B. B vitamins and homocysteine in cardiovascular disease and aging. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 20: 361-370
- Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1-7
- McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004; 350: 2042-2049
- Carney MW. Serum folate values in 423 psychiatric patients. *Br Med J* 1967; 4: 512-516
- Roach PD, Naumovski N, Dufficy L, Lucock M, Blades B, Lewis P, et al. Folate, vitamin B12, plasma thiols and cognitive function in an elderly population sample. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005; 14 Suppl: S49
- Rimm EB, Willett WC. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998; 279: 359-364
- Sato Y, Kaji M, Kondo I. Hyperhomocysteinemia in Japanese patients with convalescent stage ischemic stroke: effect of combined therapy with folic acid and mecobalamin. *J Neurol Sci* 2002; 15: 65-68
- Malinow R, Andrew G. Homocysteine, diet, and cardiovascular disease. *Circulation* 1999; 99: 178-182