

## VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNE İKİNCİL BİR PSİKOZ OLGUSU

Dr. Ömer BÖKE\*, Dr. İshak ÖZKAN\*, Dr.E. Böke Sarıççek\*\*, Dr. Nazmiye KAYA\*, Dr. Rahim KUCUR\*

\* S.Ü.T.F. Psikiyatri Anabilim Dalı,

\*\* Konya Devlet Hastanesi Biyokimya Uzmanı

### ÖZET

Vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi ve nörolojik belirtiler bilinmektedir. Bu yetersizliğe bağlı ağır psikiyatrik belirtiler de rapor edilmiştir. Bu yazıda vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi ve psikotik belirtilerin birlikte olduğu bir olgu sunulmuş ve literatür eşliğinde vitamin B12 eksikliğine bağlı psikiyatrik belirtiler ve bunların tedaviye yanıtları tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Vitamin B12, Eksiklik, Psikoz

### SUMMARY

#### A Case of Psychosis Secondary To Vitamin B12 Deficiency

Anemia and neurologic symptoms due to vitamin B12 deficiency are well known. Severe psychiatric symptoms related with this deficiency are also reported. In this article a case with anemia and psychotic symptoms due to vitamin B12 deficiency is presented and psychiatric symptoms due to vitamin B12 deficiency, its respond to treatment are discussed with literature.

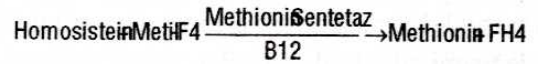
Key Words: Vitamin B12, Deficiency, Psychosis.

### GİRİŞ

İki Amerikalı doktor, G.R. MINOT ve W.P. MURPHY 1926 yılında, ölümcül (pernisyöz) anemi olarak adlandırılan ve hiç bir tedavi uygulanmayan klinik tablonun karaciğer yemekle düzeldiğini gözlemişlerdir. Karaciğerden bu etkili faktörün izolasyonu uzun yıllar başarmamıştır. Nihayet 1948 yılında İngiltere'den E. LESTER SMITH ve Amerika'dan E. RICKES Kobalamini kristal halde elde etmeyi başarmışlardır ve bu maddeye B12 vitamini adını vermişlerdir (1). Laboratuar sentezi Woodward ve 99 kişilik ekibi tarafından, 11 yıllık bir çalışmanın sonucu olarak ancak 1973'te tamamlanmıştır (2).

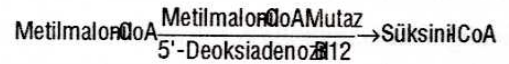
Kobalamin mikroorganizmalar tarafından sentez edilir. sadece hayvansal yiyeceklerde bulunur. Memeli dokusunda bu kofaktöre bağlı iki reaksiyon tanımlanmıştır.

1- Homosisteinden metionin aminoasidinin sentezidir.



Bu reaksiyon tetrahidrofolatın nükleik asit sentezine katılabilmesini sağlar.

2- Propionat katabolizmasında bir basamaktır. Metilmalonil-CoA Süksinil-CoA'ya dönüşür.



Bu reaksiyon ile Propionat sitrik asit siklusuna girebilir. Glukoneogenez sürecinde anlamlı bir rol oynar.

Haberleşme Adresi: Dr. Ömer BÖKE, S.Ü.T.F. Psikiyatri Anabilim Dalı, KONYA.

Kobalamin eksikliği, klinikte anemi ve nöropsikiyatrik bulgularla seyredir. S.S.S'nin tutulum derecesiyle aneminin derecesi arasında ilişki yoktur (3). Anemi nükleik asit sentezindeki sorunlar nedeniyle alyuvarlardaki bölünme probleminden kaynaklanır.

Nöronlar bölünemediğinden kobalamin eksikliğindeki nöropsikiyatrik bulguların nükleik asit sentezindeki bozukluğa bağlanması mümkün değildir. Kobalamin eksikliği methioninin doku seviyesinin düşmesine neden olur. Bu bileşen transmetilasyon reaksiyonlarının metil grubu kaynağıdır. Myelin sentezi ve idamesi için transmetilasyon gereklidir. Dolayısıyla S.S.S'de bir demyelinizasyon söz konusudur (3). Ancak tüm nörolojik bulguları bu mekanizmayla açıklamak mümkün değildir. Yani, kobalamin eksikliğinin tüm metabolik sonuçları tam olarak bilinmemektedir.

Kobalamin eksikliğine bağlı bulguların sadece ölümcül (pernisiyöz) anemi olarak adlandırıldığı, karaciğer yemenin bu hastalığı iyileştireceği gözlemlenmeden önce 1903-1924 yılları arasında ölümcül anemili 111 hastada, psikiyatrik bulgular tanımlanmıştır. Bu bulgular arasında apati, somnolans, hafıza kaybı gibi sadece bilişsel belirtiler yanında demantia precox, mania, depresyon, histeri, nevrasteni gibi sendrom düzeyinde olanları da vardır (4).

Kobalamin eksikliğinin psikiyatrik belirtileri ılımlı ve ciddi belirtiler olarak iki kısımda değerlendirilmiştir. Hafıza bozuklukları, depresif yakınmalar, iritabilite, kişilik değişimi gibi ılımlı belirtiler, en sık ve en erken bulgu olarak saptanabilir. Mani, delüzyon ve halüsinasyonlar, paranoid ve şizofreniform durumlar gibi daha ciddi mental değişiklikler megaloblastik delilik (megaloblastik maddnas) olarak adlandırılır ve daha nadir görülür. İlimli belirtiler tedaviye kısa sürede tam cevap verir. Ciddi belirtiler ise erken tedavi edilirse düzelebilir (3).

Hastalığın başlangıcında görülen mental değişiklikler retikülosit cevabı ile düzeldiğinden, bu bulguların anemiye sekonder değil, metabolik süreçlere bağlı olduğu kabul edilir (3). Diğer mental değişiklikler ise genellikle derin anemi ile birlikte dir. Ancak anemi görülmeden veya kontrol altında iken de ciddi mental bulguların görüldüğü olgular yayınlanmıştır (5). Bu nedenle mental değişiklikler anemiye ikincil olabileceği

gibi beyindeki subakut kombine dejenerasyona ikincil olabileceği de iddia edilmiştir (6).

Psikiyatrik literatürde erken ve geç belirtiler olarak ayırım yapılmamıştır. Buradaki en önemli problem, belirtilerin sadece kobalamin eksikliğine bağlı olup olmadığıdır. 1960 yılında Eilenberk, psikiyatrik belirtilerin sebebinin kobalamin eksikliğine bağlayabilmek için sekiz kriter tanımlamıştır (4).

- 1- Geçmişte psikiyatrik hastalık öyküsü olmamalı
- 2- Premorbid kişilik öyküsü bozuk olmamalı
- 3- Yakınmalar başlamadan hemen öncesine ait psikolojik veya sosyal rahatsız edici bir yaşam olayı olmamalı
- 4- Mental hastalığın varlığı konusunda şüpheye yer vermeyecek deliller olmalı
- 5- Pernisiyöz anemi kanıtlanmalı
- 6- Kobalamin tedavisiyle mental hastalık çözümlenmeli
- 7- Kobalamin tedavisi kesilirse mental hastalık tekrarlamalı
- 8- Kobalamin yetmezliğine bağlı nöropatolojik deliller bulunmalı.

B12 serum seviyesi ölçülebildikten sonra 1959-1986 yılları arasında kobalamin eksikliğine bağlı psikiyatrik belirtiler gösteren 91 olgu yayınlanmıştır (4). Bu olgulardaki belirtiler, depresyon, paronoya, akut konfüzyonel durumlar, halüsinasyon ve delüzyonlar, insomnia, psikoz, hafıza bozukluğu, parafreni, mani ve panik ataklardır.

## OLGU

İ.K. 43 yaşında, ilkokul mezunu, Beyşehir belediyesinde işçi olarak çalışıyor.

Mide ve barsakları arasında uyumsuzluk, sürekli öğürmek, gözlerinde durgunluk, içinden aletlerin zorlaması, yürümeye tahammül edemeyecek kadar yoğun halsizlik yakınmaları ile acil polikliniğine başvurmuş, kronik psikoz öntanısı ile servisimize yatırılmış.

Yediği şeylerin çok önemli olduğunu, uygunsuz

şeyler yediğinde mide ve barsakları arasında uyumsuzluk olduğunu, o zaman içinden aletlerin organlarını zorladığını ve vücudunun herhangi bir yerinden çıkarız dediklerini söylüyor. Hastalığından dolayı kafasında şekil değişikliği oluyor, kafası ters dönüyor, başı ateş içinde kalıyor, görme duyusu azalıyor.

Kendisinin oturduğu mahallenin hepsinin bir revir olduğunu ve oradaki başhekimin bütün hareketlerini kontrol ettiğini söylüyor. Evlere yerleştirilen megafonlarla bu başhekimin herşeyden haberi oluyor, evden dışarı çıkmasına o izin veriyor ya da vermiyor.

Yakınmaları beş yıl önce başlamış. Bir süre işe düzensiz gittikten sonra hiç gitmemeye başlamış. Evde oturuyor, kimse ile iletişim kurmuyor, geceleri uyumuyor, odada yalnız oturuyor, kendi kendine konuşuyor. Sorulduğunda yanına bir ölü geldiğini onunla konuştuğunu söylüyor. Bazen yalnız dışarı çıkıyor, saatlerce dolaşiyor, belli yerlerden geçerken sorgulandığını ve bağırsaklarının ölçüldüğünü söylüyor. Çalışmadığından ailenin ekonomik problemleri başlıyor. Eşi ev işlerinde çalışıyor. Paranın gereksiz olduğunu söyleyerek eşinin çalışmasına karşı çıkıyor. Ancak evde sigara bulamadığında eşine kızıyor, zaman zaman da bu nedenle fiziksel şiddet uyguluyor. İlki iki sene önce olmak üzere iki defa doktora gitmiş ve ikisinde de taze kan nakli yapılmış.

Dokuz kardeşin en büyüğü olan İ.K. ilkokulu beş yılda bitirmiş. Ders başarısı orta. Ailenin ekonomik problemleri ve kendi isteği ile okula devam etmemiş. Erzurum'da tank şoförü olarak yaptığı askerliğini zamanında bitirmiş. Hemen sonra girdiği belediyede hasta olana kadar düzenli çalışıyormuş.

İ.K. hastalanmadan önce psikososyal seviyesi ile uyumlu sosyal çevresi olan, verilen görev tam olarak yapan, gelirine katkı olması için odun kırma gibi ek işler yapan, ailesine karşı sorumluluklarını yerine getiren biri imiş.

Ruhsal Muayene: Mini mental durum muayenesinden 26 puan alan olgunun genel görünümü düşkün kendine bakımı yetersizdi. Duygulanımı azalmış, belirgin küntlük vardı. Düşünce akışında yer yer bloklarla birlikte, kopukluklar gözleniyordu. Somatik ve etkilenme sonraarı ve bunlarla uyumlu iştirme

varsanları vardı. Ayrıca kafasının ters dönmesi şekil değiştirmesi gibi depersonalizasyon tesbit edildi.

Fizik Muayene: Kronik anemi ile uyumlu fizik muayene bulguları saptandı.

Nöroloji Muayene: Tamamen normaldi.

Laboratuvar: Hb: 6.2 g/dl, Htc: % 18, OEV: 108.2 fL, T.Bil: 1.8 mg/dl, D.Bil: 0.2 mg/dl, LDH: 7470 U/lt. Periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonu megaloblastik anemi ile uyumlu idi. Serum kobalamin seviyesi 33 pcg/ml (Normal seviye: 200-900 pcg/ml), folik asit ve diğer rutin laboratuvar ölçümleri normal idi. Gastrointestinal endoskopide duodenum ve mide mukozasında atrofi rapor edildi. Bilgisayarlı beyin tomografisinde patolojik bulguya rastlanmadı.

Klinik izlem: İ.K. kliniğe geldiği ilkg ünlerde yatağından çıkmıyor, diğer hastalarla ilişki kurmuyor, görüşmelerde sürekli somatik sanrılarını gündeme getiriyordu. Kobalamin eksikliğine bağlı megaloblastik anemi tanısı konulduktan sonra 1000 mcg/gün B12 tedavisine başlandı. Tedavinin yedinci gününde retikulosit krizi görüldü. 1000 mcg/hafta B12 ile tedaviye devam edildi. Onuncu günde yatağından çıkmaya diğer hastalarla iletişim kurmaya başladı. Sürekli dama oynuyor ve başarılı oluyordu. Görüşmelerde kendisini daha iyi hissettiğini, vücuduna güç gelmeye başladığını söylüyordu. Hafta sonları gittiği izin dönüşünde, etkilenme sanrılarının devam ettiği, evden dışarı çıkmadığı öğrenildi. Tedavinin 40. gününde Hb: 13.7 g/dl, Htc: % 44'e yükseldi, OEV: 98.7 fL'ye düştü. Bu değerlerden sonraki ruhsal muayenesinde somatik sanrılarının ve depersonalizasyonun tamamen ortadan kalktığı, ancak diğer patolojik bulguların devam ettiği görüldü. bunun üzerine 300 mg/gün tiyوريدazin başlandı. Tiyوريدazin tedavisinin 20. gününde tabloda hiç bir değişiklik olmadı. Hasta 300 mg/gün tiyوريدazin, 1000 mcg/ay B12 vitamin tedavisiyle taburcu edildi. Ayaktan yapılan iki aylık takibinde etkilenme sanrıları ve bunla ilişkili varsanları devam ediyordu.

## TARTIŞMA

Olgu Eilenberk kriterlerinin ilk beşini tam olarak karşılıyordu. Altıncı maddede Eilenberk tıbbi literatürde iyileşme anlamına gelen "improve" fiili yerine çözülme, iyi yönde değişme anlamına gelen "resolve" fiilini kullanmış. Bu anlamda sadece vitamin B12 tedavisi

olgunun işlevselliğinde belirgin bir artış meydana getirmemesine rağmen, bazı belirtilerin tam olarak ortadan kalkmasını sağlamıştır. Edwin ve arkadaşları 529 psikiyatrik hastanın vitamin B12 seviyelerine bakmış ve 23'ünde değişiklik bulmuştur. Vitamin B12 tedavisi ile bu olguların sadece biri tam olarak iyileşmiş, yedisi önemli derecede iyileşmiş, beşi daha kolay idare edilebilir hale gelmiş, onunun kliniğinde herhangi bir değişiklik bildirilmemiştir (4).

Yedinci madde etik nedenlerle olgumuzda araştırılmamıştır.

Olgumuz sekizinci maddeyi karşılamıyordu. Yapılan ayrıntılı nörolojik muayenede patolojik hiç bir bulgu saptanmamıştır. Evans ve arkadaşlarının yayınladığı, kobolamin eksikliğine bağlı iki organik psikoz olgusunda, nörolojik ve hematolojik hiç bir bulgu yoktur. Bu olgularda kobolamin eksikliğinin tek ifadesi mental bulgulardır (7). Philips ve arkadaşlarının yayınladığı, kobolamin eksikliğine bağlı paronoid psikoz olgusunda, anemi vardır, ancak nörolojik bulgu yoktur. Yine Fredrick ve arkadaşlarının yayınladığı kobolamin eksikliğine bağlı mani olgusunda anemi ve nörolojik belirti olmadan mental değişiklikler bildirilmiştir.

Olguya ilki iki yıl önce olmak üzere, iki kez taze kan nakli yapılması ve fizik muayene bulgularının kronik anemi ile uyumlu olması, kobolamin eksikliğinin

uzun süredir devam ettiğini gösteriyor. Kronik yetersizlikte psikiyatrik belirtilerin irreversibl olduğu bildirilmiştir (3). Ancak olgu sayısı yeterli olmadığından ve tedaviye dirençli olgularda birincil psikoz ayırıcı tanısı zor yapıldığından, daha kesin verilere ulaşılamamıştır. Nörolojik belirtilerin ise 3 ay içinde tedavi edildiğinde tamamen geri dönebileceği, iki yıl sonra tedavi edildiğinde, geri dönüşümsüz olduğu bildirilmiştir (6). Bu da psikiyatrik belirtilerin tedavisi konusunda kısmen de olsa bir fikir verir.

Biz bu olguda, sadece vitamin B12 tedavisi ile psikiyatrik belirtilerde kısmi değişiklik olmasını ve B12'ye yanıt vermeyen belirtilerin nöroleptiğe de yanıt vermemesini kobolamin eksikliğine bağlı psikoz olarak yorumladık.

Kobolamin eksikliğine bağlı psikiyatrik belirtilerin erken tedavi ile tamamen iyileşebileceği düşünülürse bu durumun tanınabilmesi son derece önemlidir. Ayrıca kobolamin eksikliğine bağlı psikiyatrik belirtilerin, anemi ve nörolojik belirtiler olmadan da ortaya çıkabileceği göz önüne alınırsa, bu sorunun tek çözümü, her yeni psikiyatrik hastada serum B12 seviyesi tayin etmektir. Zaten, Güney Carolina Üniversitesi Psikiyatri Kliniğinde tüm organik psikozlarda serum B12 seviyesine rutin olarak bakıldığı bildirilmiştir (7).

## KAYNAKLAR

1. Gözükara E. Biyokimya. Ankara: Ofset Repromat, 1989: 706.
2. Zubay G, Biochemistry. Oxford: Wm Brown publisher, 1993: 297.
3. Lee R, Bithell TC, Eoenster J, Athens JW, Lukens JN. Wintrobe's Clinical Hematology. London: Lea and Febiger, 1993: 9.
4. Hector M, Burton JR. What are the psychiatric manifestation of vitamin B12 deficiency. Journal of American Geriatric Society 1988; 36: 1105-1112.
5. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust CM, Gamet TJ, Podell ER ve ark., Neuropsychiatric disorders caused by kobolamin deficiency in the absence of anemi and macrocytosis. The New England Journal of Medicine 1988; 318: 1720-28.
6. Joynt JR. Clinical Neurology. Philadelphia: J.P. Lippincott Company, 1992: 16, Vol 4.
7. Evans LD, Edelson GA, Golden RN. Organic psychosis without anemia or spinal cord symptoms in patients with vitamin B12 deficiency. Am. J. Psychiatry 1983; 140: 218-21.
8. Philips SL, Kahaner PK. An unusual presentation of vitamin B12 deficiency. Am. J. Psychiatry 1988; 145: 529.
9. Goggans FC. A case of mani secondary to vitamin B12 deficiency. Am. J. Psychiatry 1984; 141: 300-1.