

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

6-18 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA NÜTRİSYONEL VİTAMİN B12
EKSİKLİĞİNDE ORAL KOBALAMİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Ali PEHLİVAN

Trabzon – 2020

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**6-18 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA NÜTRİSYONEL VİTAMİN B12
EKSİKLİĞİNDE ORAL KOBALAMİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ali PEHLİVAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Erol ERDURAN

Trabzon – 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışma motivasyonumu artıran, ufkumu genişleten, hekimlik sanatının inceliklerini aktaran, hoşgörüsünü ve yol göstericiliğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Erol Erduran'a, çocuk hekimliğini sevdiren Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalındaki hocalarım ve arkadaşlarıma, zorlu asistanlık sürecinde hep yanımda olan eşim ve çocuklarıma, tezin hazırlanma sürecinde desteğini aldığım abim Doç. Dr. Abdülkadir Pehlivan'a, maddi ve manevi her türlü destekleriyle hayatım boyunca minnettar olacağım anne ve babama teşekkür ediyorum.

Dr. Ali PEHLİVAN

ÖZET

6-18 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA NÜTRİSYONEL VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNDE ORAL KOBALAMİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Oral yol ile verilen B12 vitamini tedavisi çocukların tedaviye uyumu için daha uygun bir seçenektir. Bu çalışmada, nütrisyonel B12 vitamini eksikliği olan, 6-18 yaş arası çocuklara uygulanan oral B12 vitamini tedavisinin etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda, Ocak 2010-Ocak 2018 tarihleri arasında B12 vitamini eksikliği tanısıyla takip ve tedavi edilen 6-18 yaş grubu hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda, en sık saptanan başvuru şikâyetleri sırası ile baş ağrısı(%28,8), baş dönmesi(%11,5), halsizlik(%10,8), bayılma(%9,5) idi. Hastaların %24,1'inde RDW yüksekliği, %18,8'inde anemi, %7,5'inde lenfopeni, %3,1'inde makrositoz, %2,8'inde nötropeni, %2,7'sinde trombositopeni tespit edildi. Ayrıca %30,1'inde homosistein yüksekliği, %15,6'sında idrar MMA yüksekliği bulunmuştur. Tüm hastalar yaş gruplarından bağımsız olarak değerlendirildiğinde ise, tedavi sonrası bakılan serum vitamin B12 seviyesi ve Hb değerleri artış göstererek, tedavi öncesine göre anlamlı derecede yüksek($p<0.05$) saptanmakla beraber ortalama serum B12 seviyeleri 191,4 pg/ml(<200 pg/ml) olarak sonuçlandı. İdame tedavide, 4 ay süre ile verilen haftalık 1000 mcg siyanokobalamin tedavisinin başarı oranı %27,7 olarak gözlemlendi.

Sonuç: Nütrisyonel B12 vitamini eksikliği tedavisinde oral yol ile verilen tedavinin etkili olmakla beraber, 6-18 yaş grubu hastalarda 4 aylık, haftada bir gün verilen idame tedavinin yeterli olmadığı kanaatine varılmıştır, bu nedenle oral yoldan verilecek B12 vitamini idame tedavisinin haftada bir günden daha sık verilmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: B12 vitamini, tedavi, siyanokobalamin, çocuk, oral

ABSTRACT

A RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF ORAL COBALAMINE TREATMENT IN CHILDREN AGED 6-18 YEARS WITH NUTRITIONAL VITAMIN B12 DEFICIENCY

Objective: Orally administered vitamin B12 treatment is a more suitable option for children to adapt to the treatment. In this study, it was aimed to retrospectively evaluate the effectiveness of oral vitamin B12 treatment conducted on children aged 6-18 years with nutritional vitamin B12 deficiency.

Materials and methods: The files of 6-18 age group patients who were followed up and treated with the diagnosis of vitamin B12 deficiency at Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Hematology and Oncology between January 2010 and January 2018 were analyzed retrospectively.

Results: In our study, the most common complaints were as follows: headache (28.8%), dizziness (11.5%), weakness (10.8%), and syncope (9.5%). Patients were diagnosed with high RDW in 24.1%, anemia in 18.8%, lymphopenia in 7.5%, macrocytosis in 3.1%, neutropenia in 2.8% and thrombocytopenia in 2.7%. In addition, homocysteine elevation was found in 30.1% and urinary MMA elevation in 15.6% of the patients. When all patients were evaluated regardless of their age groups, serum vitamin B12 levels which are evaluated after treatment and Hb values increased. Although these values were found to be significantly higher ($p < 0.05$) compared to the values before the treatment, the mean serum B12 levels were 191.4 pg/ml (< 200 pg/ml). In maintenance treatment, the success rate of 1000 mcg cyanocobalamin treatment given for 4 months, once-a-week was 27.7%.

Conclusion: Although oral treatment is effective in the treatment of nutritional vitamin B12 deficiency, it has been concluded that a 4-month, once-a-week maintenance treatment is not sufficient in 6-18 age group patients. Therefore, we believe that it will be more appropriate to offer an oral vitamin B12 maintenance treatment more frequently than once a week.

Keywords: Vitamin B12, treatment, cyanocobalamin, child, oral

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
TABLOLAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
KISALTMALAR	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. B12 Vitamini (Kobalaminler)	3
2.1.1. B12 Vitamini Tanımı, Genel Özellikleri ve Tarihçesi	3
2.1.2. B12 Vitamini İçin Besinsel Kaynaklar ve Günlük İhtiyacı.....	4
2.1.3. B12 Vitamininin Emilimi, Depolanması ve Eliminasyonu.....	6
2.1.4. B12 Vitaminin Biyokimyasal Özellikleri.....	9
2.1.5. B12 Vitaminin Hücre İçi Metabolizması ve Fizyolojik Önemi	13
2.1.6. B12 Vitamini Eksikliği Nedenleri.....	17
2.2. B12 Vitamini Eksikliğinin Klinik Bulguları	27
2.3. B12 Vitamini Eksikliğinin Tanısı ve Laboratuvar Bulguları	29
2.4. B12 Vitamini Eksikliğinin Tedavisi.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. Çalışma Grubunun Özellikleri.....	40
3.2. Çalışma Grubunda İncelenen Parametreler	40
3.3. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. Hastaların Takip ve Tedavi Sonuçları	49
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
7. KAYNAKLAR	63

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo I:	Bazı besinlerin B12 vitamini içerikleri.....	5
Tablo II:	Günlük olarak alınması tavsiye edilen B12 vitamini gereksinimi.....	5
Tablo III:	B12 vitamini eksikliği nedenleri	17
Tablo IV:	B12 vitamini emiliminin konjenital ve edinsel kusurlarının bazı ayırt edici özellikleri.....	21
Tablo V:	Yaşa göre serum homosistein düzeyleri	32
Tablo VI:	Yaşa göre serum metil malonik asit düzeyleri	33
Tablo VII:	Hastaların sık görülen başvuru yakınmaları	43
Tablo VIII:	Kızların ve erkeklerin yaş ortalamaları karşılaştırması	44
Tablo IX:	Vakaların tedavi öncesi laboratuvar verileri.....	44
Tablo X:	Kız ve erkek vakaların serum B12 vitamini seviyeleri	44
Tablo XI:	Vakaların tedavi öncesi tam kan sayımı, serum homosistein yüksekliği ve idrar MMA yüksekliği oranları	45
Tablo XII:	Tam kan sayımı ve eritrosit indekslerinde patolojik bulgusu olan ve olmayan vakaların serum B12 vitamini ortalamalarının karşılaştırılması.....	45
Tablo XIII:	MCV değerlerine göre vakaların serum B12 vitamini seviyeleri.....	46
Tablo XIV:	Grup I, Grup II ve Grup III hastalarının Hb, MCV, RDW homosistein düzeyleri karşılaştırılması	47
Tablo XV:	Yaş gruplarına göre, tedavi öncesindeki ve sonrasındaki serum B12 vitamini ortalamaları karşılaştırması	47
Tablo XVI:	Vakaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum vitamin B12 seviyesi ve Hb değerleri	48
Tablo XVII:	Serum vitamin B12 seviyesi düşük tespit edilen vakaların takip durumu.....	49
Tablo XVIII:	Serum vitamin B12 seviyesi düşük tespit edilip poliklinik izlemine devam eden vakaların takip durumu.....	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil I:	Kobalaminlerin bağlı olan ek gruplarına göre kimyasal yapısı.....	9
Şekil II:	Kobalamin ve folatın hücrel metabolizmada kesiştiği reaksiyon.....	11
Şekil III:	MUT reaksiyonu ve MTR reaksiyonu.....	12
Şekil IV:	Kobalaminin hücre içi metabolizmasının çeşitli bozukları.	14
Şekil V:	Homosistein metabolizması.....	15



KISALTMALAR

AdoCbl:	Adenozilkobalamin
Cbl:	Kobalamin
CNCbl:	Siyanokobalamin
Co:	Kobalt
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
fL:	Femtolitre
Gr:	Gram
Hb:	Hemoglobin
Htc:	Hematokrit
IF:	İntrensek Faktör
IGS:	Imerslund-Grasbeck Sendromu
IM:	İntramusküler
kDa:	Kilodalton
KoA:	Koenzim A
L:	Litre
LDH:	Laktik Dehidrogenaz
MCV:	Ortalama Eritrosit Hacmi
MeCbl:	Metilkobalamin
Metil-THF:	Metiltetrahidrofolat
Mg:	Miligram
Min:	Minimum
Mak:	Maksimum

MMA:	Metilmalonik Asit
Nmol/L:	Nanomol Litre
OH⁻:	Hidroksil
OHCbl:	Hidroksikobalamin
Pg/ml:	Pikogram Mililitre
RBC:	Red Blood Cell (Eritrosit Sayısı)
RDW:	Red Cell Distribution Width (Eritrosit Dağılım Genişliği)
RNA:	Ribonükleik Asit
SAM:	S-Adenozilmetiyonin
SS:	Standart Sapma
TC:	Transkobalamin
TC-II:	Transkobalamin-II
tHcy:	Homosistein
THF:	Tetrahidrofolat
WHO:	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
µg:	Mikrogram
µg/dl:	Mikrogram Desilitre
µmol/L:	Mikromol Litre

1. GİRİŞ VE AMAÇ

B12 Vitamini, tüm vitaminlerin içinde en büyük ve en karmaşık yapıda olanıdır. B12 vitamini adlandırması, insanlarda biyolojik aktiviteye sahip belirli bir kobalt içeren korrinoid grubu için genel olarak kullanılmaktadır. Suda çözünebilen bu vitamine kırmızı rengini veren kobaltı içeren tek bilinen metabolittir. Bu korrinoid grubu aynı zamanda kobalaminler olarak da bilinir. İnsanlarda ve hayvanlarda bulunan ana kobalaminler hidroskobalamin, adenosilkobalamin ve metilkobalamin olup, son ikisi aktif koenzim formlarıdır(1).

İnsanlar ve çok hücreli bitkiler kobalamin sentezleyemediklerinden ötürü, insanların ihtiyacı olan B12 vitamini, hayvansal gıdalar tarafından sağlanır(2). B12 vitamininin en önemli işlevleri; DNA sentezi üzerinden hücre bölünmesi, s-adenozil metiyonin (SAM) sentezi üzerinden sinir sistemi miyelinizasyonu ve gastrointestinal sistem epitelizasyonunda rol almasıdır(3).

B12 vitamini eksikliği, hematolojik etkilerinin yanı sıra, nörogelişimsel geriliklere, sinirlilik, halsizlik, hipotoni, ataksi, apati, titreme ve erken tedavi edilmezse nöbetlere dahi yol açan sinir sistemi bozukluklarına neden olur(4–6).

Günlük alınması gereken B12 vitamini, bebeklik döneminde 0.4 µg/gün iken adölesan döneme doğru artış göstererek 2.4 µg/gün seviyesine çıkmaktadır(7). Yeterli miktarda hayvansal gıda ile beslenemeyenlerde (düşük sosyoekonomik düzey, vejetaryenler vb.) B12 vitamini eksikliğinin ortaya çıkma riski yüksektir ve B12 vitamini eksikliği bulguları, alım eksikliği başladıktan yıllar sonra görülebilmektedir(8).

B12 vitamini eksikliğinin ağır derecede ve uzun süredir mevcut olduğu hastalarda mental, nörolojik ve gelişimsel hasarlar kalıcı olabilmektedir(9). Bu nedenle B12 eksikliğinin etkin bir şekilde tedavi edilmesi çok önemlidir.

Literatürde çocuklarda B12 vitamini eksikliğinin tedavisiyle ilgili çok farklı tedavi rejimleri bulunmaktadır. Oral yol ile verilen B12 vitamini tedavisi çocukların

tedaviye uyumu için daha uygun bir seçenektir. Nütrisyonel B12 vitamini eksikliği olan çocuklarda oral B12 vitamini tedavisinin etkinliğinden bahseden çalışma sayısı kısıtlıdır.

Bu çalışmada, nütrisyonel B12 vitamini eksikliği olan, 6-18 yaş arası çocuklara uygulanan oral B12 vitamini tedavisinin etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. B12 Vitamini (Kobalaminler)

2.1.1. B12 Vitamini Tanımı, Genel Özellikleri ve Tarihçesi

Kobalamin terimi, insanlarda koenzim aktivitesine sahip tüm korrinleri belirtir. B12 vitamini, sentetik siyanokobalamin adı olarak ortaya çıkmıştır, ancak yaygın olarak kobalamin ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır(10).

B12 vitamini hematopoez, nöral metabolizma, DNA ve RNA sentezi, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması için gereklidir. B12 vitamini eksikliği, çeşitli hematolojik ve nörolojik bozukluklara neden olur(11).

B12 vitamini eksikliği, 20. Yüzyılın başlarında ölümcül seyreden bir hastalık iken, tanı ve tedavideki gelişmeler sayesinde kolaylıkla tedavi edilebilen bir hastalığa dönüşmüştür(12).

Addison 1849'da ilk olarak pernisiyöz anemiyi tanımlamıştır(13). Erlich 1880 yılında, B12 vitamini eksikliğin tanısal bulgularından olan megaloblastları periferik yaymada göstermiş, 1887 yılında ise Lichteim nörolojik bulgularla ilişkisini tanımlamıştır. Hastalığın tedavisinde denenen çiğ karaciğer ve kırmızı et içeren diyetin, bazı hastalarda başarılı olduğunun gösterilmesiyle Whipple, Minot ve Murphy 1934 yılı Nobel tıp ve fizyoloji ödülünü kazanmışlardır(14). Diyetle tedavi edilemeyen, midede aklorhidri saptanan hasta gruplarında yaptığı çalışmalarla Castle 1937'de intrinsek faktörü keşfetmiştir. 1948'de Folkers ve Smith tarafından B12 vitaminin yapısı aydınlatılmıştır. 1964'te ise Dorothy Hodgkin B12 vitaminin moleküler yapısını tanımlamış ve Nobel tıp ve fizyoloji ödülü kazanmıştır(15).

1870'lerden 1920'lere uzanan dönemdeki, bir dizi klinik ve patolojik çalışmalar, hastalığın hematolojik ve nörolojik özelliklerini tanımlamış ve hematolojideki gelişim için önemli bir basamak olmuştur(10).

2.1.2. B12 Vitamini İçin Besinsel Kaynaklar ve Günlük İhtiyacı

Beslenme ile ilgili literatürde hala daha B12 vitamini terimi yaygın olarak kullanılsa da kobalamin adlandırması B12 vitamini için daha spesifiktir(7).

Kobalamin sadece mikroorganizmalar tarafından sentezlenir ve insanlar, ihtiyaçları için diyet kaynaklarına (et, yumurta, balık ve süt gibi hayvansal ürünler) bağımlıdır. Büyük çocuklar ve yetişkinler 3-5 yıl boyunca yetecek kadar B12 vitamini deposuna sahiptir. B12 vitamini deposu düşük olan annelerde doğan bebeklerde, yaşamın ilk 6-18 aylık döneminde Cbl eksikliğinin klinik bulguları ortaya çıkabilir(16).

Yaşamın ilk yılında, anne sütünde düşük kobalamin içeriği(17) ve immatür intrinsek faktör sistemi(18) nedeniyle kobalamin alımı sınırlı olabilir, ancak normal büyüme için, yenidoğan karaciğerinde, tahmini olarak kobalamin depolarının yeterli olduğu varsayılmaktadır(17).

Mikroorganizmalarca sentezlenen B12 vitamini, hayvansal kökenli gıdaların vasıtasıyla insan besin zincirine girer. Birçok hayvanda, gastrointestinal fermantasyon ile, B12 vitamini sentezleyen bu mikroorganizmaların gelişimi desteklenir ve ardından sentezlenen vitamin emilir ve hayvan dokularına dahil edilir. Bu, özellikle B12 vitamininin yüksek konsantrasyonlarda depolandığı karaciğer için geçerlidir(7).

Süt, et ve yumurta gibi otçul hayvanlardan elde edilen ürünler, kobalt elementinin jeokimyasal olarak yetersiz olarak bulunduğu bölgelerden birinde bulunmadığı sürece, B12 vitaminin önemli diyet kaynaklarını oluşturur(7).

Biyoyararlanım, farklı gıda kaynakları arasında on kata kadar değişebilir ve gıdalardaki kobalamin içeriği her zaman biyoyararlanımın etkinliğini öngörmez. İnek sütü, balık ve zenginleştirilmiş tahıl gevreklerinin, kırmızı etten daha düşük kobalamin içermesine rağmen, etten çok daha etkili kobalamin sağlayıcıları oldukları gösterilmiştir(19). Gıdaların pişirilmesi ile de (kızartma, kaynatma, buharda pişirme, mikrodalga yöntemiyle) içerdikleri B12 vitamininin %62'ye kadar azalabildiği gösterilmiştir(20).

Bazı besin kaynaklarının içerdikleri B12 vitamini içeriği Tablo I’de gösterilmektedir(21).

Tablo I: Bazı besinlerin B12 vitamini içerikleri

Gıda	mikrogram (mcg) /porsiyon
İstiridye (3 ounce:85 gram)	84.1
İnek karaciğeri (3 ounce:85 gram)	70.7
Alabalık(doğal ortamda yetişen) (3 ounce:85 gram)	5.4
Somon (3 ounce:85 gram)	4.8
Alabalık(çiftlikte yetiştirilen) (3 ounce:85 gram)	3.5
Mezgit balığı (3 ounce:85 gram)	1.8
İnek eti (3 ounce:85 gram)	1.4
Süt, az yağlı (1 cup:237 ml)	1.2
Yoğurt, az yağlı (8 ounce:226,8 gram)	1.1
İsveç peyniri (1 ounce:28,3 gram)	0.9
Haşlanmış 1 adet bütün yumurta	0.6
Tavuk eti (3 ounce:85 gram)	0.3

Yaşa ve fizyolojik duruma göre, günlük alınması tavsiye edilen B12 vitamini gereksinimi Tablo II’de gösterilmiştir(22).

Tablo II: Günlük olarak alınması tavsiye edilen B12 vitamini gereksinimi

Yaş	mikrogram (mcg) /gün
0-6 Ay	0,4
7-12 Ay	0,5
1-3 Yaş	0,9
4-8 Yaş	1,2
9-13 Yaş	1,8
14-18 Yaş	2,4
>14 Yaş ve Gebelik	2,6
>14 Yaş ve Emzirme Dönemi	2,8

2.1.3. B12 Vitamininin Emilimi, Depolanması ve Eliminasyonu

Kobalamin trafiği, taşınması ve hücrelere erişimi üç adet kobalamin bağlayıcı proteine bağlıdır: intrinsek faktör (IF), transkobalamin (TC) ve haptokorrin. Sadece IF ve transkobalamin, spesifik hücre reseptörleriyle etkileşime girer ve düşük konsantrasyonlarda kobalaminin etkin olarak hücre içine alınmasına izin verir, ancak bu sistemler nispeten düşük kapasiteye sahiptir(23).

İntrinsek faktör: IF, insanlarda gastrik paryetal hücreler tarafından sentezlenen 45 kDa'lık bir glikoproteindir; bazı koşullar altında, diğer birçok memelide normal sentez yeri olan mide şef hücrelerinde de ektopik IF sentezi gerçekleştirilebilir(24). Bağırsakta etkin bir şekilde kobalamin alımına aracılık eder. Kobalaminleri, TC veya haptokorrine göre daha az sıklıkta bağlar, ancak kobalaminler için fonksiyonel olmayan korrin analoglarına göre çok daha fazla bağlanma afinitesine sahiptir, bu da analogların bağırsak emilimini sınırlandırmaya yardımcı olur(25). IF, kromozom 11q13 üzerindeki GIF (gastrik intrinsek faktörü) geni tarafından kodlanır(26).

Transkobalamin: [transkobalamin II (TC II) olarak da adlandırılır] Endotelial ve diğer hücreler tarafından sentezlenir ve kobalaminin, çoğu periferik hücre çeşidi içerisine girmesine aracılık eder(27). TCN2 geni 22q12-13 kromozomu üzerindedir(28).

Haptokorrin: [transkobalamin I (TC I) olarak da adlandırılır] Fonksiyonel olmayan korrinoid analogları ve kobalamin için yüksek afiniteye sahip olması ve hücre içine alınması için spesifik bir hücre reseptörüne sahip olmaması nedeniyle IF ve TC'den farklıdır. TCN1 geni tarafından 11q12.1 kromozomu üzerinde kodlanan protein yaklaşık 46 kDa'dır. Salgılanmasına bağlı olarak, bazı glikozilasyon değişiklikleri, artık kullanılmayan haptokorrin isimlendirmeleri için (örn. Transkobalamin III ve R bağlayıcı) yapay ayrımlara yol açmıştır(10). Haptokorrin adı 1980'lerin başlarında, o zamana kadar TCI ve TCIII, kobalofilinler, R-bağlayıcı ve tükürük bağlayıcı da dâhil olmak üzere bir dizi farklı isme sahip olan aynı protein omurgalarına sahip kobalamin bağlayıcı proteinleri içermek üzere kullanılagelmiştir(29).

Haptokorrin, spesifik granüllerinin olduğu erken aşamalarda miyeloid öncüllerinde sentezlenir; bu plazma haptokorrinin başlıca kaynağı gibi görünmektedir. Ekzokrin bezlerin epitelyal veya duktal hücreleri de haptokorrin sentezler(30).

Plazmadaki kobalaminin herhangi bir anda %70'inden fazlası haptokorrine bağlıdır, ancak bu görünen üstünlük yanıltıcıdır çünkü haptokorrin plazmadan yavaş yavaş temizlenir (yarı ömrü; 9.5-12 gün), oysa TC (yarı ömrü; sadece 90 dakika), haptokorrinden günlük olarak 40 kat daha fazla kobalamin taşımaktadır(31).

Gıdalardaki kobalaminin neredeyse tamamı proteine bağlı halde bulunmaktadır. Gıda alımından sonra, midedeki asit ve proteazlar yardımıyla proteinlerden ayrılan kobalamin, ilk olarak üst gastrointestinal sistemdeki tükürük ve sekresyonlarda bulunan haptokorrine bağlanır ve sonrasında haptokorrin, duodenumda gastrointestinal enzimler tarafından parçalanır ve daha sonra kobalamin, mide duvarından salgılanan IF'ye bağlanır(32).

IF-kobalamin kompleksi, enterositlerin apikal fırça sınırındaki reseptörlere, kalsiyum varlığında ve nötral ph'de, bağlanarak reseptör aracılı endositoz ile hücre içine alınır; bu reseptörler en çok distal ileumda bulunur. İleal reseptör, iki proteinden oluşur: cubilin (kromozom 10p12.1 üzerindeki CUBN geninin ürünü) ve amnionless (kromozom 14q32 üzerindeki AMN geninin ürünü) ve "cubam" olarak adlandırılır(33). Cubilin reseptörleri, IF' den başka transferrin ve D vitamini bağlayıcı proteinler gibi ligandlara da bağlanabilir(34).

İntrensek faktör, lizozomal enzimlere dirençli değildir, bu nedenle misyonunu terminal ileumda artık tamamlamıştır(35). Serbest haldeki kobalamin daha sonra hücrenin içinde veya dışında TC ile bağlanır(36). Transkobalamin-kobalamin kompleksi daha sonra karaciğer ve diğer organlarda 58-kDa ağırlığında olduğu öngörülen, henüz bilinmeyen bir reseptör yapısı ile tanınır(35).

Transkobalamin, plazmada kobalaminin temel taşıyıcısıdır ve transkobalamin-kobalamin (holotranskobalamin(holo-TC)) seviyesi, kobalamin durumunun bir göstergesidir(37). Plazmadaki haptokorrine de önemli miktarda kobalamin bağlıdır. Haptokorrine bağlı kobalamin çok daha az dinamik bir kobalamin havuzudur ve haptokorrinin hücresel kobalamin tedarikinde biyolojik önemi belirsizdir(32).

Gıdalarla alınan veya gıda dışı takviyelerle (örn. 5-10 µg) yüksek kobalamin alımı, IF reseptörlerinin kapasitesini aşar ve fazla miktardaki serbest kobalamin, sadece spesifik olmayan difüzyonla, yaklaşık %1 verimlilikle hücre içine alınır(10).

Enterohepatik sirkülasyon yolu ile bu süreç zarfında safrada salgılanan kobalaminin yaklaşık üçte ikisi geri kazanılır. Haptokorrine bağlı yaklaşık 1.5 µg kobalamin ve değişen miktarlarda kobalamin analogları günlük olarak safra yoluyla atılır(38). Pankreas proteazları safra haptokorrinini yıkıma uğratır. Serbest kalan kobalamin IF'ye bağlanarak ileumda yeniden emilirken, IF'ye bağlanamayan serbest haldeki diğer analoglar dışkı yoluyla atılır(39).

Renal yol ile günlük olarak filtrelenen kobalamin miktarı yaklaşık 1.5 µg'dir(40). Normal fizyolojik koşullar altında idrarda az miktarda kobalamin tespit edilir, çünkü proksimal tübüllerde %99,8'den fazlası yeniden emilir(41). Cubilin ve megalin reseptörleri, proksimal renal tübülde eksprese edilir, filtrasyona uğrayan holo-TC, megalin tarafından yeniden emilir(42). Proteinlere bağlı halde olmayan kobalamin normal olarak plazmada bulunmaz, ancak parenteral enjeksiyonla vücuda alınmışsa, filtrelenmiş serbest kobalamin proksimal tübülde yeniden emilemez(10). Özellikle vücuttaki genel kobalamin yükü yüksek olduğunda, önemli miktarda kobalamin bu renal yolla yeniden dolaşıma katılır gibi görünmektedir ve böbrekler, bu şekilde kobalamin için kısa süreli bir depolama organı olarak işlev görür(43).

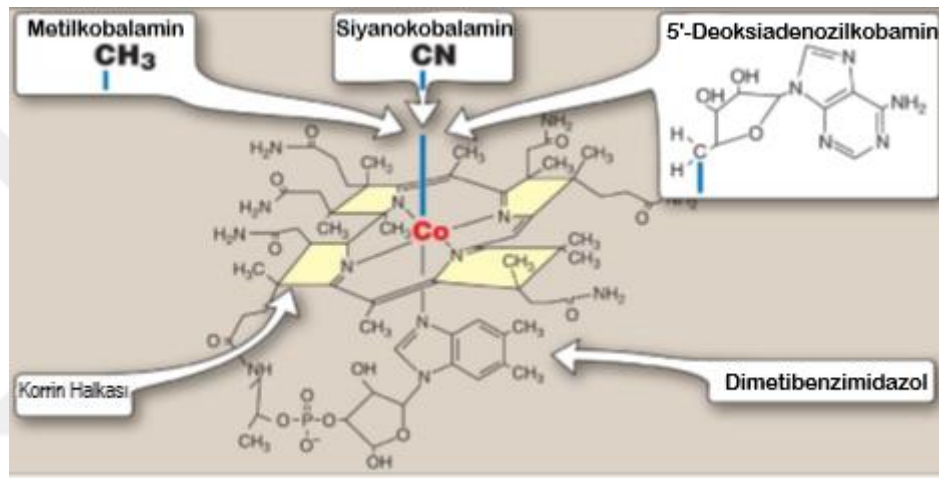
Kobalamin hamilelik sırasında da plasentadan etkili bir şekilde taşınır ve kobalamin konsantrasyonu, maternal kobalamin yetmezliği vakalarında bile maternal dolaşımdan daha yüksektir(44). Maternal-fetal kobalamin transferi, maternal depolar sınırlı olsa bile fetüsü tercih eder ve kordon kanı kobalamin seviyeleri maternal serum seviyelerini aşmasına rağmen, maternal serum kobalamin seviyeleri hamilelik sırasında yanıltıcı olarak düşük tespit edilir(10). Miadında doğan yenidoğanların ortalama karaciğer kobalamin içeriği 27.3 µg iken; prematüre yenidoğanlarda toplam karaciğer içeriği sadece 10.7 µg ve fetüste 4.1 µg'dir(45).

Yetişkinlerde kobalamin deposu 2-5 mg kadardır ve büyük oranda karaciğerde depolanır, yenidoğanlarda toplam vücut kobalamin deposu yaklaşık 50 µg'dir ve

depoların günlük ihtiyaca oranı yetişkinlerde 1000/1 iken yenidoğanlarda 100/1'e düşer(10).

2.1.4. B12 Vitaminin Biyokimyasal Özellikleri

Tüm biyolojik olarak aktif kobalaminleri kapsayan genel bir terim olan B12 vitamini, merkezinde fonksiyonel bir kobalt atomuna ve düzlemsel bir korrin halkasına sahip suda çözünür bir vitamindir. Korrinler adı verilen molekül sınıfının üyeleri olan kobalaminler, Şekil 1'de gösterilen kimyasal yapıya sahiptir(46).



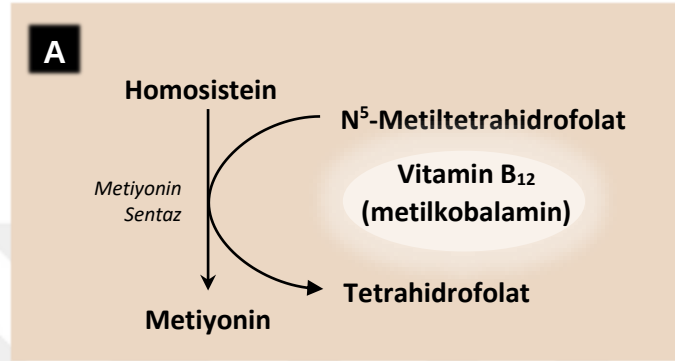
Şekil I: Kobalaminlerin bağlı olan ek gruplarına göre kimyasal yapısı

B12 vitamini (kobalamin) molekülü, bir kobalt atomu üzerinde merkezlenir; bu, insanlarda bilinen kobaltın tek fonksiyonudur. Kobaltı çevreleyen korrin halkası, porfirinlere benzer şekilde dört pirol biriminden oluşur (Şekil 1), halkanın üstündeki ve altındaki eklentilerdeki varyasyonlar, çeşitli B12 vitamini formlarını oluşturur(47). Merkezi kobalt atomu üç farklı oksidasyon durumunda bulunabilir (Co^{+3} , Co^{+2} , Co^{+1}) ve aktif koenzim formunda olabilmesi için Co^{+2} ya da Co^{+1} durumunda olmalıdır. Co^{+3} durumunda olduğunda, üst eksenel konumda kobalt atomuna birkaç farklı grup koordine edilebilir. Bağlı olan ek gruba göre: CNCbl, OHCbl, AdoCbl ve MeCbl olarak adlandırılır(10). CNCbl ve OHCbl stabil bileşiklerdir. AdoCbl ve MeCbl ise B12 vitamininin hücre içindeki aktif şekilleridir.

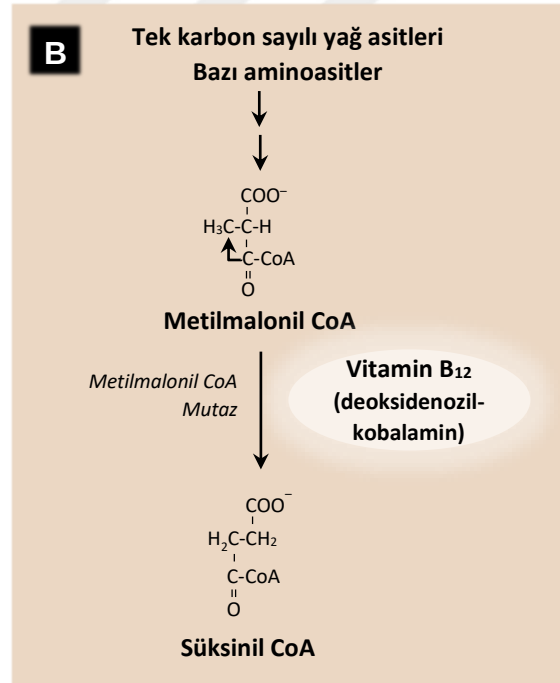
Nükleotid yapısında olan, 5,6-dimetilbenzimidazol, korrin halkası düzleminin altındaki kobalt atomu ile koordine olur ve korrin halkasına kovalent olarak da bağlanır(10).

İnsanlarda iki temel enzimatik reaksiyon için B12 vitamini gereklidir(46):

1. Homosisteinin remetilasyonu ile metiyonin sentezi



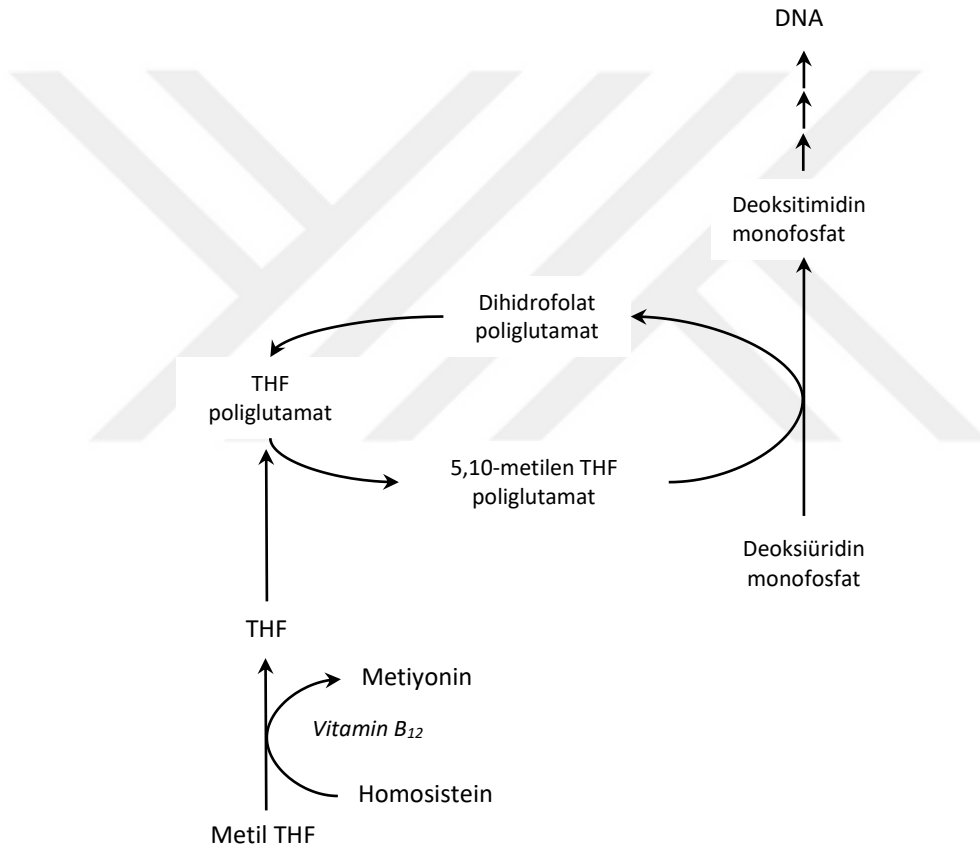
2. Bazı amino asitler (izolösün, valin, treonin ve metiyonin) ve tek karbon sayılı yağ asitlerinin yıkımı ile meydana gelen metilmalonil koenzim A'nın izomerizasyonu yolu ile süksinil koenzim A'ya dönüştürülmesi



B12 vitamini, 5-deoksiadenozil formunda mitokondri içinde bulunur, burada metilmalonil-CoA'nın süksinil-CoA'ya dönüşümünde rol oynar. Diğer ana form olan

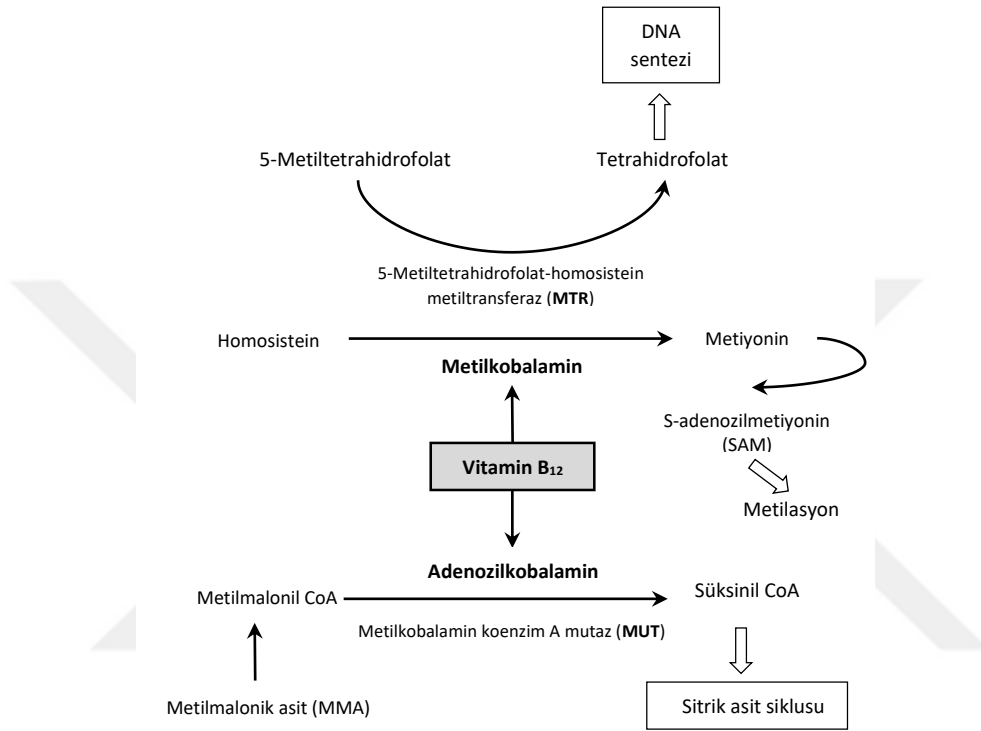
metilkobalamin sitoplazma ve plazmada bulunur, burada homosisteinin evrensel bir metil donörü oluşturan yolun hayati bir parçası olan metiyonine dönüştürülmesi için bir kofaktördür (47) .

Homosisteinin, sitoplazmik bir enzim olan metiyonin sentaz tarafından katalize edilerek metiyonin oluşturmak üzere metilasyonu için metilkobalamin gereklidir. Bu reaksiyonda, metil grubu donörü olarak 5-metiltetrahidrofolat kullanır. Bu mekanizma, kobalamin ve folatın hücresel metabolizmada kesiştiği noktayı temsil eder(48).



Şekil II: Kobalamin ve folatın hücresel metabolizmada kesiştiği reaksiyon

B12 vitamini vücudumuzdaki tüm hücrelerin metabolizması için gereklidir. İnsanlarda, iki enzimatik reaksiyon; metilmalonil koenzim A mutaz (MUT) reaksiyonu ve 5-metiltetrahidrofolat-homosistein metiltransferaz (MTR) reaksiyonu B12 vitamini bağımlıdır(Şekil 3)(49)



Şekil III: MUT reaksiyonu ve MTR reaksiyonu

MUT reaksiyonu, mitokondriyal sitrik asit döngüsünde protein ve yağdan enerji üretiminde önemli bir adımdır. MTR reaksiyonunda, homosisteinin sinir sisteminin bütünlüğünü korumak için önemli olan metiyonine dönüştürülmesi için B12 vitamini ve folik asit gereklidir. Tetrahidrofolat, ayrıca DNA sentezi için MTR reaksiyonu yoluyla yeniden üretilir. Bu nedenle, B12 vitamini eksikliğinde, çoklu organ sistemleri etkilenebilir ve bu nedenle geniş klinik belirtiler spektrumu ile ilişkilendirilebilir(49).

B12 vitamini eksikliğinde, olağandışı dallı yağ asitleri birikir ve merkezi sinir sistemi dâhil olmak üzere hücre zarlarında birikir. Bu durum, B12 vitamini eksikliğinin nörolojik belirtilerinden bazılarını açıklayabilir(46).

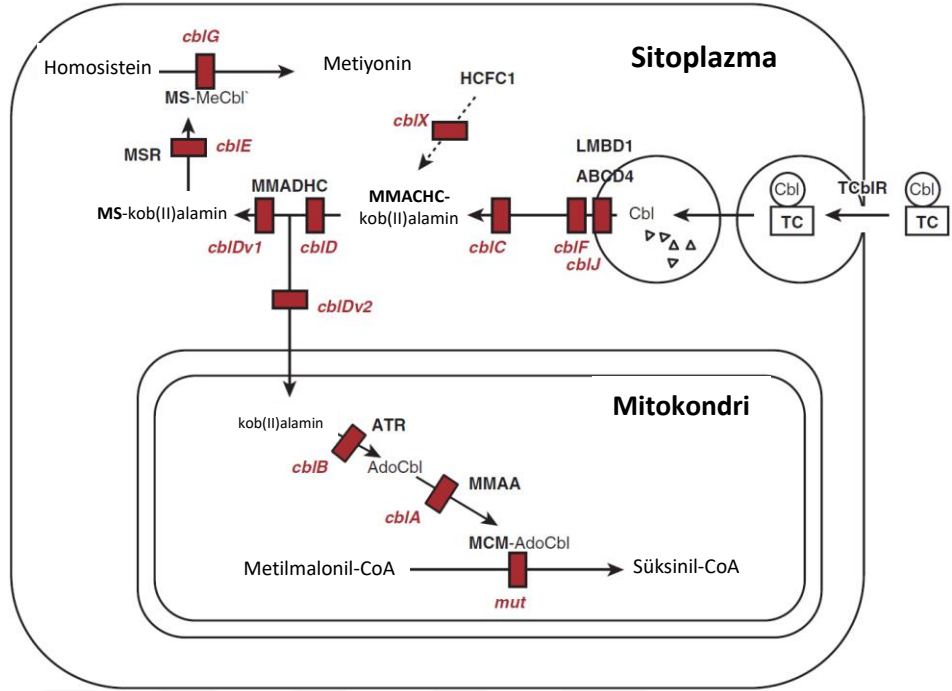
2.1.5. B12 Vitaminin Hücre İçi Metabolizması ve Fizyolojik Önemi

Hücre içi kobalamin konsantrasyonları düşüktür ve metabolizmaya katılan formların çoğu sulu çözeltide stabil değildir. Bu durum, kobalaminin hücrenel metabolizmaya girdiğinde her zaman proteine bağlı olması gerektiği fikrine yol açmıştır. Hücrenel kobalaminlerin çoğu, esas olarak sitoplazmada metiyonin sentaz ve mitokondride ise metilmalonil-CoA mutaz enzimlerine bağlıdır. Kobalaminin, proteinlere bağlı olmadığı sürece hücrelerde tutulmadığı görülmektedir(10).

Dolaşımdaki holo-TC alımına, endositozu başlatan transkobalamin reseptörü aracılık eder(50).

Transkobalamin, lizozom membran proteinleri LMBD1 ve ABC D4'ü içeren bir işlemle lizozomal membran boyunca aktarılan kobalamini serbest bırakarak lizozomlarda yıkıma uğrar(51,52).

Kobalamin, sitoplazmaya girdikten sonra, merkezi kobaltın Co^{+3} durumundan Co^{+2} durumuna indirgenmesini ve varsa üst aksiyel ligandın çıkarılmasını katalize eden moleküler şaperon proteini MMACHC ile ilişkilendirilir(53). Daha sonra kobalamin, kobalaminin, kobalamin adenoziltransferaz ile AdoCbl'e dönüştürüldüğü ve metilmalonil-CoA mutaz ile ilişkili hale geldiği mitokondriye girer; AdoCbl'in adenoziltransferazdan metilmalonil-CoA mutaza transferi için üçüncü bir protein, MMAA gereklidir. Alternatif olarak, metiyonin sentaz ile ilişkili hale geldiği ve MeCbl'e dönüştürüldüğü sitoplazmada kalabilir (Şekil IV)(10).

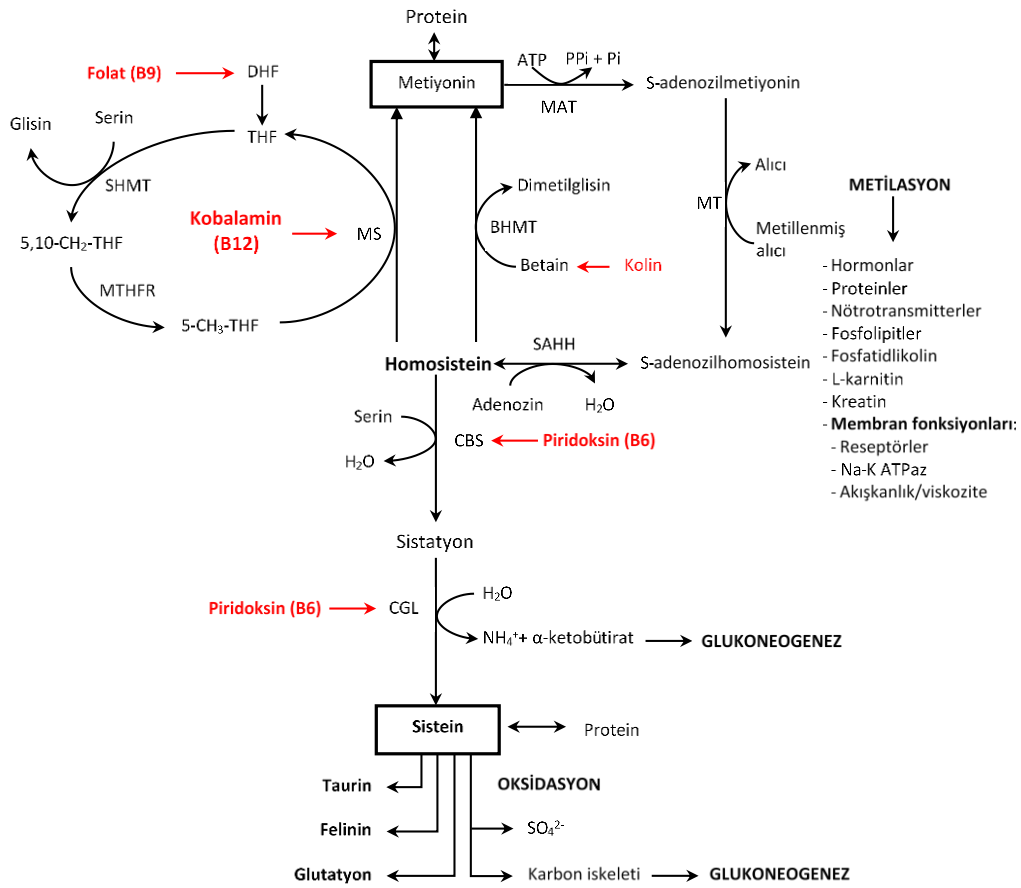


Şekil IV: Kobalaminin hücre içi metabolizmasının çeşitli bozuklukları

Kobalamin eksikliğinin sonuçları, kobalamine bağımlı enzimler olan metiyonin sentaz ve metilmalonil-CoA mutaz aktivitesinin azalmasından kaynaklanır. Metiyonin sentazın azalmış aktivitesi, substratı olan homosisteinin kanda yüksek seviyelere çıkmasına neden olur. Metilmalonil-CoA mutaz aktivitesinin azalması, kanda ve idrarda MMA birikmesine neden olur.

Metiyonin, insanlarda esansiyel bir amino asittir. Metiyonin sentaz, remetilasyon yolu ile hücre metabolizma sırasında homosisteinden üretilen metiyonini yeniden düzenleyerek yeterli metiyonin seviyelerini korumaya ve potansiyel olarak toksik homosistein birikmesini önlemeye yardımcı olur. Kobalaminden bağımsız bir enzim olan homosistein metiltransferaz (betain) ise karaciğerde, homosisteinin remetilasyonunu katalize eder, ancak kobalamine bağımlı metiyonin sentaz aktivitesi bozulduğunda, etkinliği homosistein birikimini önlemek için yetersizdir. Bununla birlikte, metiyonin seviyeleri kobalamin eksikliğinde genellikle normal kalır(54).

Hücresel metiyonin, protein sentezinde kullanılabilir veya farklı transmetilasyon reaksiyonlarında (DNA ve RNA'nın metilasyonu, lipidler, proteinler, nörotransmitterler ve tiyollerin metilasyonu) bir metil grubu donörü olarak işlev gören S-adenozilmetiyonini oluşturmak üzere adenzillenebilir(55). Homosistein, sistatyonin β -sentaz tarafından katalize edilen bir reaksiyonda serin ile reaksiyona girerek sistatyonin oluşturabilir. Bu reaksiyonlar şekil 5'te gösterilmiştir(56).



MTHFR: Metilen tetrahidrofolat redüktaz
SHMT: Serin hidroksi metil transferaz
CBS: Sistatyonin beta sentaz
CGL: Sistatyonin gama liyaz

MAT: Metiyonin adenzil transferaz
MS: Metiyonin sentaz
MT: Metiyonin transferaz
SAHH: S-adenozil homosistein hidrolaz

BHMT: Betain homosistein metil transferaz
DHF: Dihidrofolat
THF: Tetrahidrofolat

Şekil V: Homosistein metabolizması

Folat veya kobalamin eksikliği, önemli derecede olduğunda, megaloblastik anemiye neden olur. Anemiye yol açan mekanizmalar karmaşıktır. Folat eksikliği, de novo timidin ve pürin biyosentezi için gerekli olan tek karbonlu THF türevlerini doğrudan etkiler ve kemik iliği hücrelerinde anormal DNA sentezine neden olur. Kobalamin eksikliğindeki hematolojik benzerliğin açıklamasının, bu THF türevlerinin ikincil bir eksikliğin sonucu olduğuna inanılmaktadır ve en iyi şekilde “metil-folat tuzak” hipoteziyle izah edilmektedir(10).

Metiyonin sentaz, 5-metilTHF'nin metil grubunun homosisteine transferini sağlayarak(kofaktör olarak kobalamin kullanılır) metiyonin oluşumunu sağlar. İnsan hücrelerinde 5-metilTHF'yi THF'ye dönüştürebilen tek reaksiyon metiyonin sentaz reaksiyonudur ve tek karbonlu THF türevi oluşturmak için kullanılır(57).

Metiyonin sentaz eksikliği olan hastalarda, 5,10-metilenTHF'yi 5-metilTHF'ye dönüştüren (metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimi kullanılır) reaksiyon(şekil 5) fizyolojik olarak geri döndürülemez olduğundan; 5-metilTHF birikimi (metilen, metenil, formil-THF azalır) olur(57). Kobalamin eksikliği, artık kullanılamayan 5-metilTHF şeklinde folatın "yakalanması" ile sonuçlanır(10). Metil-folat tuzağı olarak adlandırılan bu durumda kaçınılmaz olarak pürin ve pirimidin sentezi, dolayısıyla DNA sentezi de azalmakta ve sonuçta megaloblastik anemi oluşmaktadır.

2.1.6. B12 Vitamini Eksikliği Nedenleri

B12 vitamini eksikliğinin düzeltilmesi ve prognozunun belirlenmesi için altta yatan bozuklukların bilinmesi gerekmektedir. B12 vitamini eksikliği nedenleri tablo III'te listelenmiştir(58).

Tablo III: B12 vitamini eksikliği nedenleri

1. Yetersiz B12 vitamini alımı

- Diyet (<2 mikrogram/gün): beslenme düzeni, lakto-ovo vejetaryenlik, hayvansal kaynaklı gıda alımında yetersizlik, veganizm, yetersiz beslenme, kötü kontrollü fenilketonüri diyeti
- Anne sütünde B12 eksikliğine yol açan, anne kaynaklı B12 eksikliği

2. B12 vitamini emilim bozuklukları

- **İntrensek faktör salgılanması kusurları**
 - Konjenital intrinsek faktör eksikliği (normal mide mukozası)
Kantitatif/Kalitativ (biyolojik olarak inert)
 - Juvenil pernisiyöz anemi (otoimmün) (mide atrofi)
 - Otoimmün poliendokrinopati juvenile pernisiyöz anemi (gastrik otoantikorlar)
 - IgA eksikliği olan juvenil pernisiyöz anemi
 - Gastrik mukozal hastalık
 - Kronik gastrit, gastrik atrofi (yüksek serum gastrin ve/veya düşük serum pepsinojen 1 konsantrasyonları; sıklıkla H. pylori enfeksiyonu nedeniyle)
 - Korozif maddeler
 - Gastrektomi (parsiyel/total)
- **İnce bağırsakta emilim kusurları**
 - **Spesifik B12 vitamini malabsorpsiyonu**
 - Anormal intrinsek faktör
 - Enterositler tarafından kobalamin taşınması kusurları — anormal ileal emilim (Imerslund-Grasbeck sendromu)
 - Şelatör ajanların (fitatlar, EDTA) yutulması (kalsiyumu bağlar ve B12 vitamini emilimine engel olur)
 - **B12 vitamini malabsorpsiyonu dahil olmak üzere yaygın malabsorpsiyona neden olan bağırsak hastalığı:**
 - Bağırsak rezeksiyonu (örn. konjenital stenoz, volvulus, travma)
 - Crohn hastalığı
 - Terminal ileum tüberkülozu

- Terminal ileum lenfosarkomu
- Pankreas yetmezliği
- Zollinger Ellison sendromu (duodenum veya pankreastaki gastrinoma nedeniyle)
- Çölyak hastalığı (gluten enteropati), tropikal sprue
- Diğer daha az spesifik malabsorpsiyon sendromları
- HIV enfeksiyonu
- Mide asiditesini azaltan uzun süreli ilaç kullanımı (H2-reseptör antagonistleri ve proton pompası inhibitörleri)
- Parazitler (G. lamblia, D. latum)
- Yenidoğan nekrotizan enterokoliti
- **B12 vitamini kullanımı için rekabet**
 - İnce bağırsakta aşırı bakteriyel kolonizasyon (örn. İnce bağırsak divertikülozu, anastomozlar ve fistüller, kör halkalar ve keseler, çoklu darlıklar, skleroderma, aklorhidri, gastrik trikobezoar)
 - D. latum (serbest B12 ve B12-intrensek faktör kompleksini emer), G.lamblia, P. falciparum, S. Stercoralis

3. B12 vitamini transport bozuklukları

- Konjenital TC II eksikliği
- TC II'nin geçici eksikliği
- TC I'in kısmi eksikliği (haptokorrin eksikliği)

4. B12 vitamini metabolizması bozuklukları

- Konjenital
 - Adenozilkobalamin eksikliği (CblA ve CblB hastalıkları)
 - Metilmalonil-CoA mutaz eksikliği
 - Metilkobalamin eksikliği (CblE ve CblG hastalıkları)
 - Kombine adenozilkobalamin ve metilkobalamin eksiklikleri (CblC, CblD ve CblF hastalıkları)
- Edinsel
 - Karaciğer hastalığı
 - Protein malnütrisiyonu (kwashiorkor, marasmus)
 - B12 vitamini emiliminde ve/veya kullanımında bozukluğa neden olan ilaçlar (örn. P-aminosalisilik asit, kolşisin, neomisin, etanol, oral kontraseptifler, metformin)

2.1.6.1. B12 Vitamininin Yetersiz Alımı

Sıkı veganlıktan, hafif ovolaktovejetaryen (süt ürünlerinin ve yumurtaların tüketildiği) beslenme düzenlerine kadar, kısıtlı kobalamin alımı B12 vitamini eksikliğine neden olabilmektedir(10).

Günlük alınması gereken B12 vitamini, bebeklik döneminde 0.4 µg/gün iken adölesan döneme doğru artış göstererek 2.4 µg/gün seviyesine çıkmaktadır(7).

Vejetaryen ve vegan diyetleri, günümüzde giderek artış göstermektedir, ancak yaygınlık genel olarak düşük kalmaktadır (<%3)(59). Vejetaryen, vegan, makrobiyotik ve diğer özel diyetleri takip eden annelerin bebekleri özellikle risk altındadır. Bebeklerde Cbl eksikliğinin en yaygın nedeni annelerdeki beslenme yetersizliğidir (58). Doğumdaki maternal kobalamin durumu, sadece doğumda değil, 6 ay sonra da bebeğin durumu ile önemli ölçüde ilişkilidir(60). Hamilelik sırasında maternal diyetle B12 vitamini eksikliğinin sinir sisteminde şiddetli miyelinizasyon geriliğine neden olduğu gösterilmiştir(61).

B12 vitamini, DNA sentezi (ve nihayetinde hücre bölünmesi) ve sinir miyelin bütünlüğünü korumak için gerekli olan temel bir vitamindir. Neredeyse sadece kırmızı et, kümes hayvanları, deniz ürünleri, süt, peynir ve yumurta gibi hayvansal kaynaklı besinlerde bulunur. Bu nedenle vejetaryenler ve özellikle tamamen bitkisel kaynaklı diyet seçen veganlar, B12 vitamini eksikliği için büyük risk altındadır. 689 erkeği içeren bir kesitsel analiz çalışmasında, veganların yarısından fazlasında ve vejetaryenlerin %7'sinde B12 vitamini eksikliği olduğunu gösterilmiştir(62).

B12 vitamini içeren daha geniş bir gıda ürün yelpazesi oluşturulması için, özellikle vejeteryanlar tarafından yaygın olarak tüketilen yiyeceklere kobalamin takviye edilmesi yararlı olacaktır ve bunun uygulanabilirliği ilgili gıda yetkilileri tarafından araştırılmalıdır(63).

Hayvansal kaynaklı gıdalarla beslenilmemesi (düşük sosyoekonomik durum veya vejetaryen beslenme tarzı), kobalaminle zenginleştirilmiş tahıl ve süt ürünleri tüketiminin sınırlı oluşu, B12 vitamini eksikliğine neden olmaktadır(64). Gıdalara B12 vitamini takviyesi yapılmasıyla, özellikle yetersiz beslenmeye bağlı B12 vitamini eksikliği olan bireylerde yüksek biyoyararlanım sağlanabileceği gösterilmiştir(65).

B12 vitamini eksikliğinin, sadece az gelişmişlik düzeyi olan ülkelerde değil, farklı ekonomik ve sosyal statü düzeylerine sahip endüstriyel ülkelerde de yaygın olarak ortaya çıkabildiği gözlenmektedir. Örneğin, yapılan bir çalışmada, Latin Amerikalıların en az %40'ında, hemen hemen tüm bölgelerde ve tüm yaşı gruplarında eksik veya sınırda serum B12 vitamini seviyelerine sahip olunduğu bulunmuştur(66).

Hayvansal ürün tüketiminin azalmasında; bir yandan nüfusun sosyoekonomik düzeyi yüksek kesimleri arasındaki yaşam tarzı değişimleri (et tüketimi ile kolesterol ve kalp damar hastalıkları arasındaki ilişkiyi yayan medya bilgilerinin bir sonucu olarak et, özellikle de sığır eti tüketimi azalmıştır), diğer yandan yoksulluğun varlığı iki temel faktördür(67).

Düşük oranda hayvansal gıda alımına sahip popölasyonların, özellikle kobalamin eksikliği açısından rutin olarak taranmasının, teşhis edilmemiş beslenme eksikliğinin yüksek prevalansını ortaya çıkarabileceği düşünölmektedir(68). Etkili önleme programlarının oluşturulması, bu popölasyondaki temel besin olan ekmeğin B12 vitamini ile zenginleştirilmesi yararlı olabilecektir(69).

Kobalamin doğal olarak et, kümes hayvanları, kabuklu deniz hayvanları, yumurta, süt ve diğer süt ürünleri dâhil olmak üzere hayvansal gıda ürünlerinde bulunur, ancak zenginleştirilmiş kahvaltılık tahıllar, yüksek biyoyararlanıma sahip, kolayca erişilebilen bir B12 vitamini kaynağıdır. 2012-2016 yılları arasında, Hollanda Gıda Tüketim Araştırması'nın sonuçlarına göre; süt, et, kabuklu deniz hayvanları, besin takviyeleri ve yumurtanın, günlük diyetteki toplam B12 vitamini alımına katkısı sırasıyla % 38.5, %30, %8.5, %8.4 ve %4.6 oranlarında bulunmuştur(70). Et veya süt temelli besin destek programların okul çocuklarının B12 vitamini durumunu iyileştirmede etkili bir yöntem olabileceği önerilmektedir(71).

Fenilketonürik diyetler gibi protein kısıtlı diyetler, her yaşıta değişen derecelerde MMA ve tHcy yükselmesine neden olabilir, ancak kobalamin eksikliğinin klinik bulguları nadirdir(72).

2.1.6.2. B12 Vitamini Emilim Bozuklukları

B12 vitamini emiliminin konjenital ve edinsel kusurlarının bazı ayırt edici özellikleri aşağıdaki tabloda listelenmiştir(58).

Tablo IV: B12 vitamini emiliminin konjenital ve edinsel kusurlarının bazı ayırt edici özellikleri

Klinik Durum	Mide Histoloji	Mide IF	Hidroklorik asit
• <i>Konjenital pernisiyöz anemi</i>	Normal	Yok	Normal
• <i>Juvenil pernisiyöz anemi(otoimmün)</i>	Atrofik	Yok	Aklorhidri
• <i>Otoimmün poliendokrinopatili juvenil pernisiyöz anemi veya selektif Ig A eksikliği</i>	Atrofik	Yok	Aklorhidri
• <i>Imerslund-Grasbeck sendromu</i>	Normal	Mevcut	Normal
• <i>Jeneralize malabsorbsiyon</i>	Normal	Mevcut	Normal

Pernisiyöz Anemi (İntrensek Faktör Kaybı)

Pernisiyöz anemi, lenfosit aracılı immün aktivite sonucu IF oluşturan mide paryetal hücrelerinin harabiyeti sonucu gelişir(12).

- 1. Konjenital pernisiyöz anemi:** IF eksikliği tespit edilirken, diğer gastrik sekresyonlar normal seviyededir. IF ve mide paryetal hücrelerine karşı antikor gelişmemiştir.
- 2. Juvenil pernisiyöz anemi:** Gastrik atrofi ve aklorhidri gözlenir. Olguların %90'ında IF'ye karşı, %10'unda ise mide paryetal hücrelerine karşı antikor saptanır.

Bu otozomal resesif bozukluk genellikle yaşamın ikinci yılının başlarında görülür, ancak ergenlik veya yetişkinliğe kadar klinik durumun ortaya çıkması gecikebilir. Bazı hastalarda saptanabilir IF bulunmazken, bazılarında immünolojik olarak tespit edilebilen ancak fonksiyonu olmayan IF vardır. İnsan IF (GIF geni) geni kromozom 11'e lokalizedir. Homozigot GIF mutasyonları IF fonksiyonunun tamamen kaybolmasına neden olur(58).

Çoğu zaman, pernisiyöz anemiye neden olan atrofik gastrit tipleri; H. pylori enfeksiyonundan kaynaklanan tip B pangastrit ve antrumun korunduğu ve daha sık otoimmün özelliklere sahip olan daha az yaygın A tipi atrofik gastrittir. Gastrik antijenlere karşı otoantikörler sık görülür ve esas olarak IF'ye (pernisiyöz anemide %50 ila %70 sıklıkta) veya paryetal hücrelerin membran H⁺, K⁺ -ATP pompa alt ünitelerine (%80 ila %90 arası sıklıkta) karşı antikör oluşumu vardır(73).

Pernisiyöz anemiyi neden olan patognomonik IF kaybı ve kobalamin malabsorpsiyonu ortaya çıkmadan yıllar veya on yıllar geçebilir. Birkaç yıl sonra, kobalamin depolarının % 80'inden fazlası tükenerek megaloblastik anemi ve nörolojik disfonksiyona yol açar. Bu nedenle, pernisiyöz anemi tipik olarak 60 yaş ve üstü kişilerde teşhis edilir. IF'nin yokluğunun hem alınan kobalaminin emilimini hem de biliyer kobalaminin yeniden emilimini önlediğini belirtmek gerekir. IF kaybı geri dönüşümsüz olsa da, tedaviye zamanında başlanırsa nörolojik semptomlar kobalamin tedavisine yanıt verir(10).

Edinilmiş pernisiyöz anemisi olan tüm çocuklar, özellikle otoimmün tiroidit olmak üzere, hipoparatiroidizm ve adrenal yetmezlik gibi endokrinopatiler ve demir eksikliği için de taranmalıdır, çünkü aklorhidri demir emilimini azaltır(10).

Imerslund-Grasbeck sendromu

Kobalamin emiliminin, IF-kobalamin kompleksini tanıyan ileal CUBAM reseptörünü etkileyen mutasyonlar ile bozulması; kobalaminin seçici bağırsak malabsorpsiyonu ve düşük moleküler ağırlıklı proteinüri ile ilişkilendirilen anemi ile karakterize kalıtsal bir hastalık olan, otozomal resesif geçişli, Imerslund-Grasbeck sendromuna (IGS) neden olur(74).

Semptomlar tipik olarak yaşamın ilk yılından sonra ancak 5 yaşından önce ortaya çıkar. Nadiren adölesan dönemlere kadar bulgu vermeyebilir(75). Megaloblastik anemiye ek olarak, gelişme geriliği, kilo kaybı ve tekrarlayan gastrointestinal veya solunum yolu enfeksiyonları görülebilir.

Klasik pernisiyöz anemiden farklı olarak, hastalarda gastrit bulguları yoktur; mide asidi salgısı normaldir, hipergastrinemi yoktur, mide paryetal hücrelerine ve

IF'ye karşı antikorlar yoktur ve mide kanseri veya karsinoidler için artmış risk bildirilmemiştir(75).

İleal CUBAM reseptöründeki eksiklikten kaynaklanan, bugüne kadar en az 300 Imerslund-Grasbeck sendromu vakası tarif edilmiştir. Bu, kobalamin eksikliğinin en yaygın kalıtsal nedeni olduğunu göstermektedir. IGS'de, cubilin proteinini sentezleyen CUBN geni(kromozom 10p13) veya amnionless proteinini sentezleyen AMN geninde(kromozom 14q32.32) mutasyonlar vardır(76). Birçok hastada klasik glomerüler veya tübüler tipte olmayan ve böbrek yetmezliğine ilerlemeyen proteinüri vardır, bu da albümin de dâhil olmak üzere filtrelenmiş proteinlerin yeniden emilmesinde cubilinin rolünü yansıtır(77).

Genellikle IF kaybı ve bağırsakta emilim bozukluğunun başarısızlığı arasında ayırım yapabilen Schilling testinin artık yaygın kullanılmaması ile IF eksikliği ve IGS arasındaki klinik ayırıcı tanı daha sorunlu hale gelmiştir(78) ve doğru teşhis için neden olabilecek gen analizlerinin (GIF, AMN ve CUBN) önemini artırmıştır(79).

Hem IF eksikliği hem de IGS'nin tedavisi, bağırsakta kobalamin emiliminde söz konusu olan bloğu bypass eden kas içi kobalamin enjeksiyonu tedavisiyle mümkündür ve yaşam boyu idame tedavisi gerekmektedir(10).

Edinilmiş Diğer Gastrik Hastalıklar

Total ve parsiyel gastrektomi, IF sekresyonunu ortadan kaldırır, ancak çocuklarda nadir yapılan bir prosedürdür. Hastalara eşlik eden özellikle de kronik gastrit birlikteliği varsa, yetişkin hastaların %15 ila %30'unda nihai IF kaybına yol açar. Midede asit ve pepsin salgısını azaltan kronik gastrit, uzun süreli asit baskılayıcı ilaç kullanımı gibi durumlar da IF salınımını azaltmaktadır. Subklinik kobalamin eksikliği sıklıkla görülür, ancak klinik eksiklik nadirdir(10).

Edinilmiş Bağırsak Malabsorbsiyonu

Tropikal sprue (etiyojisinde genellikle mikrobiyolojik ajanlar suçlanmaktadır ve genellikle tetrasiklin tedavisine yanıt vermektedir)(80), nekrotizan enterokolit veya Crohn hastalığı, gibi ileal rezeksiyon durumları kobalamin malabsorbsiyonuna neden olabilir. Yeterli ileum rezeke edildiğinde klinik olarak aşikâr yetersizlik ortaya çıkar. Çölyak hastalığı ve dermatit herpetiformis ise öncelikle üst ince bağırsağı etkiler,

vakaların sadece %11 ila %12'sinde düşük kobalamin seviyeleri gözlenir. Daha sıklıkla, hastalar folat ve demir eksikliklerine sahiptir(81).

Bağırsak Lümeninden Kaynaklanan Malabsorptif Bozukluklar

Kobalamin kullanan bakterilerin aşırı kolonizasyonu (etiyojide; kör loop sendromu, darlıklar, anormal bağırsak motilitesi etken olabilmektedir) bazen kobalamin için IF ile rekabet edebilir ve kobalamin eksikliğine neden olabilir(82).

Tatlı su balıklarını parazite eden *D. latum* gibi kobalamin hevesli parazitler, gastrointestinal parazit yüküyle doğru orantılı olarak alınan kobalamin için rekabet eder(83). Klinik olarak belirgin megaloblastik anemi, *D. latum* tenyası barındıran kişilerin %2-3'ünde bulunur ve *D. latum* taşıyıcılarının %50'sinden fazlasında serum B12 düzeyleri düşük seviyelere sahiptir(<100 pg/mL; enfekte olmayanlar ile karşılaştırıldığında 350–450 pg/mL)(84). *G. lamblia*, *S. stercoralis*, *P. falciparum* gibi enfestasyonlarda da kobalamin eksikliği görülebilmektedir(85–87).

Zollinger-Ellison sendromunda görülen düşük bağırsak pH'ı, nötr bir pH ortamı gerektirmesi nedeniyle, ileal reseptörlerin IF alımını engeller(88,89).

Pankreas yetmezliği ve kistik fibrozis hastalıklarında da bağırsakta kobalamin malabsorbsiyonuna bağlı B12 vitamini eksikliği görülebilmektedir(90,91).

2.1.6.3. B12 Vitamini Transport Bozuklukları

Transkobalamin eksikliği

TC II geni, kromozom 22 üzerinde bulunur ve mutasyonları otozomal resesif olarak kalıtılır. TC II'nin yokluğunda ciddi ve potansiyel olarak ölümcül bir klinik durum ortaya çıkar. Doğumdan 3-5 hafta sonrasında megaloblastik anemi, izole eritroid hipoplazi, pansitopeni tablosu gelişebilmektedir(92). Kemik iliğinde immatür lökosit prekürsörleri gelişmesi nedeniyle yanlışlıkla lösemi teşhisi konulmasına sebep olabilir(93).

Hücrel ve humoral bağışıklık bozuklukları, granülosit fonksiyon bozuklukları nedeniyle ciddi immünolojik kusurlar ortaya çıkmaktadır(58).

Serum kobalamin seviyeleri genellikle normaldir, çünkü dolaşan kobalaminin çoğu haptokorrine bağlıdır, ancak nadiren hastalar düşük serum kobalamin seviyeleriyle de başvurabilir. Hiperhomosisteinemi, homosistinüri ve metilmalonik asidüri ortaya çıkabilir(58).

Klinik olarak büyüme geriliği, halsizlik, ishal, kusma, immün yetmezlik bulguları gözlenebilir.

Tanı; holo-TC II (TC II+B12 vitamini) serum seviyesinin düşük bulunması, kromatografi, jel elektroforezi veya immünolojik tekniklerle radyoaktif olarak işaretlenmiş kobalamini bağlayabilen TC II'nin yokluğunun gösterilmesiyle koyulabilmektedir(58).

Tedavide hidroskobalamin preparatlarının 1000 µg dozu ile haftada 1-2 kez kas içi uygulaması önerilmektedir. Erken tanı alan ve tedavi uygulanan hastalarda tedaviye iyi yanıt alınır. TC II eksikliği olan hastaları etkin bir şekilde tedavi etmek için serum kobalamin düzeyleri çok yüksek (1.000-10.000 pg/ml) tutulmalıdır(58,94).

Haptokorrin eksikliği

Haptokorrin, transkobalaminden farklı olarak, kobalaminin hücre içine geçişinde rol almadığından, klinik olarak kobalamin eksikliği gelişmez. Haptokorrinin kısmi eksikliğinde serum B12 vitamini konsantrasyonları düşüktür ancak hastalarda B12 vitamini eksikliği belirtisi gözlenmez (megaloblastik hematolojik değişiklikler yoktur, homosistein ve metilmalonik asit için normal değerler gözlenir) çünkü TC II-kobalamin seviyeleri normaldir ve hastalar B12 vitamini bakımından klinik olarak eksik değildir(58).

2.1.6.4. B12 Vitamini Metabolizması Bozuklukları

Her biri farklı bir gendeki mutasyonları temsil eden cblA, cblB, cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ ve cblX olarak adlandırılan, doğuştan gelen kobalamin metabolizması bozuklukları tanımlanmıştır. Tüm bu bozukluklar, X'e bağlı cblX hariç, otozomal resesif olarak kalıtılır.

- **cblA, cblB hastalıkları** (adenozilkobalamin eksikliği): Metilmalonil CoA mutaz aktivitesinin bozulması ile metilmalonik asidemiye ve kobalamine duyarlı metilmalonik asidüriye neden olur. Klinik olarak, yaşamın ilk haftalarında hayatı tehdit eden ketoasidoz, hipoglisemi, hiperglisinemi, tekrarlayan kusmalar, gelişme geriliği (asidozun bir sonucu olabilir ve ketoasidozun düzeltilmesiyle normalleşebilir) görülür. Serum kobalamin konsantrasyonları normaldir. CblA hastalarının %90'a yakını sistemik hidroksokobalamin veya siyanokobalamin ile tedaviye yanıt verirken, CblB hastalarının sadece %40'ı bu tedaviye yanıt vermektedir. Sadece %30'unda uzun süreli sağkalım vardır. Tedaviye dirençli, sık metabolik dekompanasyonu olan hastalarda karaciğer ve/veya böbrek nakli planlanabilmektedir(58,95).

- **cblE, cblG hastalıkları** (fonksiyonel olarak metiyonin sentaz eksikliği): Yüksek serum tHcy seviyesi, homosistinüri ve metilmalonik asidüri olmaksızın hipometiyoninemi ile karakterizedir. Klinik belirtiler genellikle yaşamın ilk 2 yılında görülür. Tipik olarak megaloblastik anemi ile başvururlar; nötroponi, trombositopeni ve pansitopeni de bildirilmiştir. Diğer bulgular gelişimsel gecikme, serebral atrofi, elektroensefalografik anormallikler, nistagmus, hipotoni, hipertoni, ataksi, nöbetler, mikrosefali ve körlüğü de içermektedir. Tedavide hidroksikobalamin ve karaciğer enzimi olan betain (homosistein metiltransferaz tarafından, homosistein remetilasyonunu artırarak homosistein seviyesini azaltır) verilmesiyle aneminin ve metabolik anormalliklerin düzelmesi beklenir(96).

- **cblC, cblD, cblF, cblJ ve cblX hastalıkları** (adenozilkobalamin ve metilkobalamin kombine eksikliği): Hem MeCbl hem de AdoCbl sentezi azalmıştır. Homosistinüri ve metilmalonik asidüri ortaya çıkar.

Yaşamın ilk yılında, letarji, beslenme yetersizliği, gelişme geriliği; megaloblastik anemi, trombositopeni, hipersegmente nötrofil görülür(97). Çocuklukta veya yetişkinlikte, spastisite, miyelopati, deliryum, demans veya psikoz da gözlenebilir(98). Tedavide hidroksikobalamin, betain kullanılmaktadır ve metabolik kontrolün sağlandığı hastalarda bile gelişme gerilikleri gözlenebilmektedir(99).

- **Diğer edinilmiş B12 vitamini metabolizması bozuklukları:** Proteinle yetersiz beslenme (kwashiorkor, marasmus) ve karaciğer hastalığında, B12 vitamininin bozulmuş kullanımı bildirilmiştir. Bazı ilaçlar (p-aminosalisilik asit,

kolşisin, neomisin, etanol, oral kontraseptifler, metformin, nitroz oksit toksisitesi), B12 vitamini emiliminde veya kullanımında bozulma ile ilişkilidir(58)

2.2. B12 Vitamini Eksikliğinin Klinik Bulguları

Eksiklik olan bireylerde klinik spektrum oldukça geniştir; asemptomatik olgular olabileceği gibi, yaşamı tehdit eden pansitopeni, miyelopati gibi nedenler ile de tanı alabilirler.

Hastaların başvuru öyküsünde; anemi, B12 vitamini eksikliğine yol açan altta yatan hastalığın semptomları ve paresteziler, uyuşmalar, halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, unutkanlık, nöro-motor gelişme geriliği, senkop, konvulziyon, ortostatik hipotansiyon, görme bozuklukları, yürüme bozuklukları gibi nörolojik belirtiler bulunabilir(100).

Fizik muayenede; solukluk, ödem, sarılık, ciltte pigmentasyon değişiklikleri, nörolojik bozukluk düşündüren bazı bulgular (vibrasyon, pozisyon ve duyu hislerinde bozulma, ataksi) bulunabilir(101).

B12 vitamini eksikliği olan süt çocuklarında, hipotoni, beslenme güçlüğü, glossit, letarji, tremor, irritabilite ve genel olarak büyüme-gelişmede gerilikle ilişkili bulgular izlenebilir. Anemi eşlik edebilir.

B12 vitamini eksikliği bulguları, hematolojik bulgular ve nonhematolojik bulgular olmak üzere iki ana başlık altında incelenebilir.

Hematolojik bulgular

Megaloblastik anemi; makrositoz, nötropeni ve trombositopeni ile karakterizedir. Hücrelerin çekirdeği de daha büyüktür. Olgun nötrofillerde hipersegmentasyon (>%1'inde 6 veya daha fazla nükleer lob bulunan nötrofiller veya >%5'inde 5 nükleer loblu nötrofiller) görülebilir(102).

Megaloblastik anemi, etkisiz hematopoezin prototipidir. Öncüler kemik iliğinde aktif olarak üretilir, ancak kusurlu olduklarından kemik iliğinde hücre ölümüne uğrar ve retikülositler olarak kana çıkmadan önce kemik iliğinde yıkılırlar. Eritropoietin sekresyonu arttıkça kemik iliği daha hiperselüler hale gelir, ancak

retikülosit sayısı artmaz. Yoğun intramedüller hücre ölümünün kanıtı olarak, serum laktat dehidrojenaz gibi belirteçlerde artış, hiperbilirubinemi ve azalmış haptoglobin seviyeleri gözlenir (10).

Son olarak, megaloblastik süreç trombositleri ve miyeloid hücreleri de etkiler. Megaloblastik anemi ilerledikçe, granülosit ve trombosit sayısı azalır ve pansitopeni, nihayetinde aplastik anemiyi taklit edebilir(10).

Eritrositlerdeki en erken değişiklik, eritrosit boyutlarındaki artış yani MCV değerlerindeki artıştır. Makrositozun birçok nedeni olmasına rağmen, bir hastanın MCV'si, henüz normal referans aralığında olsa bile, önceki bir değere kıyasla 3 ila 5 fL kadar değiştiğinde dahi erken megaloblastik anemi düşünülmelidir(103).

Megaloblastik anemi ilerledikçe, gözyaşı hücreleri de dâhil olmak üzere poikilositoz belirginleşir. Periferik kan yaymasında eritrositlerde belirgin boyut değişimi (anizositoz), makro-ovalositler, gözyaşı hücreleri, mikrositler ve ciddi vakalarda, şistositler, bazofilik noktalanma, Howell-Jolly cisimleri, çekirdekli eritrositler gibi morfolojik değişiklikler gözlenir(104).

Nonhematolojik bulgular

Nörolojik bozukluklar arasında, omuriliğin subakut kombine dejenerasyonu, polinörit, nöropati, miyelopati, optik sinir atrofi ve bozulmuş bilişsel işlev yer alır ve esas olarak bozulmuş nörotransmitter üretimi, artan miyelin lezyonları veya artmış tHcy ve metilmalonik asit seviyeleri ile ilişkilidir(105).

Nöronal demiyelinizasyon bozukluğunun esas olarak evrensel metil donörü olan SAM sentezinin bozulmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. SAM sentezi kritik olarak B12 vitaminine bağlıdır ve sinir sisteminde miyelin ve nörotransmitter sentezi dâhil olmak üzere çeşitli önemli işlevlere sahiptir. Demiyelinizasyon genellikle hem periferik hem de merkezi sinirleri etkiler, özellikle titreşim ve pozisyon hissi için duyu lifleri içeren omuriliğin arka ve lateral kolonlarındaki beyaz cevherin uzun yollarını etkiler. Bununla birlikte, motor lifleri de demiyelinize olabilir(105).

Etkilenen kişiler simetrik disestezi, pozisyon duyusunun bozulması, spastik paraparezi veya tetraparezi, paresteziler, uzuvlarda uyuşma ve günlük yaşam

aktivitelerinde zorluklar (yazma, düğme ilikleme) gibi şikâyetlerden muzdarip olabilir(106).

Nörolojik disfonksiyon için hala kanıtlanmamış etiyolojik hipotezler, anormal propiyonat metabolizması nedeniyle bozulmuş miyelin lipit sentezi, kusurlu nörotransmitter metabolizması, korrinoid analog birikimi ve sitokin anormalliklerini içermektedir(10).

Kobalamin eksikliğinin diğer bulguları arasında, ağrılı olabilen atrofik glossit, stomatit, açıklanamayan kilo kaybı ortaya çıkabilir ve kobalamin tedavisinden sonra düzelme gözlenir. Bebeklerde bazen ishal gibi belirgin gastrointestinal fonksiyon bozukluğu görülür. Ciddi derecede B12 vitamini eksikliği olan çocuklarda, bağışıklık yetmezliğini taklit eden tekrarlayan enfeksiyonlar, ciltte pigmentasyon bozuklukları gözlenebilir(10,107).

2.3. B12 Vitamini Eksikliğinin Tanısı ve Laboratuvar Bulguları

B12 vitamini eksikliği tanısının konulmasında; tam kan sayımı, periferik yayma bulguları, kemik iliği incelemesi bulguları, serum B12 vitamini seviyesi ölçümü, serum homosistein düzeyi ölçümü, serum/idrar metilmalonik asit düzeyi ölçümü, deoksiüridin süpresyon testi (kemik iliği hücrelerinde yapılır), schilling testi (radyoaktif olarak işaretlenmiş kobalaminlerin absorpsiyon yöntemi esasına dayanır, günümüzde kullanımı yaygın değildir) gibi yöntemlerden yararlanılmaktadır(10,12).

Laboratuvar bulguları aşağıdaki gibi sıralanabilir(58):

1. Eritrositlerdeki değişiklikler
 - a. Hemoglobin değeri: genellikle azalmıştır.
 - b. Eritrosit indeksleri: MCV genellikle artmıştır, demir eksikliği veya talasemi olan hastalar normal veya düşük MCV'ye sahip olabilir.
 - c. RDW: artar.

- d. Periferik yayma: makrosit ve makro-ovalosit; belirgin anizositoz ve gözyaşı hücreleri ile poikilositoz, damla hücreleri, Cabot halkalarının varlığı, Howell Jolly cisimleri, bazofilik noktalanma.
 - e. Mutlak retikülosit sayısı: hafifçe düşer.
2. Lökositler: sayısı azalabilir; nötrofiller hipersegmentasyon gösterir.
 3. Trombosit sayısı: orta derecede azalma beklenir. Trombosit fonksiyonu bazen bozulur.
 4. Kemik iliği: megaloblastik değişiklikler gözlenir. Kemik iliği, eritroid progenitör hücrelere etki eden artmış eritropoietin seviyeleri nedeniyle hiperplastiktir.
 - a. Hücreler büyüktür ve çekirdek gecikmiş yoğunlaşması nedeniyle açık renkli, kesikli veya dantelli bir görünüme sahiptir. Sitoplazma çekirdekten nispeten daha olgundur ve bu ayrışma (nükleer sitoplazmik ayrışma) en iyi eritroid hücre öncülerinde görülür.
 - b. Kemik iliğinde mitotik aktivite artmıştır. Nükleer kalıntılar, Howell-Jolly cisimleri, iki ve üç çekirdekli hücreler gözlenebilir.
 - c. Metamiyelositler anormal derecede büyüktür (dev) ve at nalı şeklinde büyük bir çekirdeğe sahiptir.
 - d. Hipersegmente polimorf nükleuslu lökositler görülebilir ve megakaryositlerin nükleer loblarında bir artış gözlenebilir.
 5. Megaloblastik aneminin fonksiyonel patofizyolojisine bağlı olarak, inefektif eritropoez (laktat dehidrojenaz seviyeleri, indirekt bilirubin, ferritin, serum demir ve transferrin saturasyonunda artış ve düşük serum haptoglobin) gözlenir. Kemik iliğinde daha genç eritroid hücrelerin hâkimiyetine neden olur.
 6. Serum B12 vitamini seviyesi: 80 pg/ml seviyeleri hemen hemen her zaman B12 vitamini eksikliğinin göstergesidir (normal değerler 200-800 pg/ml). Çoğu laboratuvar alt düzey seviyelerini 200 ng/L'nin (150 pmol/L) altında tanımlamıştır(10).
 7. Homosistein serum düzeyi artar ve metilmalonik asit, serum ve idrarda artar.

8. Deoksiüridin süpresyon testi: in vitro hücrelere spesifik olarak B12 vitamini veya folat eklendiğinde, folat ve kobalamin eksikliklerinin hücresel düzeyde teşhis edilmesine izin verir, ancak kemik iliği hücreleri gerektirir ve yapılması zordur(108).

B12 vitamini eksikliği düşünülen hastalarda ayrıca, aşağıdaki araştırmalar yapılabilir(58):

- Detaylı diyet öyküsü alınmalıdır, geçirilmiş ameliyat öyküsü sorgulanmalıdır.
- Histamin stimülasyonundan sonra mide asiditesi, mide sıvısında IF içeriği, IF ve paryetal hücrelere karşı serum antikorları değerlendirilmeli ve klinik gereklilik halinde mide biyopsisi yapılmalıdır.
- Kalıcı proteinüri saptanması, Imerslund-Grasbeck sendromunun bir özelliğidir, ayırıcı tanı gerektirmektedir.
- İleal hastalık şüphesi durumunda baryum çalışmaları ve ince bağırsak biyopsisi ile araştırılmalıdır.
- Serum holo-TC II düzeyi ölçülmelidir. Transkobalamine bağlı kobalamin fraksiyonu olan Holo-TC, herhangi bir zamanda plazmada toplam kobalaminin %10-30'unu içerir. Holo-TC, hücrelere verilmek üzere mevcut olan tek kobalamin fraksiyonu olduğundan, bazı yazarlar tarafından kobalamin durumunun, serum (toplam) kobalamin düzeyinden daha güvenilir bir göstergesi olduğu düşünülmektedir(109). Holo-TC düzeyi, kobalamin eksikliğinin saptanmasında değişen ilk parametre olarak kullanılabilir(110).
- B12 vitamini metabolizması bozuklukları; metilmalonik asit düzeyinin aşırı artışı ve homosistein düzeyleri ve diğer spesifik enzimatik deneyler ile dışlanmalıdır. Folat eksikliğinde serum metilmalonik asit normal iken homosistein artar. Bu nedenle, hem metilmalonik asit hem de homosisteinin değerlendirilmesi, folat ve B12 vitamini eksikliğini ayırt etmede yardımcı olur.

Serum homosistein düzeyi ölçümü

Artan plazma total homosistein düzeyi (tHcy), folat ve kobalamin eksikliğinin hassas bir belirteçidir ve kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. Plazma tHcy seviyesi; doğum anomalileri, gebelik komplikasyonları, psikiyatrik bozukluklar, böbrek fonksiyon bozukluğu ve yaşlılarda bilişsel bozukluklarla da ilişkilidir(111).

Bununla birlikte, tHcy'nin folat ve kobalamin eksikliklerini ayırt edememesi tanısal faydasını sınırlar. Kesme noktası seçimi aynı zamanda tanı güvenilirliğini de etkiler. tHcy için referans aralıkları çocukluk döneminde dalgalanır, birçok sağlıklı bebeği etkileyen geçici subklinik kobalamin eksikliği sırasında zirve yapar (bkz. Tablo VI). Ergenlik döneminde ikinci, hafif tHcy yükselmesi meydana gelir ve muhtemelen folat seviyelerindeki düşüşü yansıtmaktadır(112).

Tablo V: Yaşa göre serum homosistein düzeyleri(10)

Yaş	tHcy (μmol/L)
4 günlük	6,2(5-7,5)
6 hafta-6 ay	7,5(6,1-9,2)
1-10 yaş	5,2(4,7-6)
10,5-15 yaş	6,5(5,7-7,8)
15,5-19 yaş	7,8(6,6-9,1)

Kobalamin ve folat eksikliği için tHcy testinin yüksek duyarlılığı ve göreceli ucuzluğu, teşhis için önemli fayda sağlar. Normal bir tHcy seviyesi, klinik olarak ilgili folat eksikliğinin varlığını büyük ölçüde ortadan kaldırır ve tHcy testi, kobalamin eksikliği tedavisine yanıtın en uygun maliyetli metabolik göstergesidir. tHcy, etkin tedaviyle birlikte bir hafta içinde azalmaya başlar ve 1 ila 3 hafta içinde normal hale gelir(113).

Serum MMA düzeyi ölçümü

Serum MMA yüksekliği klinik kobalamin eksikliği için %98 duyarlılığa sahiptir, ancak subklinik eksiklikteki duyarlılığı bilinmemektedir, çünkü karşılaştırma için tanı altın standardı yoktur(114). Folat eksikliğinden etkilenmeyen tek test olan MMA testi, kobalamin eksikliği için mevcut en iyi metabolik test olarak kabul edilir,

ancak özgüllüğü sınırlıdır. MMA referans aralıkları çocuklarda yetişkinlere göre daha düşüktür, ancak erken bebeklik döneminde dalgalanma gösterir. (bkz. Tablo VI)

Tablo VI: Yaşa göre serum metil malonik asit düzeyleri(10)

Yaş	MMA(nmol/L)
4 günlük	290(240-390)
6 hafta-6 ay	780(360-1510)
1-10 yaş	130(110-170)
10,5-15 yaş	170(130-220)
15,5-19 yaş	140(120-180)

Serum MMA düzeyi ölçümü, kobalamin eksikliğinde tedaviye yanıtı izlemek için daha pahalı olsa da etkili bir biyokimyasal araçtır. Kobalamin tedavisinden birkaç gün sonra seviyeleri düşmeye başlar ve 2 ila 3 hafta içinde normal hale gelir(115).

İdrar MMA düzeyi ölçümü

Kobalamin eksikliği olan hastalarda, MMA'nın süksinik aside dönüşümü için kobalamin gerektiğinden, idrarda MMA yüksekliği gözlenir. MMA seviyelerinin genellikle azalmış serum kobalamin seviyeleri ile ilişkili olduğu 1967'den beri bilinmektedir(116).

İdrarda MMA tayini testi invaziv değildir ve yalnızca rastgele bir spot idrar örneği gerektirir. Serum MMA tayininden daha az maliyetlidir(117).

İdrar MMA testi, kobalamin eksikliği için oldukça spesifiktir. Üriner MMA testinin serum kobalamin seviyesi ölçümüne göre önemli bir avantajı, MMA seviyelerinin doku düzeylerinde kobalamin eksikliğinin fonksiyonel göstergesiyle ilişkili olmasıdır(118). İdrar metil malonik asit düzeyinin $>3.6 \mu\text{mol}/\text{mmol}$ kreatin olması yüksek olarak değerlendirilmektedir(119).

Spesifik olarak B12 vitamini tedavisi verilerek teşhisin doğrulanması

Kobalamin tedavisine cevabın objektif olarak değerlendirilmesi, nihai tanısal doğrulamayı sağlar. Teşhis sonuçları klinik kararlarla çelişen hastalarda bu yaklaşım özellikle yararlıdır. Büyük çocuklarda ve yetişkinlerde öneriler arasında yaklaşık 10-50 μg kobalaminin; malabsorbsiyon varsa veya şüpheleniliyorsa, parenteral

enjeksiyonu önerilir. Anemi varsa, retikülositoz 3 gün içinde başlamalı ve 7 gün içinde zirve yapmalıdır. Doğru teşhis ile tHcy veya MMA seviyeleri bir hafta içinde iyileşmeye başlar ve bazı ciddi metabolik bozukluklar dışında 2 ila 3 hafta içinde tamamen normal hale gelir(10).

2.4. B12 Vitamini Eksikliğinin Tedavisi

B12 vitaminin nütrisyonel eksikliğinde tedavi oldukça kolay ve klinik yanıt iyi olmakla birlikte hastalarda tedavinin uygulanma yolu (oral, intramusküler, nazal, sublingual, derin subkutan) dozu, tedavi süresi ve hangi formun (siyanokobalamin, hidroskobalamin, metilkobalamin) uygulanacağı hakkında standart tedavi protokolleri önerilmemiştir(120).

B12 vitamini eksikliğinin nedenine göre tedavi dozajı, uygulama yolu ve tedavi süresi belirlenmelidir. Aşağıdaki izlem önerilerine göre tedavi yaklaşımı belirlenebilir(10):

1. Kobalamin eksikliği düzeltilmelidir. Tek bir enjeksiyon ile de eksiklik düzelebilir, ancak tedavi konsolidasyonu için idame tedavi uygulanmalıdır.
2. Altta yatan neden tespit edilmeli tanımlanmalı ve tedavi edilmelidir.
3. Altta yatan nedene ve hastanın yaşına göre, kobalamin idame rejimlerinin dozu ve uygulama yolu planlanmalıdır.
4. Teşhisin doğruluğunu teyit etmek ve olası tedavi komplikasyonlarını tanımlamak için klinik ve metabolik yanıtlar değerlendirilmelidir.
5. Kobalamin eksikliğinin altta yatan nedeni geri döndürülemez ise periyodik takip ihtiyacı belirlenmelidir.
6. Hastaya ve ailesine tedavi hedefleri, altta yatan nedenler ve prognoz hakkında eğitim verilmelidir.

Emilim durumunun belirlenmesi ve kobalamin eksikliğinden sorumlu spesifik bozukluğun tanımlanması amacıyla; tanı, tedavi ve hasta izlemi için aşağıdaki sorulara cevap aranmalıdır(121):

1. Eksikliğin tekrarlama olasılığı var mı? Kobalamin replasmanı ömür boyu mu, uzun süreli veya kısa süreli mi olmalı?

Pernisiyöz anemi kalıcıdır ve ömür boyu tedavi gerektirir.

2. Eksiklik ilk teşhis edildiğinde subklinik ise, eksikliğin klinik olarak sessiz kalması veya daha ciddi eksikliğe ilerlemesi muhtemel midir?

Altta yatan neden erken dönem pernisiyöz anemi veya diğer IF ile ilişkili malabsorbsiyon ise, hafif veya subklinik eksikliğin zararsız olduğu düşünülemez. Buna karşın, klinik olarak sessiz eksikliğin çoğunda absorbsiyon bozukluğu yoktur ve ilerleme olasılığı düşüktür, bu nedenle tedaviye ihtiyaç duyulmayabilir.

Subklinik kobalamin eksikliğinde tedavi verilmeyerek, 1-2 ay sonra yeniden serum kobalamin seviyesi bakılmalıdır. Halen daha serum kobalamin seviyesi düşük ise (<200pg/ml) eksikliğin etiyojisi araştırılarak tedavi başlanmalıdır(122).

3. Kobalamin replasmanı periyodik parenteral enjeksiyon olarak mı ya da yüksek dozlarda günlük oral replasman yoluyla mı yapılmalı? Düşük oral dozlar yeterli mi?
4. Tüm oral kobalamin kaynakları mı yoksa sadece gıdaya bağlı kobalamin kaynakları mı zayıf emiliyor? Takviyeler aç karnına mı alınmalı?

Gıdaya bağlı kobalamin ile sınırlı malabsorpsiyonu olan hastaların, in vitro gıdalara bağlanmasını önlemek için, aç karnına kobalamin takviyeleri alması gerekir; 1000µg oral dozlar yeterli görünmektedir, ancak buna ihtiyaç duymayan diğer hastalarda, uzun süreli bu düzeyde yüksek dozların istenmeyen etkileri olup olmadığı bilinmemektedir.

5. Ek besin eksikliklerinin bir arada var olması muhtemel mi ve bunlar araştırılmalı mı?

Bağırsak hastalığı etiyojistik nedense ek besin maddelerinin daha geniş malabsorpsiyonu olasıdır; malabsorpsiyon gastrik kökenli ise emilim bozukluğu sadece demir ile sınırlı olabilir.

6. Altta yatan bozukluk doğrudan tedavi gerektiriyor mu? Tersine çevrilebilir mi?
7. Altta yatan hastalığın kobalamin ile ilişkili olmayan hangi komplikasyonları bağımsız eylem gerektirir? Altta yatan hastalıkla bağlantılı eş tanı veya riskler var mı?

Pernisiyöz anemili hastalarda, gastrik malignite ve tiroid fonksiyon bozukluğu riskleri aktif tarama gerektirir.

8. Kobalamin emilim bozukluğu yok ise kobalamin eksikliğinin nedeni diyete bağlı alım eksikliği mi, azot oksit ilişkili (anestezik ajan) veya genetik metabolizma-taşıma bozukluğu mudur? Kobalamin eksikliği tanısı yanlış olabilir mi?

Çocuklarda, B12 vitamini eksikliği tedavisinde, standart tedavi rejimleri henüz oluşturulamamıştır. Tedavinin başlangıcında birkaç günlük 25-100 µg siyanokobalamin veya hidroskobalamin dozu ile başlanarak idame tedavisi, 200-1000 µg doz aralığında, aylık kas içi enjeksiyonlarla devam edilebilir. Nedenine bağlı olarak B12 vitamini eksikliği ömür boyu tedavi gerektirebilir(58).

Parenteral tedavi

Çocuklar için, eksiklik düzeltilinceye kadar haftada bir kez parenteral olarak 50 ila 100 µg ve daha sonra ayda bir kez (siyanokobalamin) veya her iki ayda bir kez (hidroskobalamin) önerilmektedir(10).

Adölesan yaş grubu ve yetişkinler için tipik doz, eksiklik düzeltilinceye kadar haftada bir kez parenteral olarak 1000 µg'dir ve daha sonra ayda bir kez (siyanokobalamin) veya her iki ayda bir (hidroskobalamin) önerilebilmektedir. Yaş ve eksiklik durumu da göz önünde bulundurularak, eksik olan vücut depolarını doldurmak ve nüksü önlemek için 5-10 doz daha uygulanabilir(121).

TC II eksikliği olan hastalar sadece yüksek dozlarda B12 vitaminine yanıt verirler ve serum kobalamin seviyesi çok yüksek tutulmalıdır. Yeterli seviyeyi korumak için haftada iki veya üç kez 1000 mg IM dozları gereklidir(58).

Enjekte edilen dozun yaklaşık %10'u (1000 µg için 100 µg) etkin olarak kullanılır. Şiddetli anormallikleri olan hastalar, 1 ila 2 hafta boyunca haftada en az birkaç kez 1000 µg kobalamin enjeksiyonları, daha sonra net iyileşme gösterilene kadar haftalık olarak ve ardından aylık enjeksiyonlar almalıdır. Şiddetli anemi ve kardiyak semptomları olan hastalar gereği halinde transfüzyon ve diüretik ajanlarla tedavi edilmeli ve elektrolitler (olası hipopotasemi riskine karşı dikkatli olunmalı, gereği halinde potasyum desteği sağlanmalıdır) izlenmelidir. Nörolojik semptomlar (istemsiz hareketler vb.) geçici olarak kötüleşebilir ve haftalar ila aylar içinde azalabilir. Tedavi öncesi nörolojik anormalliklerin şiddeti ve süresi, nihai iyileşme derecesini etkiler. Pernisiyöz aneminin tedavisi ömür boyu sürer(123).

Tedavi dozu ve süresi, uygulama yolu altta yatan bozukluğun düzeltilip düzeltilmemesine, malabsorpsiyon durumuna göre belirlenmelidir. Tedavi etkinliği tam kan sayımı, plazma tHcy, idrar ve serum MMA düzeyleri ile değerlendirilmelidir.

B12 vitamini eksikliğinde altta yatan düzeltileniyorsa (konjenital IF eksikliği, Imerslund-Grasbeck sendromu, otoimmün pernisiyöz anemi, ileal rezeksiyon vb.) yaşam boyu parenteral ya da oral yol ile B12 vitamini desteğine devam edilmelidir(121).

Oral tedavi

Yüksek dozda uygulanan oral tedavinin etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ve giderek daha popüler hale gelmektedir.

Yapılan bir araştırmada, oral yolla verilen B12 vitamininin %0.5-%4'ünün hem normal kontrol grubunda hem de pernisiyöz anemili hastalarda pasif difüzyonla emilebildiği gösterilmiştir. Böylece 1000 µg oral dozlar, gıda ile alınsa bile, 5 ila 40 µg etkin doz sağlayabilir(124).

Kas içi enjeksiyonlar çocuklarda rahatsız edici olup, aynı zamanda ağrılı, pahalı ve çeşitli komplikasyonlara açıktır. Kullanılabilirliğe rağmen, B12 vitamini, emilim ile ilgili endişeler nedeniyle nadiren oral formda reçete edilir(125).

Randomize kontrollü bir çalışma (yetişkinlerde yapılan), günlük olarak oral yoldan verilen 2 mg siyanokobalaminin, aylık olarak kas içine uygulanan 1 mg siyanokobalamin kadar etkili olabileceğini bildirmiştir(6).

Yüksek dozda (1.000-2.000 µg) oral B12 vitamini preparatları ile uzun süreli günlük tedavi, yaşlı hastalarda hematolojik ve nörolojik olarak tedaviye yanıtların elde edilmesinde eşit derecede etkilidir, ancak veriler çocuklarda ve genç yetişkinlerde yetersizdir(126).

Bölümümüzde yapılan bir çalışmada, nütrisyonel B12 vitamini eksikliğinde oral yolla aç karnına siyanokobalaminin ilk bir hafta her gün 1000 µg, daha sonraki hafta günde bir 1000 µg, ardından iki hafta süresince haftada iki gün 1000 µg, takiben 4 ay süresince haftada 1 gün 1000 µg olarak verilmesiyle tedaviye yanıt alınabildiği gösterilmiştir(127). Yine başka bir çalışmada oral yolla verilen B12 tedavisinin etkinliği ortaya konmuştur(128).

Sublingual olarak verilen kobalamin tedavisiyle de yeterli sonuçların alındığını gösteren çalışmalar mevcuttur(129,130).

Türk Hematoloji Derneği kılavuzları kobalamin eksikliği için oral yol ile B12 vitamini tedavisinin de etkin olarak uygulanabileceğini önermektedir. 250-1000 µg/gün bir hafta süreyle her gün; takiben haftada iki gün, iki hafta süreyle; sonra haftada bir defa 1-2 hafta süreyle; en son aylık tedavi ile seviyeler normalleşene kadar tedavi devamı planlanabilir.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Kemik iliğinin normal çalışması ve başka anemi nedenleri olmaması şartıyla, B12 vitamini tedavisine yanıt aşağıdaki öngörülebilir bir zaman aralığında gerçekleşmektedir(10,58,121):

1. Kemik iliğinde megaloblastik değişikliklerin düzelmesi 6-72 saat içinde olur. İnefektif eritopoez tersine döner. Serum demir düzeyi düşer, kemik iliği demir depoları azalır, hasta kendisini daha iyi hissetmeye başlayabilir.
2. Hemoliz belirteçleri (laktat dehidrojenaz [LDH] ve indirekt bilirubin) ilk birkaç gün içinde azalır.
3. Yeni eritrosit üretiminin kanıtı (retikülosit sayısındaki artışlar) üç ila dört gün içinde ortaya çıkar. 5-7.günde pik değerine ulaşır.

4. Anemi (düşük hemoglobin ve hematokrit) yaklaşık bir ila iki haftada iyileşmeye başlar ve dört ila sekiz hafta içinde normalleşir. MCV, MMA, tHcy değeri düzelmeye başlar.
5. Hipersegmente nötrofiller yaklaşık 10-14 günde kaybolur. Dev metamiyelositler kemik iliğinden kaybolur.
6. Lökopeni ve/veya trombositopeni (eğer mevcutsa) iki ila dört hafta içinde düzelir.
7. Serum B12 vitamini seviyeleri normal aralığa yükselir.

Önlem

Hamile ve emziren kadınlar, bebeklerde kobalamin eksikliğini önlemek için yeterli hayvansal ürün tüketimini sağlamalıdır. Sıkı vejetaryenler, özellikle veganlar, düzenli olarak B12 vitamini tüketimini sağlamalıdır. B12 vitamini içeren gıda takviyesi, ağırlıklı olarak vejetaryen popülasyondaki eksikliği önlemeye yardımcı olur(126).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda, Ocak 2010-Ocak 2018 tarihleri arasında B12 vitamini eksikliği tanısıyla takip ve tedavi edilen 6-18 yaş grubu hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Çalışma için, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 31.12.2018 tarihli onayı (protokol no: 2018/317, Sayı: 24237859-20) alındı.

3.1. Çalışma Grubunun Özellikleri

Seçilen hastaların bilgilerine, dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ve hastane otomasyon sistemi kayıtları kullanılarak ulaşıldı.

Nütrisyonel B12 vitamini eksikliği olan hastalar (ek kronik hastalığı olmayan, proteinüri saptanmayan) çalışma grubu olarak belirlendi. B12 vitamini eksikliği tanısı için serum B12 vitamini düzeyi <200 pg/ml olarak kabul edildi. Bu yöntemle 882 hasta belirlendi ve dosyaları tarandı. 882 hastanın 575 tanesi(%65,2) tedavileri başladıktan sonra poliklinik takiplerine devam etmeyerek takipten çıkmış olduğundan sadece başvurudaki verileri değerlendirilebildi. Poliklinik takibine devam eden 307 hastanın(%34,8) ise tedaviye yanıtları ve mevcut diğer verileri değerlendirildi.

3.2. Çalışma Grubunda İncelenen Parametreler

Vitamin B12 eksikliği tespit edilen vakalarda; başvuru yaşı, cinsiyet, başvuru şikâyeti, fizik muayene bulguları, serum B12 vitamini düzeyleri (başvuruda ve dört aylık tedavi bitiminden sonra takip eden 1-3 ay içinde bakılan), tam kan sayımı parametreleri (hemoglobin, MCV, RDW, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit değerleri), idrar metil malonik asit ve serum homosistein değerleri, tam idrar tahlilinde proteinüri verileri kaydedildi. Periferik yayma bulguları, hasta dosyalarında net olarak kayıt altına alınmadığı görüldüğünden, çalışma kapsamına alınamadı.

Laboratuvar değerleri; Karadeniz Tıp Fakóltesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Hemoglobin, MCV, nötrofil, lenfosit, trombosit değerleri yaşlara ve cinsiyete göre incelendi.

Hemoglobin için alt sınırlar; 6-11 yaş için 11,5 g/dL, 12-14 yaş için ve >15 yaş kızlarda 12 g/dL, >15 yaş erkeklerde 13 g/dL olarak kabul edildi. Yaşa göre hemoglobin değerinin düşük olması anemi olarak değerlendirildi(131).

Nötrofil ve lenfosit sayısı için alt sınır; 6-18 yaş için 1.500/mm³, trombosit sayısı için ise 150.000/mm³ kabul edildi(132). Nötropeni, lenfopeni, trombositopeni durumları değerlendirildi.

MCV normal değerleri; 6-9 yaş için 76-90 fL, 10-18 yaş için 78-95 fL, olarak kabul edildi(132). Yaşa göre MCV değerinin yüksek olması makrositoz olarak değerlendirildi.

RDW >%14, anizositoz olarak kabul edildi(133).

Serum homosistein değerinin >15 µmol/L(133), idrar metil malonik asit düzeyinin >3.6 µmol/mmol kreatin olması yüksek olarak değerlendirildi(119).

Hastalara; siyanokobalamin (Dodex ampul)® 1 mg/amp, oral yol ile aç karnına, ilk bir hafta her gün 1000 µg, daha sonraki hafta gnaşır 1000 µg, ardından iki hafta süresince haftada iki gün 1000 µg, takiben 4 ay süresince haftada 1 gün 1000 µg olarak verilmişti(127).

Serum B12 vitamini düzeylerine göre hastalar; 60 pg/ml'den küçük olanlar I.Grup, 60-150 pg/ml arasında olanlar II.Grup, 150 ile 200 pg/ml arasında olanlar III.Grup olarak değerlendirilerek Hb, MCV, RDW, homosistein düzeyleri karşılaştırıldı.

Hastaların ortalama takip ve tedavi süresi, tedavi sonrası kontrol değerleri değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen sonuçlar SPSS programına aktarılıp istatistiksel analizleri yapıldı. Verilerin analizinde SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Verilerin özetlenmesinde sayısal veriler için ortalama ve standart sapma, niteliksel veriler için sayı ve yüzde kullanıldı. Yapılan analizlerle, verilerin normal dağılım gösterdiği anlaşıldı ve parametrik testlere uygunluğu saptandı. Gruplar arasındaki farklılıkların tespitinde t-testi ve anova analizleri, değişkenler arasındaki ilişkilerin tespitinde ise korelasyon analizine başvuruldu. İki'den fazla gruplar arasındaki farklılıkların kaynağını tespit etmek amacıyla da post-hoc testlerinden varyansların eşit dağılımı durumunda Scheffe, eşit olmadığına ise Games-Howell testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak verilerin aritmetik ortalama $\pm$ standart sapmaları (ort $\pm$ ss) hesaplandı. Sonuçların yorumlanmasında $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, Ocak 2010-Ocak 2018 tarihleri arasında B12 vitamini eksikliği tanısıyla takip ve tedavi edilen 6-18 yaş grubu hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Toplam 882 hasta; 474 kız(%53,8), 408 erkek(%46,2) çalışma grubunu oluşturdu. Yakınmaları kaydedilmiş olan 756 hastanın, sık görülen başvuru yakınmaları Tablo VII’de görülmektedir.

Tablo VII: Hastaların sık görülen başvuru yakınmaları

Başvuru şikâyeti	Sayı (%)
Baş ağrısı	218 (28,8)
Baş dönmesi	87 (11,5)
Halsizlik	82 (10,8)
Bayılma	72 (9,5)
Aseptomatik	70 (9,3)
Karın ağrısı	50 (6,6)
Unutkanlık	43 (5,7)
Ekstremitelerde uyuşmalar	35 (4,6)
Saç dökülmesi	15 (2)
Gözlerde kararma	15 (2)
Ellerde tremor	13 (1,7)
Oral aft	7 (0,9)

*(bir hastada birden çok şikâyet olabilir)

Yakınmaları kaydedilen 756(%85,7) hastada en sık başvuru şikâyetinin baş ağrısı olduğu saptandı (%28,8). Hastaların başvuru yakınmaları incelendiğinde 126 (%14,3) hastanın başvuru şikâyetinin kayıt altına alınmadığı görüldü.

Daha nadir olarak gözlenen bulgular olarak; anksiyete, gözlerde kararma, dikkat eksikliği, iştahsızlık, yaygın vücut ağrısı, kilo alamama, konuşma bozukluğu, öğrenme güçlüğü gibi şikâyetlerin de her biri <%1 sıklıkta saptandı. Yakınması olmayan 70(%9,3) hastada rastlantısal olarak B12 vitamini eksikliği saptandığı görüldü.

Fizik muayene bulguları incelendiğinde, patolojik bulgusu olan 3 hasta mevcuttu; bunlardan iki tanesinde romberg bulgusu pozitif, birinde ise koreatotik hareketler saptanmıştı.

Kızların, erkeklere göre yaş ortalaması anlamlı derecede yüksek saptandı (p:0.000). Sonuçlar Tablo VIII’de verilmiştir.

Tablo VIII: Kızların ve erkeklerin yaş ortalamaları karşılaştırması

Cinsiyet	Kız (n=474)		Erkek (n=408)		p
Yaş	ort±ss	min-mak	ort±ss	min-mak	
	13,9±2,6	6-18	13,2±3	6-17	0.000

Hastaların serum B12 vitamini ortalaması 126,5±31,6 pg/ml, Hb ortalaması 13,1±1,8 g/dL, MCV ortalaması 84,5±7,1 fl, RDW ortalaması %13,7±2,3, homosistein ortalaması 17,1±28,7 µmol/L, idrar MMA ortalaması 2,4±4,4 µmol/mmol kreatin idi. Hastaların başvuruındaki laboratuvar verileri Tablo IX’da verilmiştir.

Tablo IX: Vakaların tedavi öncesi laboratuvar verileri

	n	ort±ss	min-mak
Hb (g/dL)	882	13,1±1,8	4,3-17,9
MCV (fl)	882	84,5±7,1	50,5-122,3
RDW (%)	882	13,7±2,3	11,3-42,1
Nötrofil (mm ³ /L)	882	4.040±1.930	340-16.740
Lenfosit (mm ³ /L)	882	2.410±710	100-5280
Trombosit (mm ³ /L)	882	285.403±79.390	18.000-869.000
B12 vitamini (pg/ml)	882	126,5±31,6	30-196
Homosistein(µmol/L)	465	17,1±28,7	3-428
MMA(idrar) (µmol/mmol kreatin)	320	2,4±4,4	0-39

Kızlar ile erkeklerin serum B12 vitamini ortalaması arasında, anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Sonuçlar Tablo X’da verilmiştir.

Tablo X: Kız ve erkek vakaların serum B12 vitamini seviyeleri

Cinsiyet	Kız (n=474)		Erkek (n=408)		p
B ₁₂ Vitamini (pg/ml)	ort±ss	min-mak	ort±ss	min-mak	
	127,2±32,6	34,9-194,9	125,7±30,4	30-196	0.488

Tam kan sayımında; hastaların %24,1'inde anizositoz (RDW >%14), %18,8'inde anemi, %7,5'inde lenfopeni, %3,1'inde makrositoz (yaşa göre MCV yüksekliği), %2,8'inde nötropeni ve %2,7'sinde trombositopeni tespit edildi. Ayrıca %30,1'inde homosistein yüksekliği, %15,6'sında idrar MMA yüksekliği bulunmuştur. Hastaların bulgularının dağılımı Tablo XI'de verilmiştir.

Tablo XI: Vakaların tedavi öncesi tam kan sayımı, serum homosistein yüksekliği ve idrar MMA yüksekliği oranları

Bulgu	n	Sayı (%)
Homosistein yüksekliği	465	140 (30,1)
RDW > %14	882	213 (24,1)
Anemi	882	166 (18,8)
MMA yüksekliği	320	50 (15,6)
Lenfopeni	882	66 (7,5)
Makrositoz	882	27 (3,1)
Nötropeni	882	25 (2,8)
Trombositopeni	882	24 (2,7)

Anemi, nötropeni, lenfopeni, trombositopeni, RDW yüksekliği olan ve olmayan hastaların serum B12 vitamini ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), makrositozu olan hastaların serum B12 vitamini ortalaması makrositozu olmayan hastalara göre anlamlı derecede düşük saptandı (**$p:0.001$**). Sonuçlar Tablo XII'de görülmektedir.

Tablo XII: Tam kan sayımı ve eritrosit indekslerinde patolojik bulgusu olan ve olmayan vakaların serum B12 vitamini ortalamalarının karşılaştırılması

Bulgu	(+) vakaların serum vitamin B12 ortalaması (pg/ml)		(-) vakaların serum vitamin B12 ortalaması (pg/ml)		p
	ort±ss	min-mak	ort±ss	min-mak	
Anemi (n=166)	124,7±35,3	(30-196)	126,9±30,7	(50-195)	0.447
Nötropeni (n=25)	126,7±31,4	(50-187)	120,2±38,1	(30-196)	0.312
Lenfopeni (n=81)	122,6±35	(30-196)	126,9±31,2	(34,9-193)	0.240
Trombositopeni (n=24)	124,6±31,5	(55-178)	126,5±31,6	(30-196)	0.767
Anizositoz (n=233)	126,8±33	(30-196)	126,4±31,1	(50-194,9)	0.852
Makrositoz (n=27)	97,7±42,7	(30-194,3)	127,4±30,7	(35-196)	0.001

Serum B12 vitamini düzeyi ile Hb, RDW, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı arasında anlamlı bir korelasyon yok iken, serum B12 vitamini düzeyi ile MCV arasında anlamlı negatif yönde bir korelasyon saptandı (**p:0.000**, r:-0.149). Serum B12 vitamini düzeyi azaldıkça MCV artmaktaydı.

Hastalar MCV değerlerine göre; MCV değeri düşük olanlar(mikrositer), normal olanlar(normositer) ve yüksek olanlar(makrositer) olarak incelendiğinde, MCV yüksekliği olanların serum vitamin B12 düzeyleri diğerlerine göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). Sonuçlar Tablo XIII'te verilmiştir.

Tablo XIII: MCV değerlerine göre vakaların serum B12 vitamini seviyeleri

Vakalar(n=882)	B ₁₂ Vitamini (pg/ml)
	ort±ss
MCV düşük (n=86)	132,4±28,6 ^(a)
MCV normal (n=769)	126,8±31,1 ^(b)
MCV yüksek (n=27)	99,6±42,5 ^(c)

a-b; p=0.205 a-c; p=**0.002** b-c; p=**0.009**

*MCV değerleri için yaşa göre referans aralıkları kullanıldı(132)

Serum B12 vitamini düzeylerine göre hastalar; 60 pg/ml'den küçük olanlar I.Grup, 60-150 pg/ml arasında olanlar II.Grup, 150 ile 200 pg/ml arasında olanlar III.Grup olarak değerlendirilerek Hb, MCV, RDW, homosistein düzeyleri karşılaştırıldı.

Grupların Hb değerleri karşılaştırıldığında; II.Grup Hb değeri III.Gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu(**p:0.001**). I.Grup ile II.Grup ve III.Grup kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı($p>0.05$).

Grupların MCV ortalamalarına bakıldığında, I.Grup MCV değeri; II. Grup ve III. Gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu(**p:0.003 ve p:0.001**). II. Grup MCV değeri, III. Gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu(**p:0.028**)

Grupların RDW yüksekliğine bakıldığında, I.Grup RDW değeri II.Grup ve III.Gruptan yüksek bulunurken (**p:0.001 ve p:0.04**); II.Grup RDW değeri ile III. Grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı($p>0.05$).

Grupların homosistein yüksekliğine bakıldığında, I.Grup homosistein değeri II.Grup ve III.Gruptan yüksek bulunurken (**p:0.019 ve p:0.013**); II.Grup homosistein değeri ile III. Grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı(p>0.05). I.,II. ve III.Grupların Hb, MCV, RDW, serum homosistein düzeyleri karşılaştırmaları Tablo XIV’te görülmektedir.

Tablo XIV: Grup I, Grup II ve Grup III hastalarının Hb, MCV, RDW, homosistein düzeyleri karşılaştırılması

Gruplar		Hb (g/dL) (ort±ss)	MCV (fl) (ort±ss)	RDW (ort±ss)		Homosistein(μmol/L) (ort±ss)
Grup I	(n=16)	11,6±4,1 ^(a)	98,5±13,9 ^(d)	18,1±8,7 ^(g)	(n=12)	59,3±45,3 ⁽ⁱ⁾
Grup II	(n=652)	13,2±1,7 ^(b)	84,6±6,5 ^(e)	13,6±1,8 ^(h)	(n=350)	16,7±27,2 ^(k)
Grup III	(n=214)	12,8±1,6 ^(c)	83,1±7,1 ^(f)	13,8±2,1 ⁽ⁱ⁾	(n=103)	13,5±27,6 ^(l)

a-b; p=0.289

d-e; p=**0.003**

g-h; p=**0.001**

j-k; p=**0.019**

a-c; p=0.513

d-f; p=**0.001**

g-i; p=**0.004**

j-l; p= **0.013**

b-c; p=**0.001**

e-f; p=**0.028**

h-i; p=0.468

k-l; p=0.558

Tedavi öncesi ve sonrası, 13-18 yaş arası grubundaki hastaların serum vitamin B12 seviyesi, 6-12 yaş grubundan anlamlı derecede düşük saptandı (**p:0.000**). Sonuçlar Tablo XV’te görülmektedir.

Tablo XV: Yaş gruplarına göre, tedavi öncesindeki ve sonrasındaki serum B12 vitamini ortalamaları karşılaştırması

Yaş Grupları	B ₁₂ Vitamini(pg/ml)			
	Tedavi öncesi ort±ss(min-mak)		Tedavi sonrası ort±ss(min-mak)	
6-12 yaş	(n=258)	135,4±30,4 (50-196)	(n=94)	210,6±103,7 (77-659)
13-18 yaş	(n=624)	122,8±31,4 (30-194,3)	(n=213)	182,9±79,7 (74-572)
p		0.000	p	0.000

Homosistein düzeyleri yüksek olan vakaların serum B12 vitamini seviyeleri($110,4\pm33,6$ pg/ml) normal olan vakalara($128,3\pm30,1$ pg/ml) göre anlamlı derecede düşük saptandı (**p:0,000**).

İdrar metil malonik asit düzeyleri yüksek olan vakaların serum B12 vitamini düzeyleri($123,7\pm32,9$ pg/ml) ile normal aralıkta olan vakaların serum B12 vitamini seviyeleri($122,9\pm31,7$ pg/ml) arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla, tedavi öncesi ve tedavi kesildikten sonraki 1-3 ay içerisinde bakılan serum vitamin B12 düzeyi, hemoglobin değerleri karşılaştırıldı.

Tedavi sonrası bakılan serum vitamin B12 seviyesi ve Hb değerleri, tedavi öncesine göre anlamlı derecede yüksek saptandı (**p:0,000**). Sonuçlar Tablo XVI'da verilmiştir.

Tablo XVI: Vakaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum vitamin B12 seviyesi ve Hb değerleri

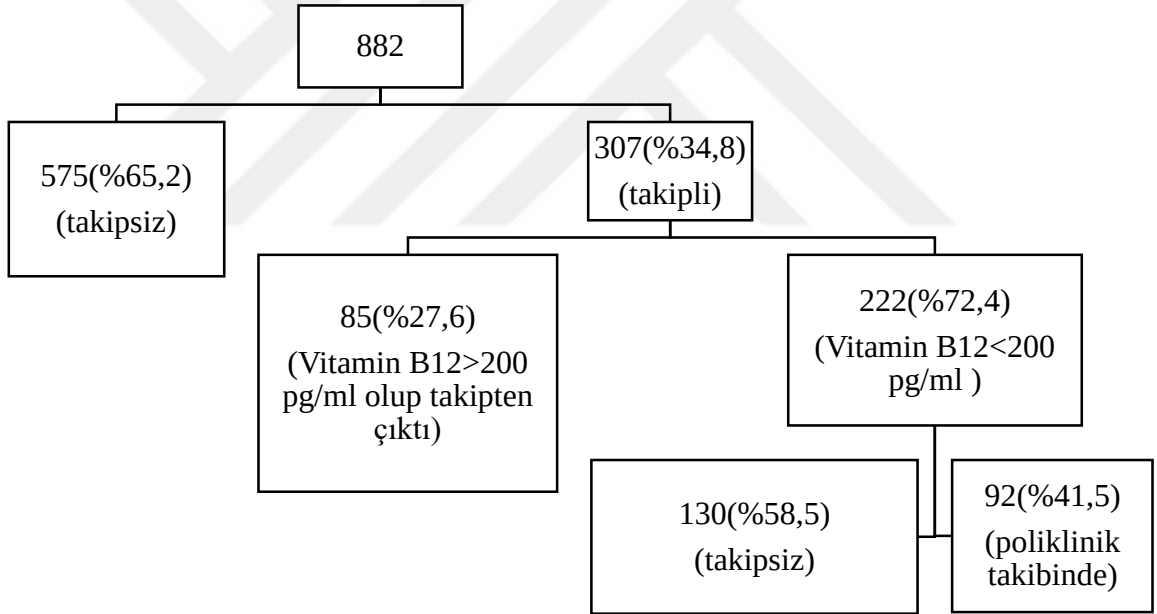
		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Vitamin B ₁₂ (pg/ml) (n=307)	ort±ss (min-mak)	122,8±31,9 (30-196)	191,4±88,5 (74-659)	0.000
Hb (g/dL) (n=318)	ort±ss (min-mak)	13,1±1,5 (6,3-17,0)	13,5±1,3 (9,1-17)	0.000

4.1. Hastaların Takip ve Tedavi Sonuçları

882 hastanın 307'si(%34,8) verilen dört aylık tedaviden sonraki 1-3 ay içinde kontrole gelmiş olup, bunlardan 85'inin(%27,6) kontrol B12 düzeyi >200 pg/ml olarak sonuçlanıp takipten çıkmıştır. Diğer 222'si(%72,4) ise kontrol değeri <200 pg/ml olarak sonuçlanmış ve bunlardan 92'si(%41,5) poliklinik takiplerine devam ederken, 130'u(%58,5) poliklinik takiplerine gelmediği gözlenmiştir.

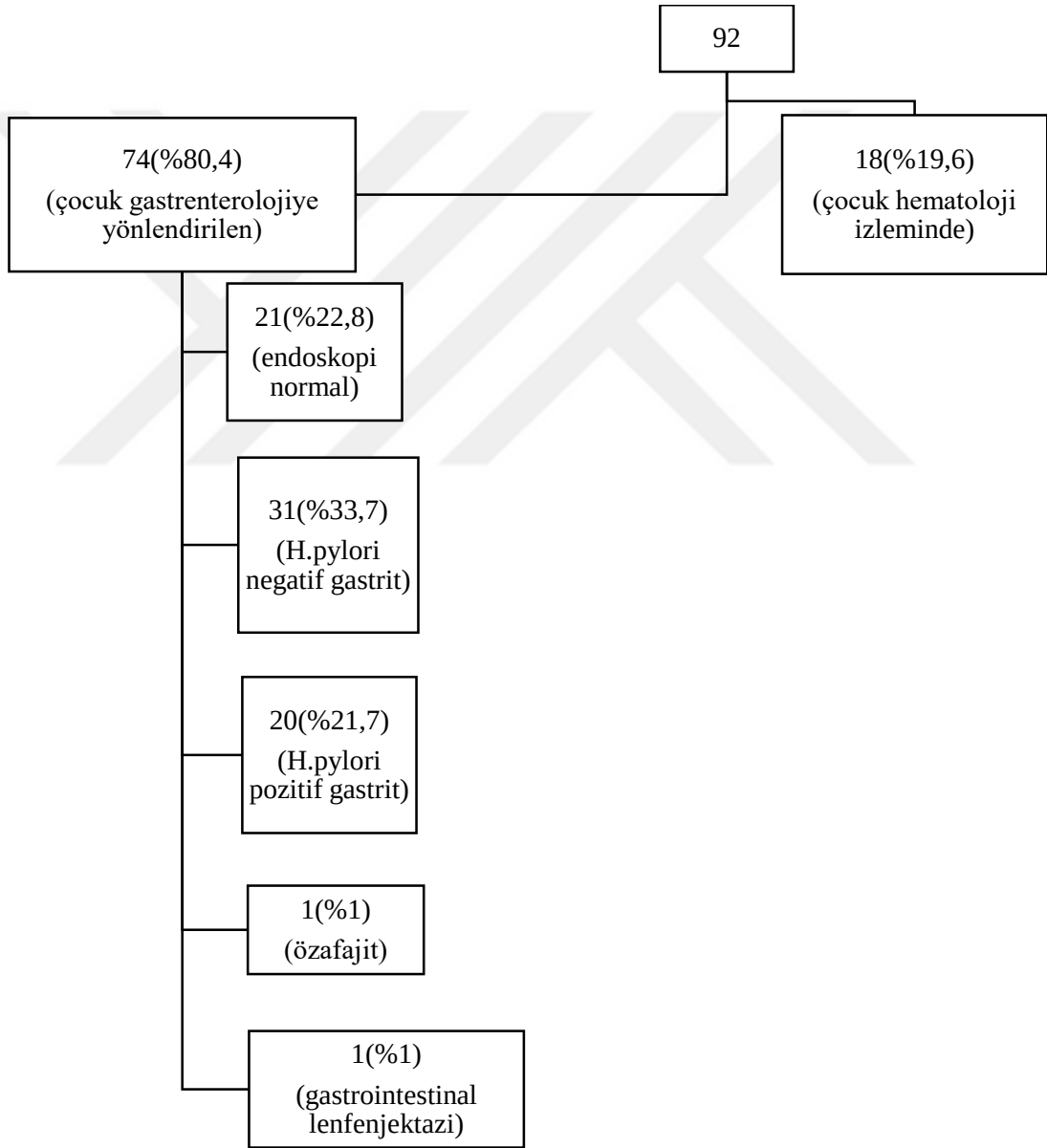
882 hastanın 575 tanesi(%65,2) ise tedavileri başladıktan sonra poliklinik takiplerine devam etmeyerek takipten çıkmıştır. Poliklinik takip durumuna göre hasta sayıları tablo XVII'de şematize edilmiştir.

Tablo XVII: Serum vitamin B12 seviyesi düşük tespit edilen vakaların takip durumu



Dört aylık oral B12 vitamini tedavisi verilip tedavi kesildikten 1-3 ay sonra bakılan serum B12 vitamini düzeyleri <200 pg/ml olan 92 hasta(%41,5) poliklinik izlemelerine devam etmiştir. Poliklinik takip durumuna göre hastalar tablo XVIII’de şematize edilmiştir.

Tablo XVIII: Serum vitamin B12 seviyesi düşük tespit edilip poliklinik izlemine devam eden vakaların takip durumu



- 74 hastaya çocuk gastroenteroloji tarafından endoskopi yapılmış olup;
- 21 hastanın endoskopi sonucu normal olarak raporlanmıştır. Bu hastalardan:
 - 16 hasta, önerilere rağmen poliklinik izlemlerine devam etmemiştir.
 - 2 hastaya intramusküler siyanokobalamin tedavisi önerilmiş, izlemi devam etmektedir.
 - 2 hastaya haftada bir gün idame şeklinde, 8 ay süre ile oral 1000µg siyanokobalamin tedavisi önerilmiş, izlemi devam etmektedir.
 - 1 hastaya haftada bir gün idame şeklinde, 4 ay süre ile oral 1000µg siyanokobalamin tedavisi verilmiş, kontrol değeri 244 pg/ml olarak sonuçlanmıştır.
 - 31 hastanın endoskopi sonucu gastrit, patoloji sonucu ise H.pylori negatif olarak raporlanmıştır. Bu hastalardan:
 - 26 hasta, önerilere rağmen poliklinik izlemlerine devam etmemiştir.
 - 2 hastaya intramusküler siyanokobalamin tedavisi önerilerek izleme devam edilmiştir.
 - 2 hastaya haftada iki gün idame şeklinde, 8 ay süre ile oral 1000µg siyanokobalamin tedavisi önerilmiş, izlemi devam etmektedir.
 - 1 hastaya haftada bir gün idame şeklinde, 8 ay süre ile oral 1000µg siyanokobalamin tedavisi önerilmiş, izlemi devam etmektedir.
 - 20 hastanın endoskopi sonucu gastrit, patoloji sonucu ise H.pylori pozitif olarak raporlanmıştır. Bu hastalardan:
 - 16 hasta, önerilere rağmen poliklinik izlemlerine devam etmemiştir.
 - 2 hastaya oral metilkobalamin tedavisi önerilmiş, izlemi devam etmektedir.
 - 1 hastaya haftada bir gün idame şeklinde, 4 ay süre ile oral 1000µg siyanokobalamin tedavisi önerilmiş, izlemi devam etmektedir.
 - 1 hastaya haftada bir gün idame şeklinde, 8 ay süre ile oral 1000µg siyanokobalamin tedavisi verilmiş, kontrol değeri 273 pg/ml olarak sonuçlanmıştır.
 - 1 hastaya endoskopi sonucu özafajit tanısı konulmuş olup, hasta poliklinik izlemlerine devam etmemiştir.
 - 1 hastaya endoskopi sonucu gastrointestinal lenfenjektazi tanısı konulmuş olup, hasta poliklinik izlemlerine devam etmemiştir.

- 18 hasta çocuk hematoloji polikliniğinde izlemde olup;
- 1 hastaya haftada iki gün idame şeklinde, 4 ay süre ile oral 1000µg siyanokobalamin tedavisi verilmiş ve kontrol değeri 306 pg/ml olarak sonuçlanmıştır.
 - 1 hastaya haftada iki gün idame şeklinde, 8 ay süre ile oral 1000µg siyanokobalamin tedavisi verilmiş ve kontrol değeri 539 pg/ml olarak sonuçlanmıştır.
 - 6 hastaya haftada iki gün idame şeklinde, 4 ay süre ile oral 1000µg siyanokobalamin tedavisi önerilmiş, izlemi devam etmektedir.
 - 1 hastaya diyet önerilerinde bulunulmuş ve takibi devam etmektedir.
 - 9 hasta gastroenteroloji polikliniğine yönlendirilerek takibi planlanmıştır.

5. TARTIşMA

B12 vitamini eksikliği, küresel ölçekli bir sağlık problemidir. Gelişmiş ülkelerde, çocuklarda %1-3'lk bir yaygınlık bildirilmişken(134,135), gelişmekte olan ülkelerde yetersiz beslenme nedeniyle çocuklarda görülme sıklığı %40'a kadar çıkabilmektedir(71,136). Çocuklarda B12 vitamini eksikliğinin erken dönemde saptanması ve etkin şekilde tedavi edilmesi, anemi ve ilişkili komplikasyonlar ile kalıcı nörolojik bozuklukların önlenmesi için çok önemlidir. B12 vitamini eksikliğinin en yaygın nedeni yetersiz alımdır(137). Çalışmamızda, 6-18 yaş arası çocuklarda nütrisyonel B12 vitamini eksikliğinde, oral yolla aç karnına haftada bir 1000 mcg/gün 4 ay süre ile idame olarak verilen siyanokobalamin tedavisinin etkinliği incelenmiştir.

Çalışmamızda, en sık saptanan başvuru şikâyetleri sırası ile baş ağrısı(%28,8), baş dönmesi(%11,5), halsizlik(%10,8), bayılma(%9,5) gibi nörolojik semptomlar idi. Serin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde en sık gözlenen yakınmalar baş dönmesi, bayılma ve halsizlik idi(100). Evim ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada, en sık gözlenen yakınmalar ise halsizlik, gelişme geriliği ve hematolojik yakınmalar idi(138). Taşkesen ve arkadaşlarının yaptığı ve hasta popülasyonunun %82'sinin 2 yaşından kk olduğu bir çalışmada ise en sık gözlenen yakınma solukluk olarak belirlendi(139). Bizim alışmamızda 6-18 yaş arası hastalar değerlendirmeye alındığından, büyük çocuklarda baş ağrısı, baş dönmesi gibi şikâyetleriyle başvurunun daha sık görülüyor olmasının, yaş seviyesine göre bilinçlilik düzeyi ve kendini ifade yetisinin daha iyi olması ile ilişkili olabileceği dşnld.

alık ve arkadaşları, baş ağrısı ile B12 vitamini eksikliği ilişkisini inceledikleri çalışmalarında, B12 vitamini eksikliği ile baş ağrısı yakınması arasında anlamlı ilişki bulmuş ve verilen tedavi ile şikâyetlerin anlamlı derecede gerilediğini göstermişlerdir(140). Bu sonuçlar, benzer nörolojik yakınma ve bulguları olan ocukların, B12 vitamini eksikliği açısından da mutlaka değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Literatürde yapılan birçok çalışmada B12 vitamini eksikliği ile cinsiyet, yaş arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır(141–144). Çalışmamızda da kız ve erkek

cinsiyetlerde B12 vitamini eksikliği açısından anlamlı bir fark saptanmaz iken kızların başvuru yaşı ortalaması erkeklerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda, hastaların %24,1'inde RDW yüksekliği, %18,8'inde anemi, %7,5'inde lenfopeni, %3,1'inde makrositoz, %2,8'inde nötropeni, %2,7'sinde trombositopeni tespit edildi. RDW yüksekliğinin yaygın oranda gözlenmesi literatürle uyumlu bulundu(145–148). Anemi, nötropeni, lenfopeni, trombositopeni, RDW yüksekliği olan ve olmayan hastaların serum B12 vitamini ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmazken($p>0.05$), makrositozu olan hastaların serum B12 vitamini ortalaması makrositozu olmayan hastalara göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0.05$).

Hastalar, MCV değerleri yaşlarına göre düşük, normal ve yüksek olanların, serum B12 vitamini düzeyleri kıyaslandığında MCV değeri yüksek olan grubun B12 vitamini düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük saptandı($p<0.05$). B12 vitamini eksikliği ilişkili megaloblastik anemide MCV değerinin yaşa göre normalden daha yüksek olması beklenmekle birlikte, MCV yüksekliği, megaloblastik anemi tanısında her zaman yol gösterici olmayabilir, duyarlılığı %17-30 arasında değişebilmektedir (149). Düşük serum demir düzeyi olan vakalarda makrositoz maskelenebilir, ayrıca demir eksikliği ile birlikte B12 vitamin eksikliği olması sonucunda MCV'nin normal ya da düşük olması tanıda yanılgıya neden olabilir(145). B12 vitamini eksikliği ile ilgili yapılan çalışmalarda B12 vitamini eksikliğin hemogram parametrelerine her zaman yansımayaabileceği gözlenmiştir(150–152). Bu bağlamda çalışmamızda, vakaların sadece %3,1 gibi düşük bir kısmında makrositoz olması dikkat çekicidir. Buradan hareketle, asemptomatik hastalarda bile tam kan sayımı bulguları yorumlanırken MCV' ye göre karar verilmemesi, makrositoz gözlenmese de B12 vitamini eksikliğin olabileceğinin düşünülmesi gerekmektedir. Anemi gelişmeden de farklı ve nonspesifik klinik özellikler görülebildiğinden, özellikle az gelişmiş ülkelerdeki çocuklarda ciddi klinik hastalıklardan kaçınmak için farkındalık ve temkinli yaklaşım şarttır.

Çalışmamızda, homosistein düzeyleri yüksek olan vakaların normal olan vakalara göre serum B12 vitamini seviyeleri anlamlı derecede düşük saptandı

($p<0.05$). Ayrıca hastaların %30,1'inde homosistein yüksekliği tespit edildi. Literatürde de birçok çalışma ile bu bulgumuz desteklenmektedir(19,48,114,153).

Çalışmamızda, B12 vitamini düzeylerine göre hastalar gruplandırıldığında, (0-60 pg/ml I. grup, 61-149 pg/ml II. grup, 150-199 pg/ml III. grup) , MCV, RDW ve homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında; I. grubun MCV, RDW ve homosistein ortalamaları anlamlı derecede yüksekti. II. grubun MCV ortalaması da III. gruba göre anlamlı derecede yüksekken homosistein ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı. Serum B12 vitamini düzeyleri 60 pg/ml'den küçük olanlarda serum homosistein düzeyi seviyelerinin normalin 3-10 katı kadar arttığı bulundu. Yapılan bir çalışmada, Serum B12 vitamini düzeyleri 60 pg/ml den küçük olan vakalarda, nörolojik bozuklukların daha sık görüldüğü raporlanmıştır(154). Plazma homosistein düzeylerinde, 15 ila 20 $\mu\text{mol/L}$ aralığında orta dereceli yükselmelerin bile vasküler hastalık için önemli bir risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur(155,156). Selhub ve arkadaşları hiperhomosisteinemi vakalarının üçte ikisinde etyolojik olarak; folat, B6 ve B12 vitaminlerinin nispeten düşük seviyelerinden kaynaklandığını rapor etmişlerdir(157). Yüksek homosistein seviyeleri; ateroskleroz, serebrovasküler hastalık ile nörodejeneratif bozukluklara neden olabilir ve genellikle B12 vitamin takviyesi ile normalleştirilebildiğinden, klinisyenlerin dikkatinde olmalıdır(158). Böylece B12 eksikliğinin erken dönemde yakalanması, homosistein düzeyleri aşırı derecede yükselmeden etkin şekilde tedavi edilebilmesi, olası birçok komplikasyonun önlenmesinde uygun maliyetli bir yaklaşım olacaktır. Ayrıca, RDW değerlerinin I.Grupta(serum B12 seviyesi <60 pg/ml) daha yüksek oluşu, RDW yüksekliği gözlenen olgularda olası ağır B12 vitamini eksikliği açısından daha dikkatli olması gerekliliğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, idrar metilmalonik asit düzeyleri yüksek olan vakaların normal olan vakalara göre serum B12 vitamini seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca hastaların %15,6'sında idrar metilmalonik asit düzeyleri yüksekliği tespit edildi. İdrar MMA testi, kobalamin eksikliği tanısı için oldukça spesifiktir ve doku düzeyindeki eksikliği de önemli ölçüde yansıtmaktadır(117,118,159). Böbrek yetmezliği olan vakalarda da, böbrek fonksiyon testlerinden bağımsız olarak tanısal doğruluğu artırdığını gösteren çalışmalar vardır(160). MMA böbrekler tarafından atılır ve idrar konsantrasyonu onu hücrel B12 tükenmesinin hassas bir göstergesi

yapar(161). Çalışmamızdaki tüm hastaların serum B12 vitamini düzeyi düşük (<200pg/ml) olmasına rağmen, hastaların sadece %15,6'sında idrar MMA yüksekliği tespit edilmesi, serum B12 vitamini düzeyi düşük olsa bile hücresel düzeyde eksiklik olmayabileceğini gösterebilir. Literatüre bakıldığında, serum kobalamin seviyesi, eksiklik için tarama testi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak büyük sınırlamaları vardır. Birçok araştırmacı, düşük serum kobalamin düzeyine sahip hastaların önemli bir kısmının gerçek vitamin eksikliğine ya da eksikliğe yatkınlığa neden olabilecek altta yatan bozukluklara sahip olmadığını göstermiştir(114,162). Bununla birlikte, serum kobalamin seviyeleri normal olsa bile, klinik olarak kobalamin eksikliği olabileceği ve bunun metabolit ölçümleriyle değerlendirilmesi gerektiğini öneren çalışmalar da mevcuttur(115). Metabolit ölçümlerinin, tarama testleri olarak kullanılabilirliğini belirlemek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda, yaş gruplarına göre hastalar iki ayrı gruba ayrılarak incelendiğinde, tedavi öncesi ve sonrasındaki 6-12 yaş arası grubundaki hastaların serum vitamin B12 seviyesi, 13-18 yaş grubundan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.05$). 6-12 yaş grubunda tedavi başarı oranı %34 iken, 13-18 yaş grubunda %24 idi. Bahadır ve arkadaşlarının, oral yol ile verilen B12 tedavisini değerlendirdikleri çalışmasında, 2 yaş altındaki hastalarda tedaviye yanıtın 6-18 yaş arasındakilere göre daha iyi olduğu gözlenmişti. Bunun nedeni olarak da idame tedavide haftalık 1000mcg siyanokobalamin tedavisinin etkin olmakla beraber 6-18 yaş grubunda bu dozun yetersiz olabileceği ileri sürülmüştür(127).

Çalışmamızda, tüm hastalar yaş gruplarından bağımsız olarak değerlendirildiğinde ise, tedavi sonrası bakılan serum vitamin B12 seviyesi ve Hb değerleri artış göstererek, tedavi öncesine göre anlamlı derecede yüksek($p<0.05$) saptanmakla beraber ortalama serum B12 seviyeleri 191,4 pg/ml olarak (<200 pg/ml) sonuçlandı. İdame tedavide, 4 ay süre ile verilen haftalık 1000mcg siyanokobalamin tedavisinin başarı oranı %27,7 olarak gözlemlendi.

Literatüre bakıldığında, oral B12 vitamini tedavisi ile ilgili verilerin çoğu yetişkinlerde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir ve oral tedavinin parenteral tedavi kadar etkin ve daha az maliyetli olduğu gösterilmiştir(1,6,124,127,129,163–167). Çocuklarda yapılan çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Altay ve arkadaşları, 14 vakalık

bir vaka serisinde, Imerslund-Grasbeck sendromu olan hastaları, sağlıklı kontrol grupları ile kıyasladıklarında, idame tedavide 2 haftada bir verdikleri oral 1000mcg siyanokobalamin tedavisi ile etkinlik açısından fark bulmamışlardır(168).

Verma ve arkadaşlarının Hindistan'da yaptıkları, 6 ay-18 yaş arası megaloblastik anemisi ve B12 vitamini eksikliği olan 28 hastayı içeren bir çalışmada, hastalara 30 µg/kg/gün dozunda bir ay süre ile oral metilkobalamin tedavisi verilmiş, bir aylık tedavi sonrasında holoTC ve serum B12 vitamini düzeylerinde anlamlı artış, tHcy düzeylerinde anlamlı düşüş göstermişlerdir(169). Bununla birlikte, Hb seviyelerini yaşa uygun şekilde normalleştirmek için bir aydan fazla süreyle oral metilkobalamin uygulanması gerekebileceğini önermişler ve toplam tedavi süresi konusunda bir önerileri olmamıştır.

Hollanda'da yapılan, 3-17 yaş arası 10 hastayı içeren bir çalışmada, intranazal yol ile sprey formunda verilen hidroskobalamin tedavisiyle, 46-266 gün arasında değişen kontrol değerlendirmeler ve farklı doz rejimleriyle serum B12 vitamini düzeylerinde anlamlı artış saptanmakla beraber tedavi rejimi ve dozu önerisinde bulunulmamıştır(170).

Oral yol ile verilen B12 tedavisi, parenteral uygulamalara göre maliyet etkin bir yöntemdir(171). Ağrılı olmaması, uygulama için sağlık personeli ve sağlık kuruluşuna başvuru gerektirmemesi nedeniyle tedavi uyumunu artırabilir.

Çalışmamızda tüm hastalara; siyanokobalamin (Dodex ampul)® 1 mg/amp, oral yol ile aç karnına, ilk bir hafta her gün 1000 µg, daha sonraki hafta günde bir 1000 µg, ardından iki hafta süresince haftada iki gün 1000 µg, takiben 4 ay süresince haftada 1 gün 1000 µg olarak verilmişti(127). Sonuçlar incelendiğinde 4 ay süre ile haftada bir olarak verilen tedavinin yetersiz olduğunu düşündürmüştür. İdame tedavi süresinin 8 ay olması ya da 4 aylık idame tedavi boyunca haftada 1 gün yerine iki gün şeklinde tedavi protokolleri ile prospektif çalışmalar planlanabilir. Ayrıca çalışma grubumuzun 6-18 yaş arasında olması, daha küçük çocuklar ile kıyaslandığında (küçük çocuklarda ebeveynlerin daha yakın takipleri olup tedaviyi kendileri uygulaması ve daha büyük çocuklarda vücut ağırlığının fazla olması nedeniyle daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulması ihtimali) göreceli olarak tedavi uyumunda başarısızlığa neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda değerlendirilen toplam 882 hastanın 575 tanesi (%65,2) tedavileri başladıktan sonra poliklinik takiplerine devam etmeyerek takipten çıkmıştı. Bu oranın yüksekliği oldukça dikkat çekicidir. Bu durum, hasta ve yakınlarının, henüz tedavi başlangıcındayken, tedavi uyumu için aydınlatılması gerekliliğini ve poliklinik kontrollerine devam edilmemesi halinde de olası komplikasyonlar açısından farkındalık oluşturulması gerektiğini göstermektedir.

Artan vegan beslenme tarzı(172) ve hayvansal gıdaların göreceli yüksek maliyeti koruyucu önlemlerin geliştirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak nütrisyonel B12 vitamini eksikliği tedavisinde oral yol ile verilen tedavinin etkili olmakla beraber, 6-18 yaş grubu hastalarda 4 aylık, haftada bir gün verilen idame tedavinin yeterli olmadığı kanaatine varılmıştır. 6-12 yaş grubunda, 13-18 yaş grubuna göre tedaviye yanıtların daha yüksek olması;

a) daha küçük yaş gruplarında, ebeveynlerin daha yakın takipleri olması ve tedaviyi kendileri uygulaması nedeniyle göreceli olarak tedavi uyumunda daha başarılı olabilecekleri,

b) yaş-kilo durumu göz önünde bulundurularak daha yüksek doz ya da daha uzun süreli idame tedavisi gereksinimi olabileceği,

sonucunu ortaya koymaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

SONUÇLAR

1. Yakınmaları kaydedilen 756(%85,7) hastada en sık başvuru şikâyetinin baş ağrısı(%28,8) olduğu saptandı. Yakınması olmayan 70(%9,3) hastada rastlantısal olarak B12 vitamini eksikliği saptandığı görüldü.
2. Kızların yaş ortalaması(13,9±2,6), erkeklerin yaş ortalamasına(13,2±3) göre anlamlı derecede yüksek saptandı (p:0.000).
3. Kızlar(127,2±32,6) ile erkeklerin(125,7±30,4) serum B12 vitamini ortalaması arasında, anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).
4. Tam kan sayımında; hastaların %24,1'inde anizositoz (RDW >%14), %18,8'inde anemi, %7,5'inde lenfopeni, %3,1'inde makrositoz, %2,8'inde nötropeni ve %2,7'sinde trombositopeni tespit edildi. Ayrıca hastaların, %30,1'inde homosistein yüksekliği, %15,6'sında idrar MMA yüksekliği bulundu.
5. Anemi, nötropeni, lenfopeni, trombositopeni, RDW yüksekliği olan ve olmayan hastaların serum B12 vitamini ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmazken(p>0.05), makrositozu olan hastaların serum B12 vitamini ortalaması makrositozu olmayan hastalara göre anlamlı derecede düşük saptandı (p:0.001).
6. Serum B12 vitamini düzeyi ile Hb, RDW, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı arasında anlamlı bir korelasyon yok iken, serum B12 vitamini düzeyi ile MCV arasında anlamlı negatif yönde bir korelasyon saptandı (p:0.000, r:-0.149). Serum B12 vitamini düzeyi azaldıkça MCV artmaktaydı.
7. Hastalar MCV değerlerine göre; MCV değeri düşük olanlar, normal olanlar ve yüksek olanlar olarak incelendiğinde, MCV yüksekliği(makrositozu) olanların serum vitamin B12 düzeyleri diğerlerine göre anlamlı olarak düşüktü (p<0.05).

8. Serum B12 vitamini düzeylerine göre hastalar; 60 pg/ml'den küçük olanlar I.Grup, 60-150 pg/ml arasında olanlar II.Grup, 150 ile 200 pg/ml arasında olanlar III.Grup olarak değerlendirilerek Hb, MCV, RDW, homosistein düzeyleri karşılaştırıldı. Grupların Hb değerleri karşılaştırıldığında, II. grup Hb değeri III. gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu($p:0.001$). I. grup ile II. grup ve III. grup kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı($p>0.05$). Grupların MCV ortalamalarına bakıldığında, I. grup MCV değeri diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu($p:0.003$ ve $p:0.001$). II. grup MCV değeri III. gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu($p:0.028$). Grupların RDW yüksekliğine bakıldığında, I. grup RDW değeri diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p:0.001$ ve $p:0.04$); II. grup RDW değeri ile III. grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı($p>0.05$). Grupların homosistein yüksekliğine bakıldığında, I. grup homosistein değeri diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p:0.019$ ve $p:0.013$); II. grup homosistein değeri ile III. grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı($p>0.05$).
9. Tedavi öncesi ve sonrası, 13-18 yaş arası grubundaki hastaların serum vitamin B12 seviyesi, 6-12 yaş grubundan anlamlı derecede düşük saptandı ($p:0.000$).
10. Homosistein düzeyleri yüksek olan vakaların normal olan vakalara göre serum B12 vitamini seviyeleri anlamlı derecede düşük saptandı ($p:0,000$).
11. İdrar metil malonik asit düzeyleri yüksek olan vakalar ile normal aralıktaki olan vakaların serum B12 vitamini seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).
12. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla, tedavi öncesi ve tedavi kesildikten sonraki 1-3 ay içerisinde bakılan serum vitamin B12 düzeyi, hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında, tedavi sonrası serum vitamin B12 seviyesi ve Hb değerleri, tedavi öncesine göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p:0,000$).

13. 6-12 yaş grubunda,13-18 yaş grubuna göre tedaviye yanıtların daha yüksek olması;

- a) daha küçük yaş gruplarında, ebeveynlerin daha yakın takipleri olması ve tedaviyi kendileri uygulaması nedeniyle göreceli olarak tedavi uyumunda daha başarılı olabilecekleri,
- b) yaş-kilo durumu göz önünde bulundurularak daha yüksek doz ya da daha uzun süreli idame tedavisi gereksinimi olabileceği,

sonucunu ortaya koymaktadır.



ÖNERİLER

1. 13-18 yaş grubunda tedaviye yanıtın daha düşük olması, 4 ay süre ile haftada bir idame olarak verilen tedavinin yetersiz olduğunu düşündürmektedir.
2. Nütrisyonel B12 vitamini eksikliğinde tedaviden ziyade, koruyucu yaklaşım daha önem arz etmektedir. Nütrisyonel eksikliklerin çocuklarda önlenmesi için ebeveynlerin yeterli ve dengeli beslenme hususunda bilgilendirilmesi, özellikle anne sütü alan bebeklerde de annelerde eksikliklerin önlenmesi ve eksiklik söz konusu ise uygun yaklaşımlarda bulunulması gerekmektedir.
3. Koruyucu yaklaşımda;
 - i. İlk altı ay sadece anne sütü (annenin serum B12 vitamini düzeyi mutlaka değerlendirilmelidir) ile beslenme teşvik edilmelidir.
 - ii. Tamamlayıcı beslenmede ek besinler anne sütünden ayrı öğünlerde verilmelidir.
 - iii. B12 vitaminince zengin hayvansal gıdalar (kırmızı et, karaciğer, balık, yumurta, süt vb.) diyeteye eklenmelidir.
 - iv. Koruyucu yaklaşımda, en sık tüketilen gıdaların (ekmek, su, meyve suyu, formül mamalar) B12 vitamini açısından zenginleştirilmesinin ve bu zenginleştirme çalışmalarının devlet politikası haline getirilmesinin etkili olacağını düşünüyoruz.
4. Asemptomatik vakaların yüksek olabilmesi nedeniyle B12 vitamini eksikliği açısından uygun sıklıkta tarama testleri yapılmalıdır. Olası eksiklerde geri dönüşümsüz hasarların önüne geçebilmek için bu durum oldukça önem arz etmektedir.
5. Nütrisyonel B12 vitamini eksikliği tedavisinde oral yol ile verilen tedavinin etkili olmakla beraber, 6-18 yaş grubu hastalarda 4 aylık, haftada bir gün verilen idame tedavinin yeterli olmadığı kanaatine varılmıştır, bu nedenle oral yoldan verilecek B12 vitamini idame tedavisinin haftada bir günden daha sık verilmesi uygun bir seçenek olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Andr s E, Fothergill H, Mecili M. Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(2):249–56.
2. Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. *Exp Biol Med*. 2007;232(10):1266–74.
3. Hall CA. Function of vitamin B12 in the central nervous system as revealed by congenital defects. *Am J Hematol*. 1990;34(2):121–7.
4. Hartmann H, Das AM, L cke T. Re: Honzik T, Adamovicova A, Smolka V, Magner M, Hrub  E, Zeman J. Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B12 deficiency - What have we learned? *European Journal of Paediatric Neurology* (2010) 488-495.
5. de Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull*. 2008 Jun;29(2 Suppl):S238-44.
6. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood*. 1998;92(4):1191–8.
7. FAO, World Health Organization. Vitamin and mineral requirements in human nutrition Second edition. *World Heal Organ [Internet]*. 1998;1–20. Available from: www.who.org
8. Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. *Br J Haematol*. 2006 Jul;134(2):125–36.
9. Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *J Pediatr*. 1992;121(5 PART 1):710–4.
10. Carmel R, Watkins D, Rosenblatt DS. Chapter 10 – Megaloblastic Anemia [Internet]. Eighth Edi. Nathan and Oski’s Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Elsevier Inc.; 2015. 308-343.e11 p.
11. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Cyanocobalamin, CID=5311498, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cyanocobalamin> (accessed on Dec. 12 2019).
12. Erduran E,  zbek N. Megaloblastik anemi In: *Pediatric Hematoloji Anak S, et al İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd Şti* 2011; p.185-209.
13. Addison T: Anaemia—disease of the supra-renal capsule. *Lond Med Gazette* 43:517–518 1849.
14. Chanarin I. A history of pernicious anaemia. Historical Review. *Br J Haematol*. 2000;111(2):407–15.
15. Scott JM, Molloy AM. The discovery of vitamin B12. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2012;61:239-245.

16. Antony AC. Megaloblastic Anemias [Internet]. Twenty-Fir. Vol. 12, Hematology: Basic Principles and Practice. Elsevier Inc.; 2018. 514-545.e7 p.
17. Allen LH. Vitamin B12 metabolism and status during pregnancy, lactation and infancy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1994;352:173-86.
18. Adkins Y, Lönnerdal B. Mechanism of vitamin B12 absorption in breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002 Aug;35(2):192–8.
19. Vogiatzoglou A, Smith AD, Nurk E, Berstad P, Drevon CA, Ueland PM, et al. Dietary sources of vitamin B-12 and their association with plasma vitamin B-12 concentrations in the general population: The Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(4):1078–87.
20. Nishioka M, Kanosue F, Yabuta Y, Watanabe F. Loss of vitamin B 12 in fish (round herring) meats during various cooking treatments. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2012;57(6):432–6.
21. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. Food Data Central. Vitamin B12. Fact Sheet for Health Professionals [İnternet]. [son güncelleme 30 mart 2020; 1 ekim 2020 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/#en13>
22. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pan and CW (DC): NAP (US); 1998.
23. Reisner EH, Weiner L, Schittone MT, Henck EA. Oral treatment of pernicious anemia with vitamin B12 without intrinsic factor. *N Engl J Med*. 1955;253(12):502–6.
24. Shao JS, Carmel R, Alpers DH. Production of ectopic gastric intrinsic factor in gastric mucosa of humans with chronic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2011;56(11):3209–19.
25. Sennett C, Rosenberg LE, Mellman IS. Transmembrane transport of cobalamin in prokaryotic and eukaryotic cells. *Annu Rev Biochem*. 1981;50:1053–86.
26. Hewitt JE, Gordon MM, Taggart RT, Mohandas TK, Alpers DH. Human gastric intrinsic factor: characterization of cDNA and genomic clones and localization to human chromosome 11. *Genomics*. 1991 Jun;10(2):432–40.
27. Carmel R: Cobalamin-binding proteins in man. In Silber R, Gordon AS, LoBue J, et al, editors: Contemporary hematology-oncology, vol 2, New York, 1981, Plenum Publishing p 79–129.
28. Li N, Seetharam S, Seetharam B. Genomic structure of human transcobalamin II: comparison to human intrinsic factor and transcobalamin I. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995 Mar;208(2):756–64.
29. Nexø E, Olesen H. Intrinsic factor, transcobalamin, and haptocorrin. In: Dolphin D, editor. B12 Biochemistry and medicine, vol. 2. New York: Wiley-Interscience publication 1982:57–85.

30. Morkbak AL, Poulsen SS, Nexø E. Haptocorrin in humans. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(12):1751–9.
31. Hardlei TF, Nexø E. A new principle for measurement of cobalamin and corrinoids, used for studies of cobalamin analogs on serum haptocorrin. *Clin Chem.* 2009;55(5):1002–10.
32. Alpers DH, Russel-Jones GJ. Intrinsic factor haptocorrin and their receptor., In: Banerjee R editor. *C and biochemistry of BNYJ*,p 411–440. W& S 1999.
33. Fyfe JC, Madsen M, Hojrup P, Christensen EI, Tanner SM, de la Chapelle A, et al. The functional cobalamin (vitamin B12)-intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. *Blood.* 2004 Mar;103(5):1573–9.
34. Moestrup SK, Kozyraki R, Kristiansen M, Kaysen JH, Rasmussen HH, Brault D, et al. The intrinsic factor-vitamin B12 receptor and target of teratogenic antibodies is a megalin-binding peripheral membrane protein with homology to developmental proteins. *J Biol Chem.* 1998 Feb;273(9):5235–42.
35. Quadros E V, Nakayama Y, Sequeira JM. The binding properties of the human receptor for the cellular uptake of vitamin B12. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Feb;327(4):1006–10.
36. Russell-Jones GJ, Alpers DH. Vitamin B12 transporters. *Pharm Biotechnol.* 1999;12:493–520.
37. Miller JW, Garrod MG, Rockwood AL, Kushnir MM, Allen LH, Haan MN, et al. Measurement of total vitamin B12 and holotranscobalamin, singly and in combination, in screening for metabolic vitamin B12 deficiency. *Clin Chem.* 2006 Feb;52(2):278–85.
38. El Kholty S, Gueant JL, Bressler L, Djalali M, Boissel P, Gerard P, et al. Portal and biliary phases of enterohepatic circulation of corrinoids in humans. *Gastroenterology.* 1991;101(5):1399–408.
39. Allen RH, Stabler SP. Identification and quantitation of cobalamin and cobalamin analogues in human feces. *Am J Clin Nutr.* 2008 May;87(5):1324–35.
40. Lindemans J, van Kapel J, Abels J. Uptake of transcobalamin II-bound cobalamin by isolated rat kidney tubule cells. *Scand J Clin Lab Invest.* 1986 May;46(3):223–32.
41. Hazin H, Neelakantappa K, Ramasahayam L, Abdel-Maksoud A, Fogel J, Moestrup SK, et al. Vitamin B12 Handling by the Kidney, a Major Site of B12 Traffic: Normal and Abnormal Physiology. *Blood [Internet].* 2008 Nov 16;112(11):1855.
42. Christensen EI, Birn H, Storm T, Weyer K, Nielsen R. Endocytic receptors in the renal proximal tubule. *Physiology (Bethesda).* 2012 Aug;27(4):223–36.
43. Birn H, Willnow TE, Nielsen R, Norden AGW, Bonsch C, Moestrup SK, et al. Megalin is essential for renal proximal tubule reabsorption and accumulation of transcobalamin-B(12). *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002 Mar;282(3):F408-16.

44. Acilmis YG, Dikensoy E, Kutlar AI, Balat O, Cebesoy FB, Ozturk E, et al. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in maternal and umbilical cord plasma and homocysteine levels in placenta in pregnant women with pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011 Jan;37(1):45–50.
45. Vaz Pinto A, Torras V, Sandoval JF, Dillman E, Mateos CR, Cordova MS. Folic acid and vitamin B12 determination in fetal liver. *Am J Clin Nutr.* 1975 Oct;28(10):1085–6.
46. Ferrier, D.R, Lippincott Illustrated Reviews: Biochemistry, Seventh Edition, Wolters Kluwer 2017. p.375-77.
47. Frewin R. : Biochemical aspects of anaemia; in Marshall W, Lapsley M, Day A, Ayling R (eds): *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects*, ed 3. Edinburgh, Churchill Livingstone Elsevier 2014.p.520-24.
48. Olteanu H, Banerjee R. Cobalamin-dependent remethylation. In: Carmel R, Jacobsen DW, editors. *Homocysteine in health and disease*. Cambridge UCUP 2001. p. 135–44.
49. Wong CW. Vitamin B12 deficiency in the elderly: Is it worth screening? *Hong Kong Med J.* 2015;21(2):155–64.
50. Quadros E V, Nakayama Y, Sequeira JM. The protein and the gene encoding the receptor for the cellular uptake of transcobalamin-bound cobalamin. *Blood.* 2009 Jan;113(1):186–92.
51. Coelho D, Kim JC, Miousse IR, Fung S, du Moulin M, Buers I, et al. Mutations in ABCD4 cause a new inborn error of vitamin B12 metabolism. *Nat Genet.* 2012 Oct;44(10):1152–5.
52. Rutsch F, Gailus S, Miousse IR, Suormala T, Sagne C, Toliat MR, et al. Identification of a putative lysosomal cobalamin exporter altered in the cblF defect of vitamin B12 metabolism. *Nat Genet.* 2009 Feb;41(2):234–9.
53. Kim J, Gherasim C, Banerjee R. Decyanation of vitamin B12 by a trafficking chaperone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Sep;105(38):14551–4.
54. Garrow TA: Betaine-dependent remethylation. In Carmel R, Jacobsen DW, editors: *Homocysteine in health and disease*, Cambridge, 2001, Cambridge University Press p. 145–152.
55. Clarke S, Banfield K: S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. In Carmel R, Jacobsen DW, editors: *Homocysteine in health and disease*, Cambridge, 2001, Cambridge University Press p. 63–78.
56. Verbrugghe A, Bakovic M. Peculiarities of one-carbon metabolism in the strict carnivorous cat and the role in feline hepatic lipidosis. *Nutrients.* 2013;5(7):2811–35.
57. Donnelly JG. Folic Acid. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2001;38(3):183–223.
58. Lanzkowsky P. Chapter 7 – Megaloblastic Anemia [Internet]. *Lanzkowsky’s Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Elsevier Inc.; 2016. 84–101 p.

59. Larpin C, Wozniak H, Genton L, Serratrice J. [Vegetarian and vegan diets and their impact on health]. *Rev Med Suisse*. 2019 Oct;15(667):1849–53.
60. Hay G, Clausen T, Whitelaw A, Trygg K, Johnston C, Henriksen T, et al. Maternal Folate and Cobalamin Status Predicts Vitamin Status in Newborns and 6-Month-Old Infants. *J Nutr*. 2010;140(3):557–64.
61. Lovblad K, Ramelli G, Remonda L, Nirkko AC, Ozdoba C, Schroth G. Retardation of myelination due to dietary vitamin B12 deficiency: cranial MRI findings. *Pediatr Radiol*. 1997 Feb;27(2):155–8.
62. Gilsing AMJ, Crowe FL, Lloyd-Wright Z, Sanders TAB, Appleby PN, Allen NE, et al. Serum concentrations of vitamin B12 and folate in British male omnivores, vegetarians and vegans: results from a cross-sectional analysis of the EPIC-Oxford cohort study. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Sep;64(9):933–9.
63. Villamor E, Mora-Plazas M, Forero Y, Lopez-Arana S, Baylin A. Vitamin B-12 status is associated with socioeconomic level and adherence to an animal food dietary pattern in Colombian school children. *J Nutr*. 2008 Jul;138(7):1391–8.
64. Misra A, Vikram NK, Pandey RM, Dwivedi M, Ahmad FU, Luthra K, et al. Hyperhomocysteinemia, and low intakes of folic acid and vitamin B12 in urban North India. *Eur J Nutr*. 2002 Apr;41(2):68–77.
65. Zeuschner CL, Hokin BD, Marsh KA, Saunders A V, Reid MA, Ramsay MR. Vitamin B₁₂ and vegetarian diets. *Med J Aust*. 2013 Aug;199(S4):S27–32.
66. Allen LH. Folate and vitamin B12 status in the Americas. *Nutr Rev*. 2004 Jun;62(6 Pt 2):S29–33; discussion S34.
67. Volkov I, Rudoy I, Machagna M, Glezer I, Ganel U, Orenshtein A, et al. Modern society and prospects of low vitamin B12 intake. *Ann Nutr Metab*. 2007;51(5):468–70.
68. Masalha R, Rudoy I, Volkov I, Yusuf N, Wirguin I, Herishanu YO. Symptomatic dietary vitamin B(12) deficiency in a nonvegetarian population. *Am J Med*. 2002 Apr;112(5):413–6.
69. Czeizel AE, Merhala Z. Bread fortification with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 in Hungary. Vol. 352, *Lancet* (London, England). England; 1998. p. 1225.
70. Obeid R, Heil SG, Verhoeven MMA, van den Heuvel EGHM, de Groot LCPGM, Eussen SJPM. Vitamin B12 Intake From Animal Foods, Biomarkers, and Health Aspects. *Front Nutr*. 2019;6:93.
71. Siekmann JH, Allen LH, Bwibo NO, Demment MW, Murphy SP, Neumann CG. Kenyan school children have multiple micronutrient deficiencies, but increased plasma vitamin B-12 is the only detectable micronutrient response to meat or milk supplementation. *J Nutr*. 2003 Nov;133(11 Suppl 2):3972S–3980S.
72. Vugteveen I, Hoeksma M, Monsen A-LB, Fokkema MR, Reijngoud D-J, van

- Rijn M, et al. Serum vitamin B12 concentrations within reference values do not exclude functional vitamin B12 deficiency in PKU patients of various ages. *Mol Genet Metab*. 2011 Jan;102(1):13–7.
73. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med*. 1997 Nov;337(20):1441–8.
 74. Udagawa T, Harita Y, Miura K, Mitsui J, Ode KL, Morishita S, et al. Amnionless-mediated glycosylation is crucial for cell surface targeting of cubilin in renal and intestinal cells. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–12.
 75. Carmel R. Gastric juice in congenital pernicious anemia contains no immunoreactive intrinsic factor molecule: study of three kindreds with variable ages at presentation, including a patient first diagnosed in adulthood. *Am J Hum Genet*. 1983 Jan;35(1):67–77.
 76. Densupsoontorn N, Sanpakit K, Vijarnsorn C, Pattaragarn A, Kangwanpornsi C, Jatutipsompol C, et al. Imerslund-Grasbeck syndrome: new mutation in amnionless. *Pediatr Int*. 2012 Jun;54(3):e19–21.
 77. Wahlstedt-Froberg V, Pettersson T, Aminoff M, Dugue B, Grasbeck R. Proteinuria in cubilin-deficient patients with selective vitamin B12 malabsorption. *Pediatr Nephrol*. 2003 May;18(5):417–21.
 78. Carmel R. The Disappearance of Cobalamin Absorption Testing: A Critical Diagnostic Loss. *J Nutr*. 2007;137(11):2481–4.
 79. Gräsbeck R, Tanner SM. Juvenile selective vitamin B12 malabsorption: 50 years after its description-10 years of genetic testing. *Pediatr Res*. 2011;70(3):222–8.
 80. Nath SK. Tropical sprue. *Curr Gastroenterol Rep*. 2005 Oct;7(5):343–9.
 81. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 2007 Jan;109(2):412–21.
 82. Rana S V, Bhardwaj SB. Small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(9):1030–7.
 83. Jimenez JA, Rodriguez S, Gamboa R, Rodriguez L, Garcia HH. *Diphyllobothrium pacificum* infection is seldom associated with megaloblastic anemia. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;87(5):897–901.
 84. Nyberg W, Grasbeck R, Saarni M, Bonsdorff von. Serum vitamin B12 levels and incidence of tapeworm anemia in a population heavily infected with *Diphyllobothrium latum*. *Am J Clin Nutr*. 1961;9(5):606–12.
 85. Cordingley FT, Crawford GP. *Giardia* infection causes vitamin B12 deficiency. *Aust N Z J Med*. 1986 Feb;16(1):78–9.
 86. Kadilar O, Bozkurt B, Karakece E, Kaya T, Ciftci IH, Tamer A. [Rare Case of *Strongyloides stercoralis* with Vitamin B12 Deficiency]. *Turkiye parazitoloji Derg*. 2015 Sep;39(3):238–40.

87. Pradhan P. Malarial anaemia and nitric oxide induced megaloblastic anaemia: a review on the causes of malarial anaemia. *J Vector Borne Dis.* 2009 Jun;46(2):100–8.
88. Shimoda SS, Saunders DR, Rubin CE. The Zollinger-Ellison syndrome with steatorrhea. II. The mechanism of fat and vitamin B 12 malabsorption. *Gastroenterology.* 1968 Dec;55(6):705–23.
89. Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol.* 2000 Jan;30(1):29–33.
90. Gueant JL, Champigneulle B, Gaucher P, Nicolas JP. Malabsorption of vitamin B12 in pancreatic insufficiency of the adult and of the child. *Pancreas.* 1990 Sep;5(5):559–67.
91. Maqbool A, Schall JI, Mascarenhas MR, Dougherty KA, Stallings VA. Vitamin B(12) status in children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jun;58(6):733–8.
92. Niebrugge DJ, Benjamin DR, Christie D, Scott CR. Hereditary transcobalamin II deficiency presenting as red cell hypoplasia. *J Pediatr.* 1982 Nov;101(5):732–5.
93. Prasad C, Rosenblatt DS, Corley K, Cairney AEL, Rupar CA. Transcobalamin (TC) deficiency--potential cause of bone marrow failure in childhood. *J Inherit Metab Dis.* 2008 Dec;31 Suppl 2:S287-92.
94. Trakadis YJ, Alfares A, Bodamer OA, Buyukavci M, Christodoulou J, Connor P, et al. Update on transcobalamin deficiency: clinical presentation, treatment and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2014 May;37(3):461–73.
95. Wesol-Kucharska D, Kaczor M, Pajdowska M, Ehmke Vel Emczynska-Seliga E, Bogdanska A, Kozlowski D, et al. Clinical picture and treatment effects in 5 patients with Methylmalonic aciduria related to MMAA mutations. Vol. 22, *Molecular genetics and metabolism reports.* United States; 2020. p. 100559.
96. Schiff M, Benoist J-F, Tilea B, Royer N, Giraudier S, Ogier de Baulny H. Isolated remethylation disorders: do our treatments benefit patients? *J Inherit Metab Dis.* 2011 Feb;34(1):137–45.
97. Martinelli D, Deodato F, Dionisi-Vici C. Cobalamin C defect: natural history, pathophysiology, and treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2011 Feb;34(1):127–35.
98. Bodamer OAF, Rosenblatt DS, Appel SH, Beaudet AL. Adult-onset combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC). *Neurology [Internet].* 2001 Apr 24;56(8):1113 LP – 1113.
99. Carrillo-Carrasco N, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. II. Complications, pathophysiology, and outcomes. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Jan;35(1):103–14.
100. Serin HM, Arslan EA. Neurological symptoms of vitamin B12 deficiency: analysis of pediatric patients. *Acta Clin Croat.* 2019 Jun;58(2):295–302.

101. Keskin E.Y. B12 vitamini eksikliği tanısı. In: Erduran E, Özbek N editor. Çocuklarda demir ve vitamin B12 eksikliği. Türk pediatrik hematoloji derneği; 2015. p. 25-8.
102. Green R. Review Article Vitamin B 12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. 2017;129(19):2603–11.
103. Carmel R. Macrocytosis, mild anemia, and delay in the diagnosis of pernicious anemia. Arch Intern Med. 1979 Jan;139(1):47–50.
104. Socha DS, DeSouza SI, Flagg A, Sekeres M, Rogers HJ. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. Cleve Clin J Med. 2020 Mar;87(3):153–64.
105. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. In: CNS neuroscience & therapeutics. England; 2020. p. 5–13.
106. Grober U, Kisters K, Schmidt J. Neuroenhancement with vitamin B12-underestimated neurological significance. Nutrients. 2013 Dec;5(12):5031–45.
107. Kaur S, Goraya JS. Dermatologic findings of vitamin B12 deficiency in infants. Pediatr Dermatol. 2018 Nov;35(6):796–9.
108. Das KC, Herbert V. In vitro DNA synthesis by megaloblastic bone marrow: effect of folates and cobalamins on thymidine incorporation and de novo thymidylate synthesis. Am J Hematol. 1989 May;31(1):11–20.
109. Nexø E, Hoffmann-Lucke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. Am J Clin Nutr. 2011 Jul;94(1):359S-365S.
110. Obeid R, Herrmann W. Holotranscobalamin in laboratory diagnosis of cobalamin deficiency compared to total cobalamin and methylmalonic acid. Clin Chem Lab Med. 2007;45(12):1746–50.
111. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. Clin Chem. 2004 Jan;50(1):3–32.
112. Monsen A-LB, Refsum H, Markestad T, Ueland PM. Cobalamin status and its biochemical markers methylmalonic acid and homocysteine in different age groups from 4 days to 19 years. Clin Chem. 2003 Dec;49(12):2067–75.
113. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. J Clin Invest. 1988 Feb;81(2):466–74.
114. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. Am J Med. 1994 Mar;96(3):239–46.

115. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol.* 1990 Jun;34(2):99–107.
116. Norman EJ, Martelo OJ, Denton MD. Cobalamin (vitamin B12) deficiency detection by urinary methylmalonic acid quantitation. *Blood [Internet].* 1982 Jun 1;59(6):1128–31.
117. Norman EJ. Urinary Methylmalonic Acid to Detect Vitamin B12 Deficiency. *JAMA [Internet].* 1995 May 10;273(18):1420.
118. Norman EJ. Urinary methylmalonic acid/creatinine ratio defines true tissue cobalamin deficiency. Vol. 100, *British journal of haematology.* England; 1998. p. 614–8.
119. Rasmussen K, Nathan E. The clinical evaluation of cobalamin deficiency by determination of methylmalonic acid in serum or urine is not invalidated by the presence of heterozygous methylmalonic-acidaemia. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1990 Jun;28(6):419–21.
120. Thornburg C. Megaloblastic anemias. In: Kliegman RM editors. *Nelson textbook of pediatrics.* 21st ed. Elseiver Inc. p. 2517-21.
121. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood [Internet].* 2008/07/07. 2008 Sep 15;112(6):2214–21.
122. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol.* 2014 Aug;166(4):496–513.
123. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013 Jan;368(2):149–60.
124. Berlin H, Berlin R, Brante G. Oral treatment of pernicious anemia with high doses of vitamin B12 without intrinsic factor. *Acta Med Scand.* 1968 Oct;184(4):247–58.
125. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane database Syst Rev.* 2005 Jul;(3):CD004655.
126. Sachdev HPS, Shah D. Vitamin B Complex Deficiency and Excess [Internet]. Twenty-Fir. *Nelson Textbook of Pediatrics.* Elsevier Inc.; 2011. 191-198.e1 p.
127. Bahadir A, Reis PG, Erduran E. Oral vitamin B12 treatment is effective for children with nutritional vitamin B12 deficiency. *J Paediatr Child Health.* 2014;50(9):721–5.
128. Sezer RG, Bozaykut A, Akoğlu HA, Özdemir GN. The Efficacy of Oral Vitamin B12 Replacement for Nutritional Vitamin B12 Deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(2):e69–72.
129. Chalmers RA, Bain MD, Costello lan. Oral cobalamin therapy. *Lancet [Internet].* 2000 Jan 8;355(9198):148.

130. Kotilea K, Quennery S, Decroes V, Hermans DA. Successful sublingual cobalamin treatment in a child with short-bowel syndrome. Vol. 19, The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG. United States; 2014. p. 60–3.
131. Who, Chan M. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva, Switz World Heal Organ [Internet]. 2011;1–6.
132. Lo SF. Reference Intervals for Laboratory Tests and Procedures [Internet]. Twenty-Fir. Nelson Textbook of Pediatrics. Elsevier Inc.; 2011. 2466-2466.e16 p.
133. Brugnara C. Reference values in infancy and childhood [Internet]. Eighth Edi. Nathan & Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Elsevier Inc.; 2009. 1769–96. p.
134. Bjørke-Monsen A-L, Ueland PM. Cobalamin status in children. J Inherit Metab Dis [Internet]. 2011;34(1):111–9.
135. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. J Pediatr. 2001 Jan;138(1):10–7.
136. Demir N, Koc A, Üstyol L, Peker E, Abuhandan M. Clinical and neurological findings of severe vitamin B12 deficiency in infancy and importance of early diagnosis and treatment. J Paediatr Child Health. 2013;49(10):820–4.
137. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. Annu Rev Nutr. 2004;24:299–326.
138. Sezgin Evim M, Erdöl Ş, Özdemir Ö, Baytan B, Güneş AM. Long-term outcome in children with nutritional vitamin B12 deficiency. Turkish J Haematol Off J Turkish Soc Haematol. 2011 Dec;28(4):286–93.
139. Taskesen M, Okur N, Katar S, Okur N, Soker M. e-SPEN , the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism Nutritional megaloblastic anemia during childhood : Demographical , clinical and laboratory features of 134 patients from southeastern part of Turkey. E Spen Eur E J Clin Nutr Metab [Internet]. 2009;4(3):e152–4.
140. Calik M, Aktas MS, Cecen E, Piskin IE, Ayaydin H, Ornek Z, et al. The association between serum vitamin B12 deficiency and tension-type headache in Turkish children. Neurol Sci. 2018;39(6):1009–14.
141. Thomas NE, Cooper SM, Baker JS, Graham MR, Davies B. Homocyst(e)ine, folate, and vitamin B12 status in a cohort of Welsh young people aged 12-13 years old. Res Sports Med. 2008;16(4):233–43.
142. Cuevas-Nasu L, Mundo-Rosas V, Shamah-Levy T, Méndez-Gómez Humaran I, Avila-Arcos MA, Rebollar-Campos M del R, et al. Prevalence of folate and vitamin B12 deficiency in Mexican children aged 1 to 6 years in a population-based survey. Salud Publica Mex. 2012;54(2):116–24.
143. Colak A, Anil M, Toprak B, Kose E, Üstüner F. B12 vitamin level in children and its relationship with complete blood count parameters. J DrBehcet Us Child

Hosp. 2012 Jan 1;2:75–9.

144. Ng'eno BN, Perrine CG, Whitehead RD, Subedi GR, Mebrahtu S, Dahal P, et al. High Prevalence of Vitamin B12 Deficiency and No Folate Deficiency in Young Children in Nepal. *Nutrients*. 2017 Jan;9(1).
145. Bhatia P, Kulkarni JD, Pai SA. Vitamin B12 deficiency in India: mean corpuscular volume is an unreliable screening parameter. *Natl Med J India*. 2012;25(6):336–8.
146. Aktas G, Alcelik A, Tekce BK, Sit M, Savli H, Tekce H. Could Mean Platelet Volume and Red Cell Distribution Width Predict Vitamin B12 Deficiency? 2014;4(31):4965–71.
147. Büke Ö, Erol M, Gayret ÖB, Yi Ö, Mete F. Comparison of hemogram parameters according to the severity of Vitamin B12 deficiency in children aged three months-16 years. 2019;00.
148. Pongstaporn W, Bunyaratavej A. Hematological parameters, ferritin and vitamin B12 in vegetarians. *J Med Assoc Thai*. 1999 Mar;82(3):304–11.
149. Oosterhuis WP, Niessen RW, Bossuyt PM, Sanders GT, Sturk A. Diagnostic value of the mean corpuscular volume in the detection of vitamin B12 deficiency. *Scand J Clin Lab Invest*. 2000 Feb;60(1):9–18.
150. Kwok T, Cheng G, Woo J, Lai WK, Pang CP. Independent effect of vitamin B12 deficiency on hematological status in older Chinese vegetarian women. *Am J Hematol*. 2002 Jul;70(3):186–90.
151. Kartal Ö. Çocuklarda Vitamin B12 Düzeyleri ile Tam Kan Parametreleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi Evaluation of The Relationship Between Vitamin B12 Levels and Whole Blood Parameters in Children. 2020;10(1):82–5.
152. Aktas G, Sit M, Tekçe H, Üyetürk Ü, Tekçe BK, Savli H. Effects of Vitamin B12 treatment on hematological parameters. *Acta Med Anatol*. 2014;2(1):6–8.
153. Gilfix BM. Vitamin B12 and homocysteine. Vol. 173, *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2005. p. 1360.
154. Asma S, Erdo F, Ünsal A, Bo C, Özdo H. Detection of vitamin B12 levels with the aid of some hematological and biochemical parameters that are more sensitive. 2010;125–9.
155. Eikelboom JW, Lonn E, Genest JJ, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med*. 1999 Sep;131(5):363–75.
156. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, Jacques PF, Selhub J, D'Agostino RB, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1999 Sep;131(5):352–5.

157. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*. 1993 Dec;270(22):2693–8.
158. Diaz-Arrastia R. Homocysteine and Neurologic Disease. *Arch Neurol* [Internet]. 2000 Oct 1;57(10):1422–7.
159. Matchar DB, McCrory DC, Millington DS, Feussner JR. Performance of the serum cobalamin assay for diagnosis of cobalamin deficiency. *Am J Med Sci*. 1994 Nov;308(5):276–83.
160. Supakul S, Chabrun F, Genebrier S, N’Guyen M, Valarche G, Derieppe A, et al. Diagnostic Performances of Urinary Methylmalonic Acid/Creatinine Ratio in Vitamin B12 Deficiency. *J Clin Med*. 2020 Jul;9(8).
161. Matchar DB, Feussner JR, Millington DS, Wilkinson RHJ, Watson DJ, Gale D. Isotope-dilution assay for urinary methylmalonic acid in the diagnosis of vitamin B12 deficiency. A prospective clinical evaluation. *Ann Intern Med*. 1987 May;106(5):707–10.
162. Moelby L, Rasmussen K, Jensen MK, Pedersen KO. The relationship between clinically confirmed cobalamin deficiency and serum methylmalonic acid. *J Intern Med* [Internet]. 1990 Oct 1;228(4):373–8.
163. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther*. 2003 Dec;25(12):3124–34.
164. Sanz-Cuesta T, González-Escobar P, Riesgo-Fuertes R, Garrido-Elustondo S, del Cura-González I, Martín-Fernández J, et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency: a pragmatic, randomised, multicentre, non-inferiority clinical trial undertaken in the primary healthcare setting (Project OB12). *BMC Public Health*. 2012 May;12:394.
165. Eussen SJPM, de Groot LCPGM, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoefnagels WHL, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med*. 2005 May;165(10):1167–72.
166. Andrès E, Kurtz JE, Perrin AE, Maloisel F, Demangeat C, Goichot B, et al. Oral cobalamin therapy for the treatment of patients with food-cobalamin malabsorption. *Am J Med*. 2001 Aug;111(2):126–9.
167. Lin J, Kelsberg G, Safranek S. Clinical inquiry: Is high-dose oral B12 a safe and effective alternative to a B12 injection? *J Fam Pract*. 2012 Mar;61(3):162–3.
168. Altay C, Cetin M. Vitamin B12 absorption test and oral treatment in 14 children with selective vitamin B12 malabsorption. *Pediatr Hematol Oncol*. 1999;16(2):159–63.

169. Verma D, Chandra J, Kumar P, Shukla S, Sengupta S. Efficacy of oral methylcobalamin in treatment of vitamin B12 deficiency anemia in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Dec;64(12).
170. Estourgie-van Burk GF, van der Kuy PHM, de Meij TG, Benninga MA, Kneepkens CMF. Intranasal treatment of vitamin B(12) deficiency in children. *Eur J Pediatr*. 2020 Feb;179(2):349–52.
171. van Walraven C, Austin P, Naylor CD. Vitamin B12 injections versus oral supplements. How much money could be saved by switching from injections to pills? *Can Fam Physician*. 2001 Jan;47:79–86.
172. Schürmann S, Kersting M, Alexy U. Vegetarian diets in children: a systematic review. *Eur J Nutr*. 2017 Aug;56(5):1797–817.

