

VİTAMİN B12 (COBALAMİN) VE EKSİKLİĞİ

Dr. Yıldız DİVANLI (*)

Ö Z E T

B12 Vitamini noksanlığı; Başlıca besinde eksikliği, yetersiz folat alımı, vejateriyen ve diğer beslenme taşkınlıkları, yeşil yapraklı sebzelerin uzun süre kaynatılması ile mide ve ince bağırsağa bağlı absorbsiyon bozukluğu, intrinsek faktör noksanlığı, absorbsiyon yüzeyinin küçülmesi, malabsorbsiyon gibi metabolik bozukluklardan meydana gelir. Bütün bu hallerde megaloblastik anemi denilen anemi ortaya çıkar ki, bu aneminin tanıtanlarını açıkladık.

R É S U M É

Le mangue de Vitamin B12 se produisent surtout dans mes cas suivants; Mangue de nourriture, action de manger de folat insuffisamment, l'excès du végétarien et celui des autres alimentations, le défaut de l'estomac causé par le bouillonnement à l'excès des legumes aux feuilles vertes et celui de l'absorption dérivant de l'intestin grêle, le mangue du facteur intrinsèque l'étroitement de la surface de l'absorption, les défauts métaboliques.

A la fin de tous ces cas, l'anémie mégaloblastique se produit, com-moneus en avons mentionné les preuves cidessus.

Hiç bir vitaminin bulunuşu 1948 de kristalize kırmızı bir şekilde elde edilen vitamin B₁₂ nin keşfi kadar geniş ilgi toplamamıştır. Bununla beraber, vitamin B₁₂ nin biyoloji ve kimyasında halen çok sayıda eleştiriler ve çalışmalar vardır.

Vitamin B₁₂ hakkında ilk bilgiler 1926 yılına kadar öldürücü bir hastalık olan pernisiöz anemisinin Minet ve Murphy'nin tedavide konsantre karaciğer ekstereleri kullanması ve hastalığın tedavi edilir hale gelmesiyle başlar. Daha sonraları konsantre karaciğer eksterelerinin diğer mega-

(*) Selçuk Ü. Tıp Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

loblastik anemilerde iyi edici etkisi görüldü. Fakat vitamin B₁₂ karaciğerden izolasyon ve identifikasyonuna girişildiğinde büyük güçlüklerle karşılaşıldı. Uzun süre elde edilemeyen ve ne olduğu bilinmeyen bu maddeye «Antipernisiyöz Anemi Faktör» denildi (5-6). 20 yıllık başarısız çalışmalarından sonra bakteriyel ve hayvansal beslenme alanında çalışan otörler vitamin B₁₂ ile ilgili şu 3 faktörü buldular (6) :

1) LLD (Lactobacillus Loctis Dorner) Faktör. Bu faktör bira mayası ve karaciğer ekstresinde bulunur. Ayrıca lactobacillus loctis dorner ve diğer mikroorganizmalarda esansiyel olarak bulunan faktördür.

2) Hayvansal Protein Faktörü : Hayvan feçesi ve doku ekstrelerinde bulunur. Kümes hayvanlarında ve domuzlarda büyümeyi etkilediği görülmüştür.

3) Kobalta Bağlı Ruminant Faktör : Eksikliğinde geviş getiren hayvanlarda kobalt eksikliğine neden olur. Bu durum oral veya parenteral kobalt verilmesiyle giderilir.

Vitamin B₁₂ nin keşfi ve kristalizasyonu 1948 de E. L. Ricke ve arkadaşları tarafından Amerikada Merck Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Bunu takiben Shorb tarafından lactobacillus loctis dorner kültürlerinde karaciğer eksterlerinin besleyici aktivitesiyle onların perisiyöz anemideki tedavi edici etkileri arasındaki ilişkiler üzerinde çalışıldı. Daha sonra bast mikrobiyolojik ölçümlerle vitamin B₁₂ nin prüfikasyon ve identifikasyonu çalışmaları hızlandırıldı. Ve vitamin B₁₂ nin izolasyonu E. Lester Smith tarafından İngilterede başarıldı (5-6).

Bitamin B₁₂ Eksikliğinde Klinik Görüntüler :

İnsanda vitamin B₁₂ eksikliğine bağlı klinik tablo folik asit eksikliği ve diğer bazı koşullarda oluşan anemi tablolarına benzer. Megaloblastik anemi ve sekelleri; glositis, serum LDH seviyesinde artma, kilo kaybı gibi nonspesifik görünümüleri kapsar. Ek olarak vitamin B₁₂ eksikliği tanısının konulmasına yardımcı aşağıdaki sipesifik görünüm ortaya çıkar : 1) Nörolojik anomaliler, 2) Düşük serum vitamin B₁₂ seviyesi, 3) Metilmalonik asitürü, 4) Vitamin B₁₂ tedavisine karakteristik ve folik asit fizyolojik dozları ile yapılan tedaviye cevap eksikliği (3).

Vitamin B₁₂ eksikliğindeki nörolojik sendrom : 1) Ayak ve parmaklarda simetrik parastezi, 2) Titreşim duyarlığı, proprioseptif duylarda bozukluk ve spinal iliğin «subakut kombine sistem» hastalığı (Dorsal vertebral kolumlarda dejeneratif değişiklikler) ile spastik ataksiye doğru bir gidiş. Klinik tablo subakut olmaktan ziyade çoğu kez kronik ve daha değişik ve daha komplikedir. Spinal ilikteki erken patalojik değişmeler

küçük odalarda miyelinli sinir liflerinin şişmesi şeklindedir. Daha sonraki dönemde daha geniş bölgelerde bir çok lif sistemi atake olur. Ancak bu sistematik bir tarzda değildir. Klinik görünüm, serebral belirtiler, irritabilite, santral skotom ve nadiren optik atrofi ile tat, koku ve görme yanılması şeklindedir. Sigara içen ve vitamin B₁₂ eksikliği olanlarda sigaraya bağlı tütün ampliyopisi ve ince bir görme bozukluğu görülür. Buna neden, sigara içenlerde siyamide'in vitamin B₁₂ koenzimi ile metabolik olarak inaktif siyanokobalamine dönüşme eğilimi oluşu gösterilmektedir. Nörolojik bozuklukların mekanizması bilinmemektedir. En şaşırtıcı özelliği megaloblastik anemilerden ayrı oluşudur. Günümüzdeki vitamin B₁₂ eksikliğinde nörolojik bozukluğa nadiren rastlanmaktadır. Nörolojik sendrom anemi yokluğunda da oluşabilir ve ilerleyebilir. Vitamin B₁₂ eksikliği anemisi için en kesin ve etkili tek kanıt vitamin B₁₂ serum seviyesi azlığıdır. Bugün vitamin B₁₂ serum seviyesi değişik laboratuvarlarda oldukça farklı olarak bulunmaktadır. Writer laboratuvarlarından normal sınırlar 180-600 pgr/1 ml. olarak gösterilmiştir. Serum seviyesi 100 pgr/1 ml nin altına düştüğü zaman klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. (2-3). Doğuştan metabolik bir bozukluğa bağlı nadir vakalar hariç olmak üzere vitamin B₁₂ eksikliği için metil malonik asidüri duyarlı bir indekstir. Bu amaçla kağıt ve gaz kromatografji yöntemi kullanılır. Normal kriter sadece az miktarda metil malonat ekskresyonudur. (0-3,5 mg/24 saat). Vitamin B₁₂ eksikliğinde idrarda metil malonat itrahi kesinlikle yüksektir. Bazen 24 saatte 300 mg veya daha yüksek olabilir. Vitamin B₁₂ tedavisiyle bir kaç gün içinde normale erişilir. Ancak pratikte idrarda metil malonat tayini tanısal amaçlar için nadiren kullanılır. Vitamin B₁₂ tedavisinde klinik cevap eksikliği hastalığının tanısını koydurur. Vitamin B₁₂ eksikliği düşünülen kişilerde perenteral yolla vitamin B₁₂ uygulamasından sonra yüksek plazma bilirübin, demir ve LDH seviyeleri hızla düşer. Azalmış plazma demir miktarı ve fekol üribilinejen ekskresyonu etkisiz eritropoezin sona ermesini yansıtır. 8-12 saat içinde kemik iliğinde megaloblastik normoblastik yapıya dönüş olur. Tam dönüşüm 48-72 saatte olur.

Bazı kanıtlar megaloblastların etkisiz normoblastlara dönüştüğünü destekler durumdadır. Megaloblastların büyük kısmı kemik iliği içinde ölür. Veya sirkülasyona katıldıktan sonra ölür. 3-5 gün içinde bir retikülosit krizi başlar. 4-10. günlerde maksimale ulaşır. Retikülosit krizi sırasında ortaya çıkan hücreler megaloblastlardan değil, kesin olarak normoblastlardan gelirler. Retikülosit krizinin şiddeti anemi derecesi ile doğru orantılıdır. Retikülosit krizi sırasında Hb. seviyesinde yükselmeye başlar. Bazı durumlarda vitamin B₁₂ verilmesine rağmen tam cevap alınmaz, hipo kromi ortaya çıkar. Bu aynı zamanda Fe eksikliğinin de söz konusu olduğunu gösterir. Eğer tedaviye demir de katılırsa klinik tablo düzelir.

T A R T I Ş M A

Megaloblastik Anemilerin Patonezi :

Hücrelerin stoplazmalarının nüvelerinin ve nükleollerin esasını nükleoproteinler teşkil eder. Bu nükleoproteinler üç kısımdan ibarettir. Pürin veya primidin pentoz ve bir fosfat stoplazmanın ve nükleolüsün nükleoproteini RNA dır. Bundaki primidin ureacil'dir. Ve pentozu da d-riboze'dır. Nüvenin nükleoproteini ise DNA dır. Bunun primidini thymine ve pentozda deoksiribozdur. DNA'nın yapılabilmesi için vitamin B₁₂ ve folik asit gereklidir. Vitamin B₁₂ nin rolü daha önemlidir. Vitamin B₁₂ ve folik asit noksanlığında DNA sentezi daha önce bozular. Fakat RNA sentezi devam eder. Sitoplazmanın olgunlaşması olur fakat nüvenin olgunlaşması yavaş seyredir. Bu olayın bütün organizma hücrelerinde olması beklenirken daha önce eritrositer serinin ana hücrelerinde ve bazen sinir sisteminin belirli hücrelerinde olgunlaşmasında kusur görülür (4).

Megaloblastik bir kırmızı seri hücrelerinin karakteri şudur: Stoplazmasının olgunlaşp Hb. sentezine başlamasına ve hemoglobinle dolmasına rağmen nüve geri kalmıştır. Nüve, hala kromatinli proeritroblast nüvesi şeklini muhafaza etmektedir. Olgun bir stoplazma ile genç bir nüve bir arada bulunmaktadır. Bu anormal hücrenin hacmi de normal bir hücreden büyüktür. Kemik iliğindeki bütün kırmızı seri hücrelerinin megaloblastik olması şart değildir. Vitamin B₁₂ veya folikasit noksanlıklarında kemik iliğinde megaloblastlar yanında normoblastlarda bulunur. Vitamin B₁₂ noksanlığı ne kadar fazla ise megaloblastik gelişme o kadar ağır basar. Kemik iliği megaloblastlardan ne kadar zenginse laktik dehidrojenaz (LDH) enzimi artması o kadar fazladır. Serumda LDH normalse o kişide megaloblastik kemik iliği yoktur. Megaloblastik kemik iliği olanlarda trombosit ve lükosit yapısında da kusur vardır. Genellikle nötropeni ve trombositopeni gelişir. Nötropeni ve hipersegmente parçalıların bulunuşu megaloblastik anemiler için karakteristiktir. Periferik kan formülünde bazı eritrositler büyük ve oval oluşları yanında lökosit nüvelerinin de çok parçalı olması kemik iliğinin megaloblastik olabileceğini gösterir. Megaloblastlar aneminin erken tanınmasını sağlayabilir. Kemik iliğinin normal gelişme göstermesi için günde 1 mgr vitamin B₁₂ nin barsaklardan emilmesi yeterlidir.

Besindeki az miktardaki vitamin B₁₂ nin emilebilmesi için intirinek faktörün (İ.F.) bulunması şarttır. Yüksek miktarlarda vitamin B₁₂ ağızdan verildiği zaman organizmaya yetecek kadar İ.F. süz emilebilir. Ülser ameliyatlarında yapılan suptotal mide rezeksiyonunda İ.F. salgısı devam eder. Ancak subtotal mide rezeksiyonundan sonra demir eksikliği anemisi sık-

lıkla gelişir. Demir eksikliği anemisinde de atrofik gastrik husule gelir. Subtotal gastrektomili bir kimsede geri kalan fundus ve kardiada atrofik gastrit yerleşince İ.F. salgısı da durur ve megaloblastik anemi görülür. Midenin tamamının çıkarıldığı hallerde vitamin B₁₂ absorsiyonu tamamen durur. Fakat normal bir insan karaciğerinde 1500 mgr kadar vitamin B₁₂ deposu vardır. Günde 1 gr gerektiğine göre total gastrektomiden ancak seneler sonra megaloblastik anemi başlar. İ.F. ve vitamin B₁₂'i birleşerek bir kompleks teşkil ederler. Bu kompleks ileumdan emilir. Emildikten sonra vitamin B₁₂ ayrılıp karaciğere gider. İ.F. ne olduğu ise belli değildir. Spurus ve diğer steatropo hallerinde ince barsaklarda büyük rezeksiyonlar yapılmış olanlarda ve barsak divartikülü olanlarda vitamin B₁₂ emilmesi azalmıştır. Megaloblastik anemi husule gelebilir. Yağlı ishallerde vitamin B₁₂'nin emilmesinin sebebi Ca noksanlığıdır. Vitamin B₁₂ artı İ.F. kompleksinin ileumdan emilmesi için barsak boşluğunda Ca bulunması gerekir. Halbuki yağlı ishallerde Ca yağ asitleriyle birleşerek sabun husule getirir. Bu yağlı ishaller sadece vitamin B₁₂'i değil folikasit emilimini de bozar. Barsak divertiküllerinde veya mide ameliyatlarından sonra teşekkül eden körlüplara bakteriler yerleşir ve vitamin B₁₂'i harcar ve vitamin eksikliğine sebep olur. Bu nedenle antibiotik verilip bakterilerin yok edilmesi ile vitamin B₁₂ emilimi normalleşir. Finlandiyanın bazı bölgelerinde halkın 1/4'ünün barsağında bulunan ve balıktan gelen *Diphyllobothrium Latum* ekinokoku parazitozunda da megaloblastik anemi bulunabilir. Bu Parazit, vitamin B₁₂'i tamamen absorbe etme kabiliyetindedir. Besindeki bütün vitamin B₁₂'i kendisi alır. İleumda bulunduğu zaman vitaminin bir kısmı emilmiş olacağından avitaminoz husule gelmez. Fakat jejunumda yerleşir. O zaman ileuma hiç vitamin gelmez ve dolayısıyla megaloblastik anemi husule gelir (4-6).

Bazı gebelerde megaloblastik anemi husule gelebilmektedir. Gebelikte vitamin B₁₂ folikasit ihtiyacı artmıştır. Bazı gebelerde absorbsiyon bozuktur. Folikasit verilerek megaloblastik anemi düzeltilebilir.

Persinyöz anemide nörolojik semptomlar bulunabilir. Vitamin B₁₂ hem megaloblastik, hem de nörolojik semptomları düzeltir. Folikasit verilirse nörolojik semptomlar daha fenalaşır. Fakat anemi giderilmiş olur. Hatta hiç nörolojik semptomu olmayan anemili bir şahsa folik asit verilecek olursa anemi düzeldikçe nörolojik semptomlar meydana çıkar. Bu bakımdan persinyöz anemide folikasit kontrendikedir. (1-4).

Spesifik Vitamin B₁₂ Eksikliği Sendromları Persinyöz Anemi :

İlk defa Addison tarafından 1855 de öldürücü idiopatik anemi olarak tanımlanmıştır. Persinyöz anemi ismi 1872 de iBermer tarafından konulmuştur. Daha sonra çeşitli gözlemler olmuştur. Bu araştırmacı gastrik achyli

ile ilişkisini gözlemiş, pernisiyöz anemide karaciğer esktrelerinin etkilerini bulmuştur. Castle 1929 da İ.F.'ü bulmuş ve tanımlamıştır. Eski anlamıyla persinyöz anemi ismi şimdi gastrik mukozadan İ.F. sekresyonu defekti sonucu husule gelen bir öldürücü durum için kullanılmaktadır. Modern tedaviyle tablo hemen «unpernicious» hale gelmektedir. Bu nedenle daha uygun bir isim bulmak üzere çalışmalar yapılmaktadır. Ancak persinyöz anemi ismi halen kullanılmaktadır.

Hastalığın etyolojisine bakıldığında aşağıdaki kanıtlar nedeniyle persinyöz aneminin genetik olarak ortaya çıktığı kabul edilmektedir. 1) İskandinavların (özellikle bazı bölgelerdeki merkezi İsveç, New Pagland, Büyük Galler bölgesi) hastalığa karşı niesbeten yüksek bir insidansa sahip olmaları, 2) A kan grubu kişilerde persinyöz anemi ansidansının yüksek oluşu, 3) Bazı ailelerde persinyöz anemi veya immünolojik anormallikler aklorhidri veya vitamin B₁₂ eksikliği oluşunun dikkat çekici derecede fazla oluşu, ancak genetik peridispozisyonun bütün persinyöz anemi olgularına uygulanamayacağı konusu tartışmalıdır (4-1). Ancak genel dikkat bir otoimmün mekanizma üzerinde toplanmış durumdadır. Bu konuda kısaca bulgular şöyledir :

1) Pernisiyöz anemili hastaların büyük kısmında serumda mide sıvısı veya alyada İ.F. bloke eden ve bağliyan antikorlar yada İ.F. - Vitamin B₁₂ kompleksi tanımlanmıştır.

2) Persinyöz anemili hastaların büyük kısmında gastrik parietal hücre stoplazmasına karşı serum oto antikorları bulunmuştur.

3) Persinyöz anemili hastaların çoğunda serumda tircit otoantikorları bulunmuştur. Pernisiyöz anemi, treotoksikoz, hipotiroidizin, hashimato tiroiditisi olan hastalarda yüksek sıklıkla bulunmuştur. Tiroid hastalarının çoğunda gastrik parietal hücrelere karşı serü motoantikorları vardır. Bu gözlemlere karşı oto immün olayın persinyöz aneminin başlamasında veya devam ettirilmesindeki katkısı konusunda kanıtlar tartışmalıdır. İlginc bir olay kortikosteroid uygulanmasının persinyöz anemi histolojik ve labaratuvar bulgularını geriletme yeteneğidir. Atrofik gastrik mukoza rejenera olmağa ve İ.F. yapımı artmağa başlar. Stereoitler İ.F.'e karşı serum oto antikorlarını azaltırlar. Fakat gastrik sıvıda İ.F.'nin ortaya çıkışı serum oto antikorlarının azalmasından sonra olur. Yine steroidlerin iyileştirici etkisi tesbit edilebilen İ.F. antikorları olmayan hastalarda görülür. Steroit tedavisinin kesilmesi mukozal atrefi ve İ.F. yapımının durması yeniden ortaya çıkar. Bu gözlemler persinyöz anemi patogenezininde immün mekanizmasının önemli rolünü destekler durumdadır.

Persinyöz aneminin patalojisi incelenecek olursa : Otopside 1) Hi-

pertrofiye jele benzer ve demir ihtiva eden bir kemik iliği, 2) Parankimal organlarda yağ değişiklikler görülür.

Bugün tedavi remesyonları oluşturulmasına rağmen persinyöz anemili hastalar araya giren başka hastalıklar nedeniyle ölmektedir. (4) Gastrik mukozadan alınan biopsi materyalinde patogenemik değişiklikler yoktur. 1) Gastrik mukoza incedir ve atrofiktir. İnflamatuvar hücrelerle ılımlı bir infiltrasyon gösterirler (gastritis) 2) Monolüklear inflamatuvar hücreler bazan İ.F. Vitamin B₁₂ kompleksine karşı antikor içerirler. 3) Normallere nazaran mono nüklear hücrelerin ıg A içerikleri azalmıştır. (6) Persinyöz anemi daha çok 40-80 yaşları arasında kuzey Avrupalılarda oluşur. Tipik bir hastanın tanımı şöyledir; Hasta gri veya beyaz saçlıdır. Mavi gözlü uzun kulaklı olup karakteristik bir görünümüne sahiptir. Başka klinik görünümleri şunlardır: 1) Megoloplastik anemi ve ilgili fenomenler (pansitopenia, glossitis, artmış serum LDH).

2) Vitamin B₁₂ yetmezliğinin spesifik görünümleri (düşük serum vitamin B₁₂ seviyesi, norolojik bozukluk, metil malonik asidüri, vitamin B₁₂ tedavisine cevap).

3) Pozitif aile hikayesi.

4) Azaltılmış periatal hücre fonksiyonu (Histaminenjeksiyonundan sonra aklohidri ve vitamin B₁₂ absorpsiyonunda azalma).

Genellikle 40 yaşın altındaki kadın hastalarda inferttilite, erkek hastalarda oligo spermia ve sterilite bulunabilir.

Tedavide paranteral vitamin B₁₂ uygulamasında iyi sonuçlar alınır. Günlük doz olarak 2-5 gr yeterlidir. Demir, gerekli hallerde verilir. (1-4).

Mide Kanserinin predispozan Faktörlerinden Persinyöz Anemi :

Pernisinyöz anemi mide mukozasında yapılan İ.F. ve vitamin B₁₂ eksikliğine bağlı olarak meydana gelen anemi şeklidir. Persinyöz anemili hastaların kemik iliğinde çok sayıda olgunlaşmış eritrosit (megolablast) bulunmasına rağmen periferik kandaki normal eritrositlerin sayısı azdır. Mide Mukozasında zinojen hücreler azaltılmıştır. Veya hiç bulunmazlar. Yaygın mukoza antrofijsi ile birlikte histamine refrakter aklohidro görülür. Bazı hastalarda sebebi izah edilemeyen santral veya periferik sinir lezyonları mevcuttur. İ.F. ve Vitamin B₁₂ nükleoprotein yapımında bir koenzim rolü oynadıklarından hücre içinde DNA sentezi bozulur. RNA/DNA oranı değiştiğinden hücre içinde fazla miktarda RNA bulunmasına rağmen DNA eksikliği ortaya çıkar. Durum sonunda süratli bir yenileme gösteren kemik iliği ve epitel hücrelerinin olgunlaşmasından kaldıkları ve dejeneratif olayların başladığı ileri sürülmüştür. Mide kanseriyle perni-

siyöz anemi arasında yakın bir ilişkinin bulunduğu uzun bir zamandan beri bilinmektedir. Kaplan ve Figler 230 pernisiyöz anemi vakasının otopsi kayıtlarını incelemişler ve 36 mide kanseri tesbit ettiklerini bildirmişlerdir. Bu araştırmacılara göre, pernisiyöz anemili hastalarda mide kanseri normal nüfusa nazaran üç kez daha sık görülmektedir. Minnesota Üniversitesinde yapılan bir çalışmada persinyöz anemili hastalarda mide kanserinin insidansının normal nüfusa nazaran 21.9 defa daha fazla olduğu tesbit edilmiştir. Bu gün genellikle persinyöz anemili hastaların % 10'unda mide karsinomu geliştiği kabul edilmektedir. (4). Persinyöz aneminin teşhisinde mide kanserinin gelişmesine kadar geçen süre çok değişik olabilir. Bazı şahıslarda bu iki hastalık aynı zamanda ortaya çıkar buna mukabil bir kısmı hastalarda mide kanseri, persinyöz anemi teşhisinden uzun bir süre sonra husule gelebilir. (3). Hatta bazı vakalarda bu sürenin 10-15 sene olduğu bildirilmiştir. Torgenson persinyöz anemili hastalarda mide kanserinin daha ziyade fundus ve korus bölgelerinde husule geldiğini ileri sürmüştür. Yazara göre bu gölgeler mukozın atrofisinin en fazla olduğu yerlerdir. Persinyöz anemili hastalarda mide kanserinin belirli bir histolojik tipinin daha sık görüldüğüne dair bir bildiri mevcut değildir. Persinyöz anemi tesbit edilen kadın ve erkekler, mide kanserinin gelişmesi bakımından herhangi bir fark yoktur. Mide kanseri gibi, persinyöz anemi de kan grubu A olan şahıslarda daha sık görülmektedir. Bu nedenle persinyöz anemi geçirmiş veya altında olan şahısların mide kanseri yönünden ciddi bir şekilde takip edilmeleri gerekir.

Juvenil Pernisiyöz Anemi 3 Klinik Görünümü Vardır :

- 1) Gerçek persinyöz anemi İ.F. sekresyonu yetersizdir çok nadirdir.
- 2) Vitamin B₁₂ nin selektif malabsorbsiyonu nadir olarak görülür. Bazen imersulan sendrom olarak isimlendirilir. Ve genetik karakterli vitamin B₁₂ absorpsiyonu defektiyle karakterizedir böyle kişilerde protein üri vardır. İ.F. ve HCI sekresyonu ve gastrik histolojik bulgular normaldir. İ.F. karşı oto antikorlar yok olur. Vitamin B₁₂ malabsorbsiyonu için intestinal defektin ne olduğu karanlıktır. Proteinürinin nedeni aynı şekilde bilinmemektedir. Böyle hastalarda renal pelvis ve üreterlerin düplikasyonu gibi diğer konjenital anomaliler olabilir. Bunda diğer besinlerin absorpsiyonu normaldir. İ.F. ve HCI sekresyonunda herhangi bir değişiklik yoktur.
- 3) Mide veya sekresyonlarında diğer aşık anormallikler olmaksızın konjenital İ.F. bozukluğu vardır.

Konjenital İ.F. Yetersizliği

Bu hastalık gerçek persinyöz anemiye benzer Vitamin B₁₂ absorpsi-

yonunda oral olarak uygulanan İ.F. ile düzeltilen bir bozukluk vardır. Gastrik mukozadaki histolojik bulgular normaldir. Asit sekresyonu normal bulunmuştur. Bu vakalarda endokrinopati veya proteinüri yoktur. İ.F. ve parintel hücrelere karşı oto antikolar bulunamamıştır.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — AKÇASU, A. : *Farkakoloji ve Tedavi* 1973
- 2 — ABAOĞLU, C., ALEKSENYAN, V. : *Semptomdan Teşhise* 1970
- 3 — ABAOĞLU, C., ALEKSENYAN, V. : *Teşhisten Kedaviye* 1972
- 4 — WILLİMS. : *Hematoloji* 1975
- 5 — ARAS, K. : *Vitaminler* 1965
- 6 — DAVENPERT, H. W. : *Physiology of the Digestive Tract* 1971

R É S U M É

Les muscles de squelette sont stimulés d'après l'importance de sa fonction par les fibres en fait en nombre changeant, au croisement de nerf-muscle. La transposition se fait par un inter médiateur chimique, cette substance est l'acétylcolin.

On appelle antikolinesterase les matières qui ont une influence sur la transposition. Parce qu'elles suppriment son influence en se composant avec l'acétylcolin au croisement de nerf-muscle.

iskelet kasları spinal ilik ön beyin motor sinirler tarafından uyarılırlar. Bu sinirler, myelinli, çapı büyük, iletim hızı en büyük olan alfa motor sinirlerdir. Kasa yaklaşıncı myelin kılıflarını kaybederek bir çok dallara ayrılırlar. Bu dallardan her biri kas lifini tam orta yerinden uyarırlar. Bu uyarı bölgesine SINIR-KAS KAVŞAĞI adı verilir. Kasın uyarıldığı bu bölgeye MOTOR-PLAK denir. Yani sinir son ucu ve motor-plak birlikte sinir-kas kavşagını oluştururlar. Kasa ulaşan bir motor sinir lifi ve bunun inerve ettiği kas liflerinin toplamı bir MOTOR-ÜNİTE'yi oluştururlar. Bir kasa gelen motor sinir lifi 3 ile 2000 kadar kas lifini inerve edebilir. Kasın fonksiyonunun ince veya kaba oluşuna göre bu sayı değişir. Eğer fonk-