



ویتامین B₁₂ و اسید فولیک

دکتر عباس پوستی
گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

ویتامین B₁₂ و اسید فولیک از مواد اساسی در رژیم غذایی انسان هستند، زیرا کمبود آنها می‌تواند منجر به کم خونی مگالوبلاستیک بخصوص در کودکان گردد. برخی از نسوج بدن مانند مغز استخوان که میزان تجدید سازمان سلولی در آنها خیلی زیاد است نسبت به برخی تغییرات زمینه‌ای شدیداً واکنش نشان می‌دهند

مانند سیستم خونساز بدن که بخصوص به کمبود این ویتامین‌ها حساس می‌باشند. علامت زودرس این کمبود بصورت کم خونی مگالوبلاستیک و تولید گلبولهای قرمز ماکروسیتیک غیرطبیعی بروز کرده و در نتیجه بیمار دچار کم خونی شدید می‌گردد (۱). از طرف دیگر در کم خونی خطرناک، بیمار دارای آنتی‌کور ضد فاکتور انترنسک و سلولهای جدار

معدده بوده (بیماری اتو ایمیون) و در نتیجه دچار گاستریت آتروفیک و آکلریدری می‌شود و بدین ترتیب تولید فاکتور انترنسک نقصان یافته و جذب ویتامین B₁₂ مختل می‌گردد.

هم ویتامین B₁₂ و هم اسید فولیک کوفاکتور هائی هستند که برای سنتز نوکلئوپروتئین‌ها مورد نیاز می‌باشند و کمبود آنها منجر به نقص سنتز DNA و با درجاتی کمتر روی RNA و پروتئین‌ها تأثیر می‌گذارند. در خون محیطی گلبولهای قرمز حجیم و اغلب به صورت بیضی شکل در می‌آیند. نوتروفیل‌ها به صورت چند هسته‌ای درآمده و پلاکت‌های بسیار بزرگ ممکن است در خون محیطی پدید آیند.

مکانیسم مسئول ضایعات عصبی مربوط به کمبود ویتامین B₁₂ خیلی خوب شناخته نشده است. صدمه غلاف میلین واضحتین آسیب این نوروپاتی است. بنابراین مشاهده، پیشنهاد غیرطبیعی شدن یک مرحله از متابولیسم پروپوینات در واکنش داکسی‌آدنوزیل B₁₂ وابسته به متیل مالونیل کوآنزیم موتاز مطرح گردیده است. معذک سایر مدارک پیشنهاد می‌کند که کمبود متیونین سنتتاز و انسداد تبدیل متیونین به S-آدنوزیل متیونین احتمالاً می‌توانند بیشتر مسئول این عارضه عصبی باشند (۱).

داروی بیهوش کننده نیتروس اکساید (N₂O) نیز می‌تواند باعث تغییرات مگالوبلاستیک در مغز استخوان شده و عارضه نوروپاتی شبیه کمبود ویتامین B₁₂ تولید کند که آنرا مربوط به کاهش متیونین سنتتاز و نقصان غلظت متیونین و S-آدنوزیل متیونین می‌دانند و برای جلوگیری نسبی از بروز آن در افرادی که در معرض این ماده بیهوش کننده قرار میگیرند (مانند برخی

دندانپزشکان) از تجویز متیونین استفاده می‌شود.

ویتامین B₁₂

تاریخچه ویتامین B₁₂ با اسید فولیک و بیماری کم خونی خطرناک بهم آمیخته است. Minot و Murphy در سال ۱۹۲۶ نشان دادند که تزریق عصاره جگرخام موجب بهبودی کم خونی خطرناک می‌شود و برنده جایزه نوبل شدند. در سال ۱۹۲۹ Castle و همکارانش با ثبات رسانیدند که یک فاکتور داخلی موجود در ترشحات معدده با ویتامین B₁₂ غذاها توام شده و اساس درمان کم خونی خطرناک را تشکیل می‌دهد و باین ترتیب فهم این نوع کم خونی را روشن ساختند. بیست سال بعد این ویتامین را به صورت کریستال جدا کردند و بالاخره در سال ۱۹۵۶ هـوچکین و همکارانش در دانشگاه آکسفورد ساختمان شیمیائی ویتامین B₁₂ را پیدا کردند و دومین جایزه نوبل را در این رابطه از آن خود ساختند.

فیزیولوژی

ویتامین B₁₂ (سیانوکوبالامین) یک ترکیب حاوی کوبالت است که بتوسط فلور باکتریال روده در کولون ساخته می‌شود معذک نمی‌تواند در آنجا جذب شود و بایستی این ویتامین از راه رژیم غذایی مانند گوشت ببدن برسد. جذب ویتامین B₁₂ با واسطه گیرنده مخصوصی است و برای جذب معدده - روده‌ای آن فاکتور انترنسک لازم است. فاکتور انترنسک گلیکوپروتئینی است که از سلولهای جداری معدده تولید می‌شود. اسید معدده و پپسین این ویتامین را

از پرتئین غذاها جدا ساخته و اجازه می‌دهد که با فاکتور انترنسک تشکیل کمپلکس ویتامین B₁₂ - فاکتور انترنسک بدهد. این هضم پپتیدی اولیه مهم است زیرا بیماران مبتلا به آکلریدری یا گاسترکتومی قسمتی قادر به جذب کوبالامین به میزان طبیعی نیستند. مرحله آخر جذب این ویتامین از انتهای ایلئوم است که کمپلکس نامبرده به گیرنده‌های واقع در ایلئوم متصل می‌شود. سپس گیرنده سلولهای ایلئال پس از شناسائی این کمپلکس در آن تغییراتی داده، آنها وارد لیزوزمها می‌شوند در این حال فاکتور انترنسک تجزیه شده از بین می‌رود ولی کوبالامین بداخل سلولهای روده رها شده و به صورت ترانس کوبالامین II در می‌آید در این حال از سلولها خارج شده وارد پلاسما می‌گردد و در حقیقت این ترکیب حدود ۲۰٪ ویتامین B₁₂ پلاسما را تشکیل می‌دهد. ترانس کوبالامین بطرف نسوج انتقال یافته و مرجحاً در کبد ذخیره می‌شود. یک قسمت از ویتامین B₁₂ ذخیره شده بداخل صفرا ترشح شده و پس از رسیدن به کولون مجدداً جذب می‌شود. ذخیره ویتامین B₁₂ نسبت به احتیاج بدن نسبتاً زیاد است و حدود ۱۰-۲ میلی گرم است که بیشتر در کبد به صورت کوآنزیم B₁₂ موجود می‌باشد (۲). این مقدار می‌تواند برای مدت ۳-۶ سال طول بکشد. صفرا مهمترین راه برای ترشح ویتامین B₁₂ متابولیزه نشده است که در آن می‌تواند دوباره جذب شود و تنها وقتی که مقادیر زیاد این ویتامین وارد بدن شود در ادرار به مقدار مشخص یافت می‌شود.

اعمال متابولیک ویتامین B₁₂

برای رشد و تکثیر سلولهای بدن،

کوآنزیمهای فعال متیل کوبالامین و ۵- داکسی آدنوزیل کوبالامین از مواد اساسی بشمار می‌رود و برای تشکیل متیونین و مشتقش ۶- آدنوزیل متیونین از هوموسیستئین، ماده متیل کوبالامین نیز لازم است. به علاوه وقتی غلظت‌های ویتامین B₁₂ در بدن ناکافی باشد. فولات به صورت متیل تتراهیدروفولات درگیر سایر اشکال اسیدفولیک داخل سلولی مورد نیاز می‌شود و اختلالات غیرطبیعی هماتولوژیک ناشی از کمبود ویتامین B₁₂ نتیجه این پدیده می‌باشد (۱).

کمبود ویتامین B₁₂

عوامل متعددی می‌توانند این کمبود را باعث

شوند از قبیل:

۱- سندرمهای سوء جذب، رشد بیش از حد باکتریال در روده مانع رسیدن مقدار کافی این ویتامین به ایلئوم می‌شود.

۲- فقدان مادرزادی ویتامین B₁₂ متصل به پرتئین که منجر به کم خونی مگالوبلاستیک می‌شود که با تزریق مقادیر زیاد این ویتامین جواب می‌دهد.

۳- در بیماریهای کبدی و اختلالات میلوپرولیفراتیو که ترانس کوبالامین I و III زیاد شود کمبود ویتامین B₁₂ گزارش شده است.

۴- آتروفی معده یا جراحی آن و ترشح ناکافی فاکتور انترنسک.

۵- رژیم غذایی ناکامل که نادر است (۲).

بطور کلی در جدول ۱ علل کمبود آن آمده است. کمبود این ویتامین موجب اختلال در سیستم خونسازی و سیستم اعصاب مرکزی می‌شود. در حقیقت بیشترین عارضه‌ای که در

علل کمبود ویتامین B₁₂

رژیم غذایی:

رژیم سخت گیاهی

■ عدم فاکتور انترنسک

کم خونی خطرناک (کاستریت آتروفیک مزمن)
کمبود مادرزادی فاکتور انترنسک با طبیعی بودن
پپسین و اسید

گاسترکتومی کامل یا نسبی، اختلال عمل
فانکشیونال فاکتور انترنسک

■ رقابت با ویتامین B₁₂

دیورتیکول ژونوم - برخی انگلها

■ اختلال در جذب ویتامین B₁₂

آنتریت ناحیه ای - برداشتن قسمتی از روده
اسپرولکرمسیری، ضایعات سلی ایلنوم،
پانکراتیت مزمن

برخی داروها، کمبود مادرزادی ترانس کوبالامین II،
بیهوشی با N₂O، اختلال در انتقال پرتئین

چسب

اثر کمبود این ویتامین در انسان اتفاق می افتد کم خونی خطرناک می باشد که به سن بستگی داشته و فور آن بعد از ۴۰ سالگی بیشتر است و در بیماران آکلریدری، افراد با اختلال سیستم ایمنی (اتوایمیون)، افرادی که رژیم سخت گیاهی داشته و از خوردن گوشت و تخم مرغ، شیر و لبنیات پرهیز می کنند و یا نوزادان متولد شده از مادران با رژیم سخت گیاهی این عارضه بیشتر دیده می شود. معمولاً در سیستم خون ساز و در مغز استخوان تغییرات مکالوبلاستیک و اختلال در تولید گلبولهای قرمز دیده می شود و در خون محیطی ماکروسیتوز، نوتروفیل های چند هسته ای و اغلب با کاهش پلاکت ها و گلبولهای سفید همراه است. عمر گلبولهای قرمز رو به

کاهش نهاده و میزان هموگلوبین پائین می افتد و حجم گلبولهای قرمز نیز افزایش می یابد. وقتی کمبود ویتامین B₁₂ واضح شود تمام رده های سلولهای خونی ممکن است گرفتار شده و به اصطلاح پان سیتوپنی ایجاد گردد. با اندازه گیری غلظت پلاسمائی و تست شیلینگ می توان به تشخیص بیماری رسید و همچنین اندازه گیری متیل مالونات سرم یا ادرار و مشاهده رتیکیولوسیتوز بعد از درمان آزمایشی با ویتامین B₁₂ به تشخیص کمک می کند (۳).

در سیستم عصبی کمبود ویتامین B₁₂ می تواند ضایعات غیر قابل برگشت برجای گذارد، در صورتیکه اختلالات هماتولوژیک ناشی از این ویتامین قابل برگشت است. عوارض عصبی ویتامین B₁₂ بصورت تحت حاد بروز کرده و توام با تحلیل نورونهای عصبی می باشد که بیشتر در آکسون های ستون پشتی و طرفی نخاع شوکی اتفاق می افتد. علاوه از بین رفتن میلین سلولهای عصبی، مرگ سلولی هم در سلولهای نخاع شوکی و هم در قشر مغزی پدید می آید.

پارستزی دست ها و پاها و زبان در ۵ تا ۱۰٪ بیماران عارض می شود که به همراه کاهش حس ارتعاش و حس موقعیت مکان و از دست دادن حافظه می باشد و اگر کمبود پیشرفت کند عدم تعادل اسپاستیک نیز به آن اضافه می شود.

منابع ویتامین B₁₂

در لوله گوارش این ویتامین توسط ارگانسیم ها سنتز می شود ولی بدن نمی تواند از آن سود برد و یا بطور سیستمیک این ویتامین را تولید کند و در حقیقت بدن نیاز خود را توسط

غذاها بخصوص حیوانی تامین می‌کند. احتیاج روزانه به این ویتامین ۳ تا ۵ میکروگرم است که بیشتر در غذاهایی مانند جگر، کلیه و صدف یافت می‌شود ولی مواد گیاهی فاقد این ویتامین هستند.

موارد استعمال در مانی

در درمان کم خونی خطرناک مقدار ۱۰۰ میکروگرم در ماه کافی است. در موارد اختلالات ژنتیک یک میلی گرم از راه تزریقی داده شده است. در برخی آلودگیهای انگلی (Fish Tapeworm) که این ویتامین را از لوله گوارش سیفونه می‌کند نیز تجویز این ویتامین لازم است. در افراد گیاه‌خوار مقدار ۱ تا ۵ میکروگرم در روز بعنوان پیشگیری از کمبود آن جلوگیری می‌کند. مسمومیت با آن گزارش نشده است.

اسید فولیک

اسید فولیک از نظر شیمیائی یک پترویل گلوتامیک اسید (Pte GLU) می‌باشد که پس از جذب بسرعت به صورت تتراهیدروفولیک اسید (H4pteGlu) در می‌آید. احتیاج روزانه به این ویتامین در فرد بالغ معمولی حدود ۲۵ تا ۷۰ میکروگرم است. در خانمهای باردار یا بچه شیرده ممکن است این نیاز به ۲۰۰ تا ۴۰۰ میکروگرم در روز برسد. اسیدفولیک در سنتز هموگلوبین نیز شرکت دارد، معذک در بیماری که تجدید سازمان گلبولهای قرمز خیلی بالا است (مانند کم‌خونی همولیتیک) احتیاج به این ماده زیاده‌تر می‌شود. منبع اصلی اسیدفولیک سبزیجات تازه سبز و جگر است. پخته شدن مواد

بمدت طولانی می‌تواند تا ۹۰٪ اسید فولیک را از بین ببرد. فولات موجود در غذاها اصولاً به صورت پولی گلوتامات است. نشان داده‌اند که مصرف ۱۰۰ میکروگرم فولات در روز می‌تواند از کمبود آن جلوگیری کند و ورود کمتر از یک میکروگرم آن در روز می‌تواند منجر به کم‌خونی ماکروسیتیک شود (۳).

فارماکوکینتیک اسید فولیک

بیشتر فولات موجود در غذاها در قسمت بالای ژژونوم و دوازدهه جذب می‌شود. چون فولات غذا بیشتر به صورت پولی گلوتامات احیا شده است لذا جذب آنها نیاز به انتقال و عمل یک پترویل ۷- گلوتامیل کربوکسی پپتیداز دارد که با غشاءهای سلولهای مخاطی همراه است. مخاط دوازدهه و قسمت بالای ژژونوم سرشار از دی‌هیدروفولات ردوکتاز بوده و قادر به متیلاسیون آنهاست. فولات موجود در غذا بصورت متیل تتراهیدروفولات به نسوج منتقل می‌شود و در آنجا به صورت پولی گلوتامات ذخیره می‌گردد.

تهیه مداوم متیل تتراهیدروفولات، بتوسط غذاها و یک سیکل کبیدی روده‌ای انجام و نگهداری می‌شود. کبد بطور فعال اسیدفولیک را احیا و مقبله کرده و وارد صفرا می‌نماید تا بتوسط روده‌ها جذب مجدد گردد و سپس وارد نسوج بدن شود و از این راه ممکن است روزانه حدود ۲۰۰ میکروگرم یا بیشتر فولات برای نسوج بدن تهیه و در جریان خون قرار گیرد. کمبود فولات در بیماری‌های روده باریک بوفور دیده می‌شود مثلاً در بیماری اسپروگر مسیری کمبود این ویتامین بیشتر خودنمائی می‌کند و در

حقیقت یکی از علل شایع کمبود فولات و کم خونی مگالوبلاستیک در این مناطق همین بیماری است. و در مناطق معتدل کمبود اسید فولیک بیشتر در الکلیک‌های قهار اتفاق می‌افتد که در عرض ۲ تا ۲ هفته به کمبود این ویتامین دچار می‌شوند. زیرا از یک طرف در رژیم غذایی آنها ممکن است مقدار کافی اسیدفولیک نباشد و از طرف دیگر دخالت در سیکل کبدی روده‌ای این ویتامین باعث خراب شدن سلولهای پارانشیم کبد در اثر الکل رخ می‌دهد. برخی داروهای تشنج‌آور و یا گاهی قرصهای ضدبارداری خوراکی ممکن است در جذب و ذخیره اسیدفولیک دخالت کنند. متوترکسات که باعث مهار آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز می‌شود نیز گفته می‌شود دارای فعالیت ضد فولات می‌باشد (۲).

کمبود اسیدفولیک

کمبود اسیدفولیک بیشتر در بچه‌هایی که خوب تغذیه نمی‌شوند، خانمهای باردار، الکلیک‌ها و بیماران مبتلا به سوء جذب اتفاق می‌افتد. با این عارضه اسهال، ورم زبان، زخمهای اطراف دهان، اختلالات گوارشی و کم خونی ماکروسیتیک جلب توجه می‌کند. اختلالات خونی و کم خونی مگالوبلاستیک و ماکروسیتیک شبیه کمبود ویتامین B₁₂ است. لوکوپنی و ترمبوسیتوپنی در کمبود اسیدفولیک غیر کمپلیک کمتر دیده می‌شود، اما در این موارد اختلالات نورولوژیک وجود ندارد و در حقیقت اگر به بیماران مبتلا به کمبود ویتامین B₁₂ برای درمان کم خونی آنها بطور اشتباهی فولات تجویز شود ضایعات عصبی آنها بدتر می‌شود و بهمین جهت چند سال قبل اسیدفولیک را از

فرآورده‌های مولتی ویتامن خارج کردند ولی در فرآورده‌های ویتامینی برای خانمهای باردار این ماده وجود دارد. بهمین جهت این ویتامین را غیر از زمان بارداری و موارد درمانی مشخص نباید مصرف کرد.

کمبود فولات در رابطه با سیستم خونساز بدن مشخص می‌شود زیرا همانند ویتامین B₁₂ این موضوع به افزایش میزان تجدید سازمان سلولی بر می‌گردد. کم خونی مگالوبلاستیک که در نتیجه کمبود فولات پدید می‌آید نمی‌توان آنرا از کمبود ویتامین B₁₂ تمیز داد که البته این انتظار را نیز می‌توان داشت زیرا نقش‌های متابولیک داخل سلولی مهم این دو ویتامین از یک راه نهائی مشترک می‌گذرد. کم خونی ناشی از محرومیت فولات سریعتر از کم خونی ویتامین B₁₂ (مثلاً در گاسترکتومی) حاصل می‌شود و این نشان می‌دهد که بطور *in vivo* مخازن فولات محدود است. آزمایش معروف Herbert در روی خودش که بمدت ۲۰ هفته ادامه داد بدین ترتیب بود که خود را تحت یک رژیم بدون فولات قرار داد و مشاهده کرد که فولات سرم وی کاهش یافت و گرانولوسیت‌های چند هسته‌ای در خون وی پدید آمدند و در ادرارش فورمی مینو - گلوتامیک ماکروسیتوزیس افزایش یافت و قبل از اینکه رژیمش را قطع کند مغز استخوان مگالوبلاستیک نمایان گشت (۳). بطور کلی علل کمبود فولات در جدول ۲ آمده است. در بیمارانی که به کم خونی همولیتیک دچارند چون مغز استخوان به فولات بیشتری نیاز دارد ممکن است این بیماران دچار کمبود اسیدفولیک شده و نیاز به رژیم غذایی تکمیلی داشته باشند و بالاخره به سه بیماری ژنتیک که در رابطه با متابولیسم فولات ایجاد

می‌شوند بایستی اشاره کرد.

۱- کمبود متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز

۲- کمبود گلوتامات فورمی مینو ترانسفراز

۳- سوء جذب ارثی فولات

درد و بیماری اولی مهمترین علامت وجود هوموسیستین در ادرار است و به درمان با فولات هم مقاومت نشان می‌دهند ولی بیماری سومی به تجویز مگادوز اسیدفولیک ۱۰۰ میلی گرم / روز) ممکن است جواب دهد (۳).

اثرات نامطلوب اسیدفولیک

برخلاف ویتامین B₁₂ گزارشات نادری وجود دارد که واکنش‌های سیستمیک نسبت به فرآورده‌های تزریقی اسیدفولیک و یا مشتقات آن مثل اسیدفولینیک (لوکوورین) مشاهده شده است بهمین جهت در موقع تزریق باید احتیاط کرد. ولی با فرآورده‌های خوراکی حتی به مقدار ۱۵ میلی گرم در روز سمیتی گزارش نشده است. اسیدفولیک با مقدار زیاد ممکن است اثر ضد صرع فنوباریتال، فنی‌توئین و پیریمیدون را بی‌اثر کرده و باعث افزایش تعداد حملات صرع در کودکان حساس بشود.

اصول عمومی در درمان شناسی فولات

موارد استعمال درمانی با اسید فولیک به عنوان جلوگیری یا درمان کمبود این ویتامین محدود است. همانند ویتامین B₁₂ درمان موثر و مفید با این ویتامین بستگی به تشخیص دقیق و فهم مکانیسم‌هایی است که در یک مرحله بخصوص از بیماری عمل می‌کند مانند حاملگی، شیردهی، الکلیسم، سوء جذب (اسپرو). باید

توجه داشت که مقادیر زیاد اسیدفولیک می‌تواند کم خونی مگالوبلاستیک را بهبود بخشد ولی عوارض عصبی مربوط به کمبود ویتامین B₁₂ را نه تنها بهتر نمی‌کند بلکه ممکن است آنرا شدیدتر کند.

علل کمبود فولات

۱- مربوط به رژیم غذایی

- رژیم مخصوص، الکلیسم (بخصوص با رژیم ناکافی)

۲- اختلال جذب

بیماری اسپرو حساس به گلوتن، بیماری اسپرو مناطق گرمسیری

سوء جذب مادرزادی فولات

۳- افزایش نیاز

حاملگی، کم خونی همولیتیک، دیالیز مزمن

۴- افزایش تجدید سازمان سلولی

سرطان، درمانیت اکسفولیاتیو

داروها، مهارکننده‌های دی‌هیدروفولات ردوکتاز

(متوترکسات، کوتریموکزاول)

فنی‌توئین، قرصهای ضدبارداری خوراکی،

سولفاسالازین

جدول ۲

منابع:

1. Hillman RH. Hematopoietic agents in: Hardman JG. Limbird LE. et al. Goodman & Gilman, the pharmacological basis of therapeutics. Ninth ed. New York. Mc Graw - Hill. 1995; pp: 1327 - 1336.
2. Horvath PJ. Special topics in pharmacology, Vitamins in : Smith CM. and Reynard AM. Essentials of pharmacology. First ed. New York. W.B. Saunders Co. 1995. pp: 604 - 607.
3. Olson RE. Water - Soluble vitamins - in: Munson PL. et al. Principles of Pharmacology basic Concepts & Clinical Applications. New York. Chapman & Hall. 1995; pp: 965 - 972.