



**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK
BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

B12 EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARIN
RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr Zeynep YEŞİLDAĞ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Dilek ÇAVUŞOĞLU

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA
BİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2022

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

B12 EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Zeynep YEŞİLDAĞ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Dilek ÇAVUŞOĞLU

2022 - AFYONKARAHİSAR

KABUL ONAY SAYFASI

Tez Başlığı: B12 eksikliği olan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi

Tezi Hazırlayan: Arş. Grv. Dr. Zeynep YEŞİLDAĞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Dilek Çavuşoğlu

Tez Savunma Tarihi: 28.07.2022

İşbu çalışma jürimiz tarafından ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE:

ÜYE:

ONAY

DEKAN V.

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitiminin boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, ayrıca tezimin gerçekleşmesinde deneyimlerinden ve bilgisinden faydalandığım, sınırsız desteği ile tezimin her aşamasında bana yardımcı olan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Dilek Çavuşoğlu' na ve yine bu zorlu yolda her zaman yanımda olan, bilgilerini paylaşan Prof. Dr. Ayşegül Bükülmez başta olmak üzere diğer tüm hocalarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca her koşulda, her zaman yanımda olan, desteğini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen canım aileme;

Asistanlık hayatım boyunca zor günlerimde yanımda olan, birlikte nöbet tuttuğum, birlikte gülüp ağladığım tüm çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇ KAPAK.....	i
KABUL ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar ÇİZELGESİ.....	vi
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.B12 Vitamininin Tanımı, Molekül Yapısı ve Genel Özellikleri.....	3
2.2.Vitamin B12 Gereksinimi.....	4
2.3.Vitamin B12'nin Emilimi.....	5
2.3.1.İntragastrik Faz.....	6
2.3.2.Duodenal ve Jejunal faz.....	7
2.3.3.İleal Faz.....	7
2.3.4.Enterohepatik Dolaşım Fazı.....	8
2.4.Vitamin B12 Bağlayıcı Proteinler.....	11
2.5.Vitamin B12 Metabolik Fonksiyonları.....	13
2.6.Vitamin B12'nin Fizyolojik Rolü.....	14
2.7.Vitamin B12 Eksikliği Nedenleri.....	15
2.7.1.Yetersiz Vitamin B12 Alınması.....	15
2.7.2.Vitamin B12 Emilim Defekti.....	15
2.7.2.1.İntrensek Faktör Eksikliği.....	15
2.7.2.2.İnce Barsaklarda Emilim Yetersizliği.....	16
2.7.2.3.Vitamin B12 Transport Defekti.....	17
2.7.2.4.Vitamin B12 Metabolizma Bozuklukları.....	17
2.8.Vitamin B12 Eksikliği Bulguları.....	18
2.8.1.Hematolojik Sistem Bulguları.....	18
2.8.2.Gastrointestinal Sistem Bulguları.....	20
2.8.3.Nörolojik Sistem Bulguları.....	20
2.9.Vitamin B12 Eksikliği Tanısı.....	22
2.10.Vitamin B12 Eksikliği Tedavisi.....	25

2.10.1.Parantral Tedavi.....	25
2.10.2.Oral Tedavi.....	26
2.10.3.İntranazal B12 Vitamini Tedavisi.....	27
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
3.1.Araştırmanın Yeri.....	28
3.2.Araştırma Tipi.....	28
3.3.Örneklem Büyüklüğü ve Örnek Seçim Tekniğı.....	28
3.4.Araştırmanın Dışlama Kriterleri.....	28
3.5.Verı Toplama Süreci ve Araçları.....	28
3.6.İstatistiksel Değerlendirme.....	29
4.BULGULAR.....	30
4.1.Olguların Tanımlayıcı Özellikleri.....	30
4.2.Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Vitamin B12 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	30
4.3.Tedavi Şekillerine Göre Tedavi Sonrası Bakılan B12 Düzeyleri Arasındaki Farkın Tespit Edilmesi.....	31
4.4.Vitamin B12 Düzeyleri ve Lökopeni Arasındaki İlişki.....	32
4.5.Vitamin B12 Düzeyleri ve MCV Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	32
4.6.Vitamin B12 Düzeyi ile Yaş Grubu Arasındaki İlişki.....	33
4.7.B12 Eksikliğinde B12 Düzeyine Göre Tedavi Sonrası Klinik Yanıtın Değerlendirilmesi.....	34
4.8.Tedavi Yöntemine Göre Klinik Yanıtın Değerlendirilmesi.....	35
4.9.B12 Düzeyi İle Yakınmanın İlgili Olduğu Sistem Tutulumunun Karşılaştırılması.....	36
4.10.B12 Eksikliğinde Tutulan Sisteme Göre Yakınmaların Sıklığının Tespit Edilmesi.....	37
5.TARTIŞMA.....	39
6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	53
7.ÖZET.....	57
8.SUMMARY.....	59
9.KAYNAKÇA.....	60

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

Sayfa

Tablo I: Yaş Gruplarına Göre B12 Vitamini İçin Alınması Gereken Günlük Miktarları.....	14
Tablo II: Vitamin B12'nin Emilim Fazları.....	15
Tablo III: Vitamin B12 Bağlayıcı Proteinler.....	20
Tablo IV: Yaşa Göre Normal Hgb ve MCV Değerleri.....	31
Tablo V: Cbl Eksikliği Tanımları.....	31
Tablo VI: Klinik Vitamin B12 Eksikliğinden Şüphelenilen Fakat Vitamin B12 Düzeyi Normal Olan Hastalarda Serum MMA ve Homosistein Düzeylerine Bakılması.....	32
Tablo VII: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası B12 Düzeylerinin Karşılaştırılması....	38
Tablo VIII: Tedavi Şekillerine Göre Tedavi Sonrası Bakılan Vitamin B12 Düzeyleri Arasındaki Farkın Tespit Edilmesi.....	39
Tablo IX: Vitamin B12 Düzeyleri ve Lökopeni Arasındaki İlişki.....	40
Tablo X: Vitamin B12 Düzeyleri ve MCV Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	41
Tablo XI: Vitamin B12 Düzeyleri ile Yaş Grubu Arasındaki İlişi.....	40
Tablo XII: Vitamin B12 Eksikliğinde Tedavi Sonrası Klinik Yanıtın Değerlendirilmesi.....	41
Tablo XIII: Tedavi Yöntemine Göre Klinik Yanıtın Değerlendirilmesi.....	42
Tablo XIV: Vitamin B12 Düzeyi ile Yakınmanın İlgili Olduğu Sistem Tutulumunun Karşılaştırılması	43
Tablo XV: B12 Eksikliğinde Tutulan Sisteme Göre Yakınmaların Sıklığının Tespit edilmesi	45

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Sayfa

Şekil I: Cbl İnsan Vücuduna Alımından IF'e Bağlanmasına Kadar ki Geçen Süreci	16
Şekil II: Cbl IF'e Bağlanıp Portal Sistem Yolu ile Hücre İçine Alınıncaya Kadar ki Geçen Süreci.....	18
Şekil III: Homosisteinin Metiyonine Dönüştürülmesi	20
Şekil IV: Metilmalonil Coa'nın Süksinil-Coa'ya Dönüştürülmesi.....	20

KISALTMALAR

Cbl:Kobalamin

CO:Kobalt

CNCbl:Siyanokobalamin

OHCbl:Hidroksikobalamin

CH3Cbl:Metilkokalamın

ADOCBL:Adenosilkobalamin

GIS:Gastrointestinal Sistem

MCG:Mikrogram

IF:İntrinsik Faktör

CBL-IF:Kobalamin-İntrinsik Faktör kompleksi

KÜBAM:Kubilin ve Amnionless

TC-II:Transkobalamin-2

MTHF:Metiltetrahidrofolat

TC 0-1-3:Rbağlayıcı Protein veya Haptokorrinler veya Kobalofilin

MW:Molecular Weight

SAM:S-Adenosil Metiyonin

PG/ML:1 Mililitre Başına Pikogram

MCV:Mean Corpuscular Volume

FL: Femtolitre

MMA:Metilmalonik Asit

PMOL/L:1 Litre Başına Pikomol

HCT:Hematokrit

BK:Beyazküre



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cbl, tüm gelişmiş organizmalar ve bazı mikroorganizmaların sağlığı için gerekli olan kompleks yapıli kırmızı renkli 1357 dalton molekül ağırlığında suda çözünen, DNA sentezi, nörotransmitter sentezi, metilasyon gibi görevlere sahip olan, homosistein ve metyonin döngüsünde de görev alan bir kofaktördür (1,2,3). OHCbl ve CnCbl, insanlar tarafından kullanılmak üzere metabolize edilmesi gereken aktif olmayan vitamin B12 formları olup vitamin B12 nin metabolik olarak doğal ve aktif formları ise mitokondride bulunan AdoCbl (koenzim B12) ve sitoplazmada bulunan MeCbl'dir (4,5).

İnsanlarda kolondaki yararlı bakteriler tarafından vitamin B12 sentezlenmesine rağmen, sentez yeri emilim yerinden (ileum) çok uzak olduğu için bunu absorbe edemezler. Bu nedenle vitamin B12'yi dışardan almak zorundadırlar (6). Vitamin B12 deniz yosunu, küf mantarı, Japon deniz yosunu (nori) ve baklagiller gibi bazı bitkisel kaynaklı gıdalar hariç hayvansal kaynaklı gıdalarda bulunur (7). Vitamin B12 yokluğunda DNA replikasyonu durur fakat RNA sentezi devam eder, bunun sonucunda hücreler ve özellikle hücre çekirdekleri büyür ama bölünemez (8). Arızalı DNA onarımının tekrarlanan döngüleri, DNA iplikçığının kırılmasına ve parçalanmasına neden olur. Normal sitoplazmik olgunlaşma düzenindeki sentez fazı gecikmesi, nükleer sitoplazmik dissenkron olarak adlandırılır ve bu kemik iliğinde megaloblastik değişikliklerin temelini oluşturur. Apoptotik hücre ölümü ise etkisiz eritropoezin temelini oluşturur (9,10).

Vitamin B12 eksikliğinden özellikle hızlı çoğalan dokular olan kemik iliği, sinir sistemi ve gastrointestinal sistemin (GİS) iç yüzeyi etkilenmektedir. Bu durum megaloblastik anemi, periferik ve santral sinir sisteminde etkilenme ve gastrointestinal semptomlar olmak üzere üç klinik tabloya neden olmaktadır (2,11,12). Vitamin B12 eksikliği olan bir hastadaki megaloblastik aneminin şiddeti, başvuru anında nöropsikiyatrik semptomların varlığı ve derecesi ile ters orantılıdır (13,14). Şiddetli anemiye nadiren herhangi bir nörolojik semptom veya bulgu eşlik eder (15). Benzer şekilde, nöropsikiyatrik anormallikleri olan hastalarda HCT ve MCV genellikle normaldir (13).

Vitamin B12 eksikliğinin nörolojik komplikasyonları GİS’de otonomik disfonksiyona neden olabilir ve sonuçta motilite bozuklukları, anoreksi, kusma, kabızlık, ishal, iştahsızlık, bulantı, kilo kaybı, büyüme geriliği görülebilmektedir (16). Vitamin B12 eksikliği ve etiyolojisi araştırılırken laboratuvar tetkikinde vitamin B12 düzeyi, tam kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği biyopsisi, metilmalonik asit ve homosistein düzeyleri bakılmalıdır (17). Semptomu olan hastalarda düşük serum vitamin B12 seviyesi, tedaviye başlamadan önce genellikle daha fazla doğrulama testine ihtiyaç göstermez (18,19). Vitamin B12 eksikliğinde çeşitli tedavi yöntemleri kullanılmakta olup oral tedavinin, daha az yan etkisi olması, daha masrafsız olması ve ailenin kendisi tarafından yönetilebilmesi nedeniyle diğer tedavi yöntemlerine göre daha çok tercih edilmektedir (20). MeCbl vitamin B12’nin aktif formlarından biri olup çocuklarda oral MeCbl tedavisine yanıt dramatik ve yeterlidir (21,22). Yüksek dozlarda oral MeCbl tedavisi pasif difüzyon nedeni ile pernisiyöz anemi, imerslund grasbeck sendromu gibi emilim bozukluklarında bile etkindir (23).

Bu çalışma ile tedavi öncesi ve sonrası vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırılması, tedavi şekillerine göre tedavi sonrası bakılan vitamin B12 düzeyleri arasındaki farkın tespit edilmesi, vitamin B12 düzeyi ve lökopeni, vitamin B12 düzeyi ve MCV düzeyi, vitamin B12 düzeyi ve yaş grubu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, vitamin B12 düzeyine göre tedavi sonrası klinik yanıtın değerlendirilmesi, tedavi yöntemine göre klinik yanıtın değerlendirilmesi, vitamin B12 düzeyi ile yakınmanın ilgili olduğu sistem tutulumunun karşılaştırılması, vitamin B12 eksikliğinde tutulan sisteme göre yakınmaların sıklığının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitamin B12 Tanımı, Molekül Yapısı ve Genel Özellikleri

Vitamin B12 yapısı merkezde yer alan kobalt atomunu çevreleyen tetrapirrol halkalarından ve kobalt atomuna bağlı yan zincirlerden oluşmaktadır. Nükleotid benzeri kısımda 5,6 dimetil benzimidazol, α glikozid bağı ile D-riboza bağlanmıştır. Kobalt ve diğer yan zincirler olmadan kobalamin tetrapirrol halkasına korrin halkası adı verilir. Korrin halkası azot atomu ile koordineli olup merkezde kobalt (Co) atomu içermesi nedeniyle vitamin B12'ye kobalamin de denilmektedir (24). DNA sentezinde önemli bir koenzim olan vitamin B12 normal hematopoezin devamlılığının ve sinir sisteminin sürekliliğinin sağlanması için gereklidir (3). Kobalamin yapısındaki korrinin üzerinde, CNCbl (siyanokobalamin), OHCbl (hidroksikobalamin), CH3Cbl (metilkobalamin) veya AdoCbl (adenosilkobalamin) gibi merkezi kobaltı koordine eden diğer eksenel ligandlar bulunabilir (3,5).

- AdoCbl = Adenosilkobalamin
- CH3Cbl = Metilkobalamin
- CNCbl = Siyanokobalamin
- OHCbl = Hidroksikobalamin
- GSCbl = Glutatyonsilkobalamin

Endüstriyel olarak üretilen siyanokobalamin ve gıda kobalamini hidroksikobalamin, insanlar tarafından kullanılmak üzere metabolize edilmesi gereken aktif olmayan vitamin B12 formları olup vitamin B12'nin metabolik olarak doğal ve aktif formları ise mitokondride bulunan adenosilkobalamin ve sitoplazmada bulunan metilkobalamindir (4,5).

Vitamin B12 doğadaki diğer B grubu vitaminlerden farklı olarak bitkisel kaynaklı değildir. Ancak bazı bitkisel kaynaklı besinlerde; deniz yosunu, küf mantarı, baklagil türü bitkiler ve Japon deniz yosunu (nori) vitamin B12 içermektedir (1,25).

İnsanlarda kolonda yararlı bakteriler tarafından vitamin B12 sentezlenmesine rağmen, sentez yeri emilim yerinden (ileum) çok uzak olduğu için bunu absorbe edemezler. Bu nedenle vitamin B12'yi dışardan almak zorundadırlar (6). Geviş getirenlerin gastrointestinal kanalında bulunan bakteriler tarafından kobalamin

üretimi nedeniyle ruminant kökenli gıdalar, önemli bir vitamin B12 kaynağıdır. Sentezlenen vitamin B12 hayvanın kaslarında ve karaciğerinde depolanır veya hayvanın sütü ile salgılanır (26). Hayvansal kaynaklı gıdaların tüketimini kısıtlayan veya ortadan kaldıran vejetaryenler ve veganların, vitamin B12 eksikliği geliştirme riski yüksektir (27). İnsan vücudundaki vitamin B12 depolarının günde yaklaşık %0.1-%0.2'si tüketilmektedir. Vitamin B12 anne sütünde ortalama 0.42 mcg/L bulunmaktadır. Anne sütü haptokorrin sayesinde yüksek vitamin B12 bağlama kapasitesine sahiptir (2,25,28). Gıdaların çoğunda vitamin B12 peptid bağları aracılığıyla proteinlere bağlı olup, nötral ve asidik ortamda ısıya dayanıklıdır ve besinin ısıtılması sonucu fazla kaybolmaz. İlaç olarak kullanılan vitamin B12 "Streptomyces griseus" türü mantar kültürlerinden izolasyon yoluyla elde edilir (29,30,31,32).

2.2. Vitamin B12 Gerekсинimi

Vitamin B12'nin büyük kısmı karaciğerde depo edilmekte olup miktarı yaklaşık 2 mg kadardır (33). Karaciğerde depolanan vitamin B12'nin yarı ömrü yaklaşık 400 gün olarak hesaplanmıştır. Radyoaktif kobalamin kullanıldığında, günlük dönüşümün vücut depolarının yaklaşık % 0.02'si olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle kobalamin eksikliğinin ortaya çıkması için en az 3-4 yıllık bir süre gerekir (34). Gastrektomi ve ileal rezeksiyondan kaynaklanan hasar normal emilimi ortadan kaldıracığından, gastrointestinal sistemdeki farklılıklar nedeniyle hastalardaki gereksinimler değişebilir. Kobalamin enterohepatik dolaşımı ile bağırsak lümenine yaklaşık 5-10 mcg/gün verilmektedir. Safradaki kobalamin R proteinine bağlı olup malabsorpsiyon mevcut olduğunda günlük kayıplar 5 mcg/gün'ü aşabilir ve vitamin B12 eksikliği daha hızlı oluşur (35,36).

Tablo 1: Yaş Gruplarına Göre Vitamin B12 İçin Alınması Gereken Günlük Miktarları

POPÜLASYON	ÖNERİLEN VİTAMİN B12 ALIMI (MCG/GÜN)	
	Almanya,	Amerika Birleşik Devletleri(b)
	İsviçre,	
	Avusturya(a)	
SÜT ÇOCUĞU	0.4–0.8	0.4–0.5
0-<12 AY		
ÇOCUKLAR	1.0–2.0	0.9–1.8
1-<13 YAŞ		
ERGENLER VE YETİŞKİNLER	3.0	2.4
13 YAŞ VE ÜZERİ		
HAMİLE KADIN	3.5	2.6

a. Alman Beslenme Derneği'nden Veriler (2013) (37).

b. Tıp Enstitüsünden Elde Edilen Veriler (1998) (38).

2.3. Vitamin B12'nin Emilimi

Diyet kobalaminlerinin hücre içi kullanıma iletilmeden önce bir dizi karmaşık olay gerçekleşir.

Tablo II:Vitamin B12’nin Emilim Fazları (39)

2.3.1. İntragastrik Faz a.Gıda Proteinlerinden Vitamin B12 Salınımı b.Vitamin B12’nin R-Proteini ile Bağlanması
2.3.2. Duodenal ve Jejunal Faz a.Pankreatik Proteazlar Tarafından R-Proteinin Parçalanması b.Vitamin B12’nin IF Tarafından Bağlanması
2.3.3. İleal Faz a.Vitamin B12-IF’nin Reseptöre Bağlanması b.Vitamin B12’nin Enterosit Boyunca Taşınması c.Portal Kanda Vitamin B12’nin TC-2 ile Bağlanması
2.3.4. Enterohepatik Dolaşım Fazı a.Protein Tarafından Bağlanan Vitamin B12 ve Vitamin B12 Analoglarının Safra Yolu ile Atılımı b.Pankreatik Proteazlar Tarafından R Proteinin Degredasyonu ve Vitamin B12-IF Oluşumu c.Vitamin B12’nin İleal Yeniden Emilimi ve Vitamin B12 Analoglarının Fekal Atılımı

2.3.1. İntragastrik Faz

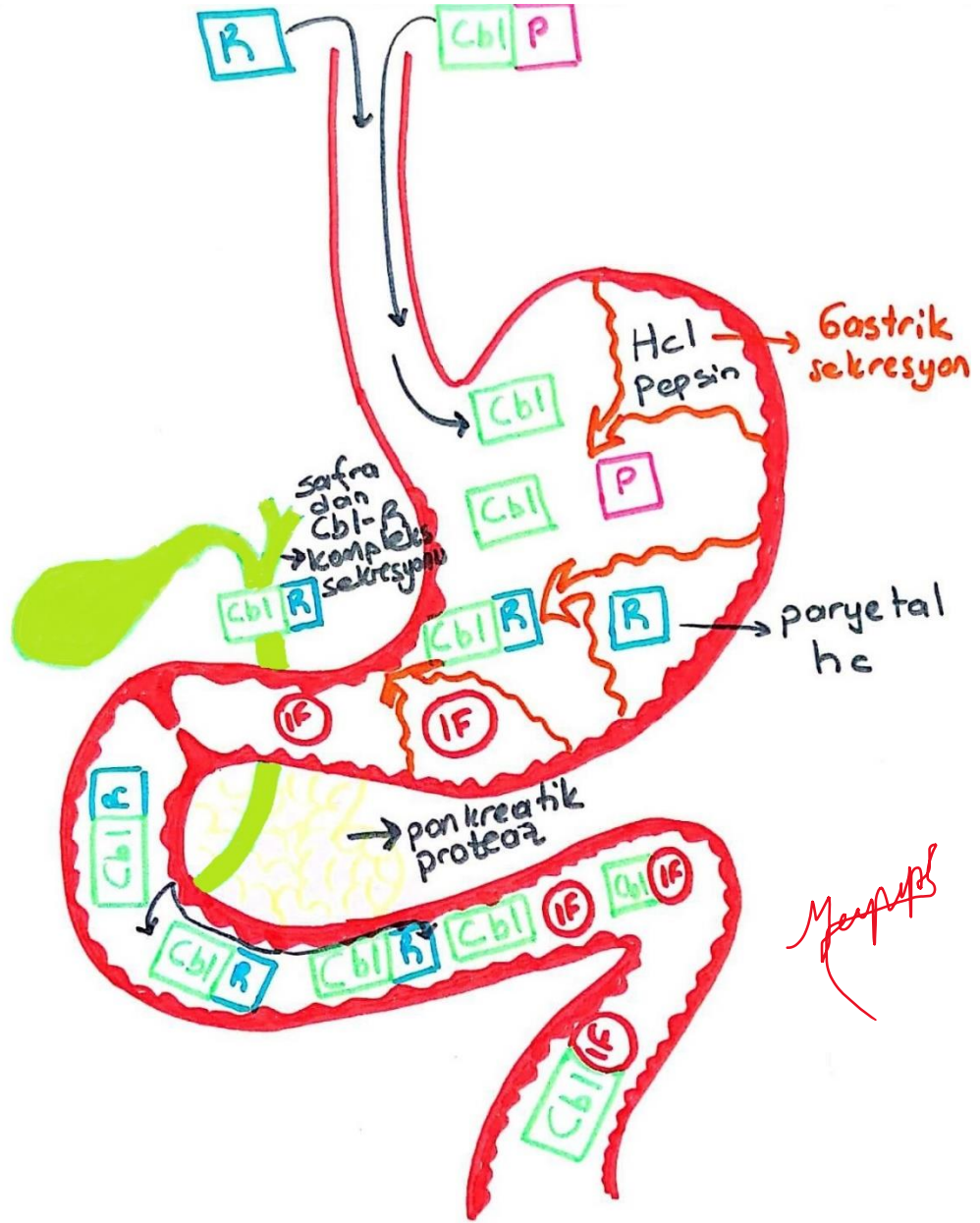
Vitamin B12-gıda proteini ayrılması, midede pepsinojen olarak salgılanan ve hidroklorik asit tarafından aktif hala getirilen pepsin enzimi aracılığı ile olur. Daha sonra vitamin B12, tükürük ile salgılanan bir glikoprotein olan haptokorrine (R-bağlayıcı protein) bağlanır (40). Gıda proteinine bağlı kobalaminin asit peptit sindirimi kobalamin salınımı için önemli bir adımdır. Çünkü hipo veya aklorhidrisi olan hastalar CnCb1 emilimini başaramazlar (41). Mide ameliyatı sonrası Cbl eksikliği görülen hastaların çoğunda IF eksikliği de mevcuttur (42).

2.3.2. Duodenal ve Jejunal faz

R proteini, Cbl emilimine aracılık etmez. Bu nedenle Cbl-R kompleksinin emilebilmesi için IF'ye sunulması gerekmektedir. Cbl-R-bağlayıcı protein kompleksi duodenuma ulaştığında, duodenumun alkali ortamında tripsin kimotripsin gibi pankreatik enzimler aracılığıyla serbest R proteini ve R-bağlayıcı protein sindirilir ve serbest kalan Cbl (aktif Cbl) mide paryetal hücrelerinden salgılanan glikoprotein olan IF'ye bağlanmaktadır (40).

2.3.3. İleal Faz

Cbl-IF kompleksi (Cbl-IF) terminal ileumun mikrovillus membranında bulunmakta olan ve epitelyal 'Apoprotein A1, High Density Lipoprotein' özel reseptör kübama (kubilin ve amnionless) ile primer olarak enterositte endositozla luminal membrandan hücreye alınmaktadır. Divalent katyonlar (Ca vb) ve alkali ortam (pH: 6,4-8,4) Cbl-IF kompleksinin reseptörlere bağlanması için gerekmektedir. Kobalamin portal dolaşıma bazal membranı kullanarak geçmekte ve TCII proteinine bağlanmaktadır (Şekil-I) (40,43,44,45).



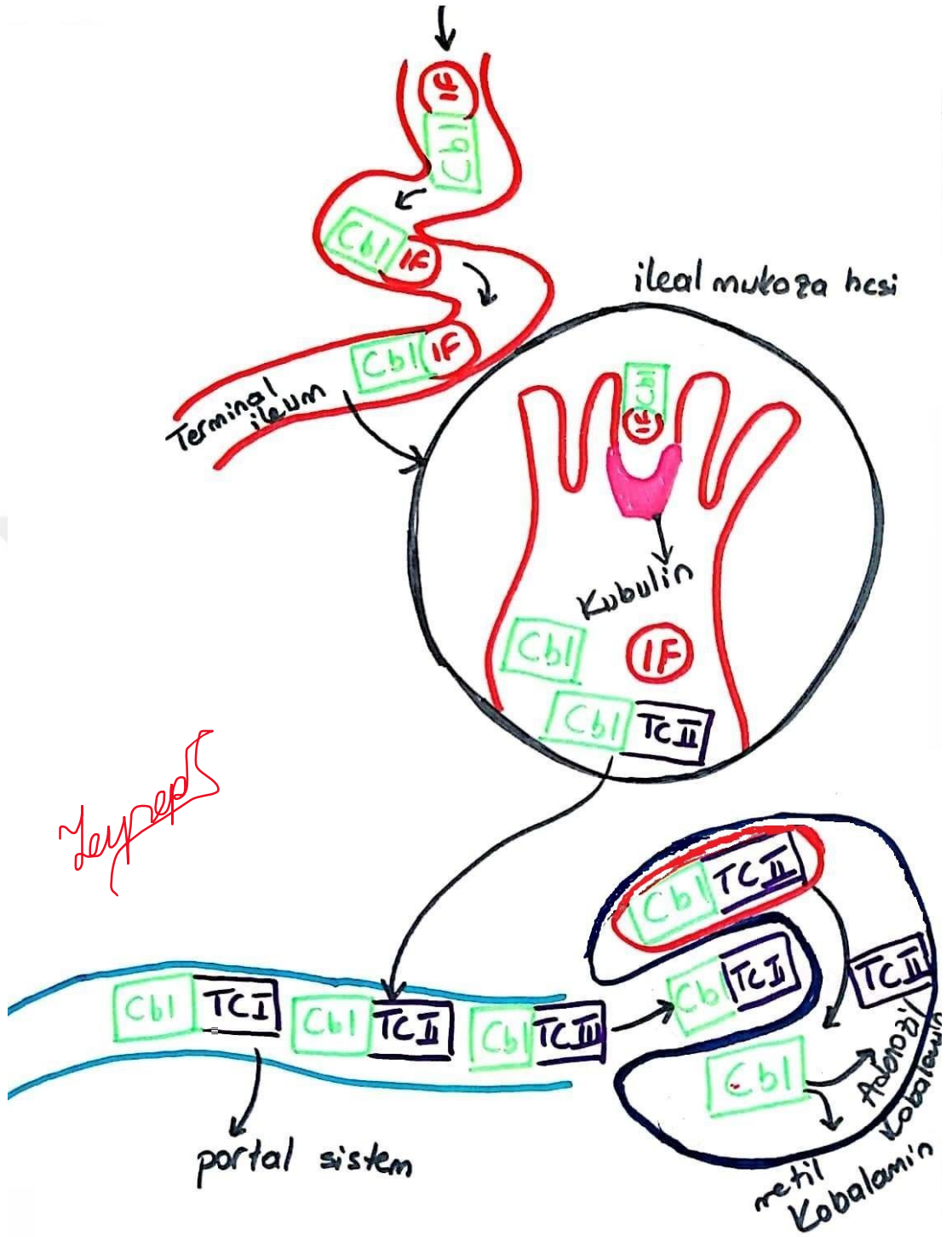
Şekil-I:Cbl'nin İnsan Vücuduna Alımından IF'e Bağlanmasına Kadar ki Geçen Süreci (40,43,44,45)

2.3.4. Enterohepatik Dolaşım Fazı

Cbl-TC II kompleksi reseptör bağımlı endositozla hücre içine alınıp lizozomda TC II yıkılarak Cbl-TC II kompleksi ayrılmaktadır. Cbl OH-Cbl formunda serbest kalmakta ve enzimatik yol ile aktif formları olan MeCbl ve AdoCbl'ye dönüştürülmektedir (46,47). Hücrelerden en az iki Cbl çıkış mekanizması mevcuttur; biri lizozomlarda IF-TC transferini kullanır ve diğeri MRP-1'i kullanarak veziküler membranlar boyunca Cbl'nin ATP'ye bağımlı transferine aracılık eder. Vitamin B12

hücre içine girince mitokondrilerde metilmalonik asit metabolizması için gerekli olan AdoCbl'e metabolize olur. Diğer taraftan vitamin B12 hücre içerisinde sitoplazmaya geçer ve metionin sentetaz enzimi için bir kofaktör olan MeCbl'e dönüşür. Metionin sentetaz, MTHF ve homosisteinden metionin ve THF sentezini sağlar (Şekil-II) (19,40,43,44,45,48,49) (43). Bu karmaşık fizyolojik etkiler, oral olarak uygulanan Cbl'nin Cmax'ında (7 saat) önemli bir gecikmeye ve ~ 25 saatlik uzatılmış bir terminal yarılanma ömrüne neden olur (50).

Vücuttaki vitamin B12'nin çoğu (%90) karaciğer hücrelerinde depolanmaktadır. Diyetle alım durumuna göre, depolanan miktar 1-10 mg arasında olup depodan salınımı ise yaklaşık 0,5-8 µg/gün arasında değişmektedir. Safra içerisine sekrete edilen vitamin B12'nin (yaklaşık 3 µg/gün) büyük bir kısmı ileal enterosit boyunca kolayca yeniden emilir (51). Vitamin B12'nin enterohepatik dolaşımı ise IF'ye bağımlıdır. Safradaki vitamin B12'nin gaita ile atılımı 0,5 ile 5 µg/gün arasında değişir. IF yetersiz olduğunda ise geri emilmeden vitamin B12'nin tümü feçesle atılmaktadır. Plazma vitamin B12 seviyesi normalden fazlaysa idrar yoluyla atılmaktadır. Vitamin B12'nin diğer atılım yolları deri ve diğer vücut salgılarıyla da olur. Besinle alınan miktar az ise, atılan miktar da önemli oranda azalmaktadır (45,52). Vitamin B12 absorpsiyonunun küçük bir kısmı (oral dozun %1-2'si) pasif difüzyonla gerçekleşir. Bu yol, özellikle düşük veya sıfır IF'ye sahip popülasyonlarda (örneğin histerektomize hastalar) önem arz etmektedir. Vitamin B12 intranazal uygulandığında pasif emilimi mukoza zarlarında da meydana gelir (53) .



Şekil-II:Kobalaminin IF'ye Bağlanıp Portal Sistem Yolu ile Hücre İçine Alınıncaya Kadar ki Geçen Süreci (40,43,44,45)

2.4. Vitamin B12 Bağlayıcı Proteinler

Tablo III:Vitamin B12 Bağlayıcı Proteinler

protein	Yapısı	Sentez Yeri	Fonksiyonu
IF	MW 44.000 Glycoprotein A miligram protein başına %15 karbonhidrata sahip (56)	Midenin kardiyak ve fundusundaki parietal hücrelerden salgılanır (56).	Midede yiyecek bulunduğunda vagal ve hormonal stimölasyon sayesinde IF salgılanması uyarılır (57,58). Vitamin B12'nin ileal emiline aracılık eder (56).
TC2	MW 38.000 Liver protein (59)	Fibroblastlar, makrofajlar, enterositler, kalp, endotel, mide mukozası, bb hücreleri, hepatositler ve dalak tarafından sentezlenir (60). TCII plazmada, serebrospinal ve seminal sıvılarda bulunmaktadır (61).	İnce barsak hücrelerinden veya depolardan vitamin B12'yi alıp, hücre zarlarındaki spesifik reseptörlere yönlendirerek hücrelere taşınmasını kolaylaştırır (61) .
Haptokorrinler (TC0-1-3)	R-bağlayıcı protein veya kobalofilin MW 60.000 Glycoproteins (62)	Vücut sıvılarından plazma, safra, tükürük, gözyaşı, anne sütü, amnion sıvısı, plasental bez, seminal sıvı gibi birçok sekresyonda, granüositler, trombositler, tükürük bezleri ve hepatoma hücrelerinde bulunur (32,63).	Cbl'nin R proteinleri tarafından bağlanması, Cbl'i bakteriyel kullanımdan koruduğunu göstermektedir. Haptokorrinler dokulardan salınan vitamin B12'nin yeniden kullanımı için bir mekanizma sağlar ve istenmeyen vitamin B12 analoglarını safraya atılmak üzere karaciğere iletirler (64). Safra, vücut sıvılarındaki en zengin Cbl kaynağıdır. Neredeyse tümü, R proteinine bağlı karaciğer tarafından atılan Cbl'i temsil eden holo protein formundadır (65).

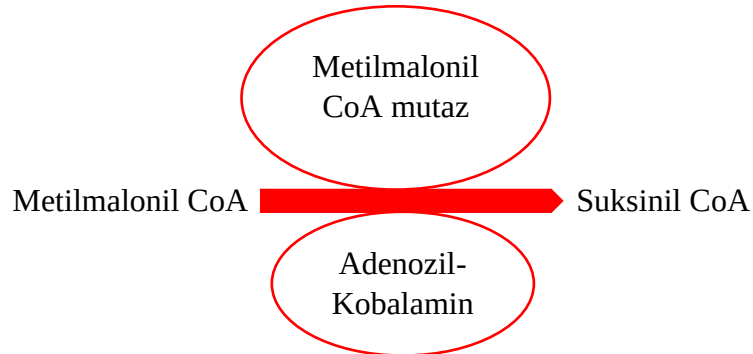
2.5. Vitamin B12 Metabolik Fonksiyonları

Vitamin B12 vücutta iki önemli tepkimede koenzim olarak görev yapmaktadır (64,65). Homosisteinin metiyonine dönüştürülmesi tepkimesinde metionin sentetaz enzimi görev almakta olup MeCbl koenzim olarak kullanılmaktadır. Folik asit de bu tepkimede kullanılır. MeCbl eksikliğinde folik asit, Metil-THF formunda kalır (şekil III) (64,66).



Şekil-III: Homosisteinin Metionine Dönüştürülmesi (15,66)

Metilmalonil CoA'nın Süksinil-CoA'ya dönüştürülmesinde Metilmalonil-CoA mutaz enzimi görev almakta olup 5'-deoksiadenozil-Cbl koenzim olarak çalışmaktadır (şekil IV) (1,65).



Şekil-IV: Metilmalonil Koenzim A (CoA)'nın Süksinil-CoA'ya Dönüştürülmesi (1,65)

İnsan vücudunda esas olarak birinci tepkimeyle metionin sentezlenmektedir. DNA sentezi için gerekli olan THF üretimi de bu reaksiyonla gerçekleşmektedir. Metionin sentetaz aktivitesi azaldığında THF sentezi inhibe olmakta ve folat kullanıma elverişli olmayan bir şekilde tutulmaktadır. Folik asit yeterli düzeyde olmasına rağmen vitamin B12 eksikliğinde kullanılamamakta ve DNA sentezi gerçekleşmemektedir. Megaloblastik anemi gelişmesindeki ana sebebin hem folat hem de kobalamin

kofaktörlerini gerektiren bu tepkimenin herhangi bir basamakta kesilmesi olduğu düşünülmektedir (1,43). Bu iki reaksiyon kobalamin eksikliğinde gerçekleşemez. Toksik maddeler olan homosistein ve metilmalonil-CoA düzeyleri idrar ve plazmada artar. Plazma ve idrarda metilmalonil-CoA'nın artışı vitamin B12 eksikliğine özgü iken, plazmada homosistein artışı vitamin B12 eksikliği, folik asit eksikliği veya her ikisinin de eksikliği durumunda görülebilmektedir (1,67).

Sinir liflerinde myelin yapılması ve korunması için vitamin B12 gereklidir. Eksikliğinde propionil-CoA, suksinil-CoA'ya dönüştürülemez ve sitrik asit döngüsüne giremez. Yağ asidi sentezinde asetil koenzim A yerine propionil-CoA kullanılır ve tek zincirli yağ asitleri sinir sisteminde birikerek miyelin dejenerasyonuna neden olurlar (8).

2.6. Vitamin B12'nin Fizyolojik Rolü

Hücre içi kobalaminin %95'ten fazlası Metilmalonil-CoA mutaz ve metionin sentetaz adlı iki hücresel enzime bağlıdır. Metilmalonil-CoA mutaz enzimi için bir kofaktör olan deoksiadenozil-Cbl mitokondride sentezlenir. Propiyonat metabolizmasının ürünü olan metilmalonil-CoA, metilmalonil-CoA mutaz enzimi ile daha kolay metabolize olan süksinil-CoA'ya dönüştürülür. MeCbl'nin yenilenmesi için 5-metil-THF metil grubu kullanılır ve böylece tek karbon metabolizmasını koruyan THF'nin oluşumu gerçekleşir. Proteinler, nükleik asitler, nörotransmitterler, miyelin ve fosfolipidleri içeren nöronal metilasyon reaksiyonları için metionin bir metil grubu donörü olan SAM adenosillenir. Miyelin bazık proteinin metilasyonunun azalmasında ve beyaz cevher vakuolizasyonunda azalan SAM sorumludur. THF biyolojik olarak aktif folat formudur. Homosisteinin metionine Cbl'ye bağlı remetilasyonunda baskın folat formu olan MetilTHF kullanılır. MetilTHF metionin oluşumu sürecinde, metil grubunu bağışlar. Folat pürin ve pirimidin sentezi için bir öncü olan THF'ye dönüştürülür. Vitamin B12 eksikliği, folatın 5-metil-THF formunda kalmasına neden olur (9) Metionin pürin sentezinde yer alan formil-THF oluşumunu kolaylaştırır. DNA sentezinin bozulması, oligodendrositin büyümesine ve miyelin üretiminin durmasına neden olur (68). DNA'nın yapı taşlarını yapmak için gereken çeşitli reaksiyonlarda tek karbon metabolizması kullanılır. Pürin sentezi için iki metil grubunu 10-formil-THF bağışlar ve deoksiüridin monofosfatı, deoksitimidin monofosfata dönüştürmek için bir metil grubunu 5,10-metilen-THF bağışlar (9). DNA

ve RNA sentezinde vitamin B12 ve folat kritik bir rol oynar. Vitamin B12 yokken RNA sentezi devam eder, bunun sonucunda hücreler ve özellikle hücre çekirdekleri büyür fakat DNA replike olmadığı için hücre çekirdeği bölünemez (8). Arızalı DNA onarımının tekrarlanan döngüleri, DNA iplikçiğinin kırılmasına ve parçalanmasına neden olur. Kemik iliğinde megaloblastik değişikliklerin temelini nükleer sitoplazmik dissenkron olarak adlandırılan normal sitoplazmik olgunlaşma düzenindeki sentez fazı gecikmesi neden olur. Apoptotik hücre ölümü, etkisiz eritropoezin temelini oluşturur (9,10).

2.7. Vitamin B12 Eksikliği Nedenleri (1,43,60)

2.7.1. Yetersiz Vitamin B12 Alınması

- a. Diyetteki eksiklik ($< 2\text{mc/gün}$): Vitamin B12 içeriği düşük gıda alımı, vejeteryan beslenme, malnutrisyon, özel diyet mamalarıyla beslenme (Fenilketonüri gibi).
- b. Annedeki eksiklik: Plasenta yoluyla geçiş eksikliği ve anne sütündeki eksiklik

2.7.2 Vitamin B12 Emilim Defekti

2.7.2.1 İntrensek faktör eksikliği

- ◆ Doğumsal IF eksikliği (gastrik mukoza normal)
- ◆ Otoimmün poliendokrinopati ile birlikte juvenil pernisiyöz anemi (gastrik otoantikorlar)
- ◆ IgA eksikliği ile birlikte juvenil pernisiyöz anemi
- ◆ Gastrik mukozal hastalık:
 - ❖ Kronik gastrit, atrofik gastrit
 - ❖ Gastrektomi (parsiyel/total)
 - ❖ Koroziif hasar

2.7.2.2. İnce barsaklarda emilim yetersizliği

- ◆ Spesifik vitamin B12 malabsorbsiyonu:
 - ❖ Anormal IF
 - ❖ Cbl'nin enterosite transport defekti (Imerslund-Grasbeck Sendromu)
 - ❖ Şelatör ajanlarla emiliminin engellenmesi (fitatlar, EDTA, kalsiyum ve parazitler tarafından vitamin B12'nin bağlanması)
- ◆ Vitamin B12 malabsorbsiyonunu da içine alan yaygın gastrointestinal malabsorbsiyon
 - ❖ Barsak rezeksiyonu (konjenital darlık, volvulus, travma)
 - ❖ Rejyonel ileit
 - ❖ Terminal ileum tüberkülozu
 - ❖ Terminal ileum lenfosarkomu
 - ❖ Pankreas yetersizliği
 - ❖ Zollinger-Ellison Sendromu
 - ❖ Çölyak hastalığı (Gluten Enteropatisi)
 - ❖ Tropikal Sprue
 - ❖ Diğer daha az spesifik malabsorbsiyon sendromları
 - ❖ HIV enfeksiyonu
 - ❖ Gastrik asiditeyi azaltan ilaçlarla uzun süreli tedavi: H2 reseptör antagonistleri, proton pompa inhibitörleri
 - ❖ Parazitler (Giardia Lamblia, Diphyllbothrium Latum)
 - ❖ Neonatal Nekrotizan Enterokolit
- ◆ Vitamin B12 ile yarışma

- ❖ İnce barsaklarda aşırı bakteri çoğalması (ince barsak divertikülü, kör barsak sendromu, skleroderma, yapışıklıklar, aklorhidri, gastrik trikobezoar)
- ❖ *Diphyllobothrium latum* (serbest Cbl'i veya IF-Cbl kompleksini içine alır), *Giardia intestinalis*, *Plasmodium falciparum*, *Strongyloides stercoralis*

2.7.2.3. Vitamin B12 Transport Defekti

- ◆ Konjenital TCII eksikliği
- ◆ Geçici TCII eksikliği
- ◆ Parsiyel TCI eksikliği

2.7.2.4. Vitamin B12 Metabolizma Bozuklukları

- ◆ Konjenital Nedenler
 - ❖ AdoCbl eksikliği: CblA ve CblB hastalığı
 - ❖ Metilmalonil-CoA mutaz eksikliği
 - ❖ Kombine AdoCbl ve MeCbl eksikliği: CblC, CblD ve CblF hastalığı
 - ❖ MeCbl eksikliği: CblE ve CblG hastalığı
- ◆ Kazanılmış Nedenler
 - ❖ Karaciğer hastalıkları
 - ❖ Protein-enerji malnutrisyonu (kwashiorkor, marasmus)
 - ❖ İlaç alımını takiben, vitamin B12 emilim ve kullanım bozukluğu (paminosalisilik asit, kolşisin, simetidin, neomisin, etanol, oral kontraseptif ajanlar ve metformin)

2.8. Vitamin B12 Eksikliği Bulguları

Vitamin B12 eksikliğinden özellikle kemik iliği, sinir sistemi ve gastrointestinal sistemin (GİS) iç yüzeyi gibi hızlı çoğalan dokular etkilenmektedir. Bu durum megaloblastik anemi, mental ve motor gelişme geriliği ve gastrointestinal sistem rahatsızlıkları olmak üzere üç klinik tabloya neden olmaktadır (2,11,12).

2.8.1. Hematolojik Sistem Bulguları

Vitamin B12 eksikliğinde RNA sentezinin devam etmesi nedeniyle hücre ve hücre çekirdeklerinin büyümesi devam eder. Pürin ve timidin sentezinin bozulmasına bağlı DNA yapımının durması nedeniyle meydana gelen megaloblastik anemi en önemli hematolojik bulgudur (1,17,69). Anemiye sekonder halsizlik, solukluk, çabuk yorulma, sistolik üfürüm, kardiyomegali, hepatomegali, splenomegali ve kalp yetmezliği bulguları gelişebilmektedir. Artmış hemolitik anemiye bağlı oluşan ekstrapredüller eritropoezis hepatosplenomegaliye neden olur. Megaloblastik anemide eritroid hücreler maturasyon sırasında apoptozise uğraması nedeniyle etkili olmayan eritropoezis vardır (1,17). Yıkılan eritrosit öncüllerinden kaynaklanan serum laktat dehidrogenaz (LDH), bilirubin ve demir düzeyinin yükselmesi, retikülosit sayısında ve haptoglobulinde azalma ile sonuçlanmaktadır. Etkin olmayan eritropoezis, kemik iliğinde genç eritroid hücrelerin göreceli artışıyla sonuçlanmaktadır. Kemik iliğindeki DNA sentezinin bozulması sonucu eritroid öncül hücreler olgunlaşıp periferik dokulardan çıkmadan yıkılmakta, sonuçta anemi meydana gelmektedir (70). Megaloblastik anemide eritroid öncüllerinin RNA içerikleri artmış olup DNA içeriği azalmıştır. Bu nedenle aynı maturasyon seviyesindeki normal hücrelerden daha büyüktürler. Nükleus sitoplazmadan daha az olgundur. Çekirdek ve sitoplazma olgunlaşması arasında uyumsuzluk vardır. Nükleer kromatinler, boyalı yaymalarda normal haline göre daha gevşek gözükmekte ve megaloblastların karakteristik görüntüsünü oluşturmaktadır (1,17). Eritrositler sıklıkla oval ve büyüktür (70). Bozuk şekilli ve makrositik eritrositler kanda normal eritrositlerden daha kısa süre yaşamaktadır (1). Periferik kan yaymasında tam kan sayımı ile benzer şekilde; makrositer, oval eritrositler, anizositoz, poikilositoz, şistositler ve genç miyeloid öncüller, nötrofillerde hipersegmentasyon (100 granülositte, 1 tane 6 loblu veya ≥ 5 tane 5 loblu nötrofil görülmesi) mevcuttur (43). Kemik iliği incelendiğinde; eritroid seride hiperplazi ve megaloblastik

değişiklikler, anormal vakuollü dev myelosit, metamyelosit ve band nötrofiller, megakaryosit çekirdeklerinde hipersegmentasyon görülmektedir (71).

Ancak, tam kan sayımı tek başına tanısal bir tetkik değildir. Eş zamanlı demir eksikliği anemisi, talasemi taşıyıcılığı veya inflamatuvar hastalıkların bulunması halinde normositer ve hatta mikrositer anemi görülebilir (43). Hematolojik diğer bulgular lökopeni (özellikle nötropeni) ve trombositopenidir. Birçok hastada klinik ve hematolojik bulgular ortaya çıkmadan önce serum vitamin B12 seviyesi normalin altına düşmektedir. Nörolojik ve mental etkilenme, hematolojik bulgulardan önce görülebilmektedir (1). Vitamin B12 eksikliği olan bir hastada başvuru anında nöropsikiyatrik semptomların varlığı ve şiddeti megaloblastik aneminin derecesi ile ters orantılıdır (13,14). Ağır anemiye nadiren herhangi bir nörolojik semptom veya bulgu eşlik eder (15). Benzer şekilde, nöropsikiyatrik anormallikleri olan hastalarda HCT ve MCV genellikle normaldir (13,15). Bu ilişkinin altında yatan neden belirsizliğini korumaktadır. Bununla birlikte, vitamin B12 eksikliği ile ilişkili nörolojik disfonksiyondan sorumlu mekanizmanın, hematolojik sekellerden sorumlu olanlardan tamamen farklı olduğu varsayılmaktadır. Nörolojik tutulum olan hastalar arasında, anemi ve makrositoz, saptanan en yaygın hematolojik bozukluklardır ve mevcut olduklarında, anemi ve makrositoz tipik olarak küçük ve belirsizdir (14,64). Pansitopeni, anemi, hemoliz, lökopeni ve trombositopeninin nadir olduğu belgelenmiştir (13,15,51). Aneminin varlığı da prognostik önem taşır. Başlangıçta anemi olması, tedaviye daha iyi nörolojik yanıt alınmasını ve uzun vadeli iyileşmeyi desteklediği görülmektedir (15). Hematolojik bulgular olmaksızın da belirgin vitamin B12 eksikliği olabileceği göz önünde tutulmalıdır (60). Örneğin TCI, haptokorrinler ve R-bağlayıcı protein eksikliğinde vitamin B12 seviyesi düşüklüğüne anemi eşlik etmemektedir. Buna karşın, TCII eksikliğinde vitamin B12 düzeyi normalken, megaloblastik anemi bulguları ortaya çıkabilmektedir (1,17). Anemi ağır ise yahut bireyin iskemik kalp hastalığı altında olması durumunda doku hipoksisine ve organ iskemisine (örn. göğüs ağrısı, nefes darlığı) ikincil semptomlar görülebilir. Bununla birlikte, anemi tipik olarak vitamin B12 eksikliğinde yavaş yavaş gelişir ve telafi edici mekanizmalar, çarpıntı, sersemlik ve nefes darlığı gibi doku hipoksisine bağlı semptomları azaltabilir. Daha şiddetli anemisi olan bireyler de deride solgunluk olabilir ve hemoliz nedeniyle hafif sarılık ile kombine edildiğinde, bu durum cildin "tuhaf bir limon sarısı" olmasına neden olabilmektedir (72). Vitamin B12 eksikliğinde

artan homosisteinin sülfidril grubunun oksidasyonu ile açığa çıkan serbest radikallere bağlı gelişen oksidatif stresin, direkt olarak endotele zarar verdiği rapor edilmiştir (73).

2.8.2. Gastrointestinal Sistem Bulguları

GİS epiteli sürekli yenilenme potansiyeline sahip olup artmış DNA sentezi nedeniyle vitamin B12 eksikliği olan hastalarda gastrointestinal sistemin tutulma riski artmaktadır (16). Vitamin B12 eksikliğinde glossit görülebilir ve buna bağlı dilde ağrı, şişlik, kızarıklık, tat almama, hunter dili (kırmızı - papillar atrofik dil) görülebilir (74). Malabsorbsiyona neden olan hastalıklar genellikle vitamin B12 eksikliğine de yol açar. Vitamin B12 eksikliğinin nörolojik komplikasyonları GİS’de otonomik disfonksiyona yol açabilir ve sonuçta motilite bozuklukları, anoreksi, kusma, kabızlık, iştahsızlık, diyare, kilo kaybı, büyüme geriliği olabilmektedir (16).

2.8.3. Nörolojik Sistem Bulguları

Vitamin B12, L-metilmalonil-CoA mutaz ve metionin sentetaz için bir koenzim görevi görür. Buna göre, vitamin B12 eksikliğinden kaynaklanan enzimatik kusurlar, ilişkili nörolojik ve psikiyatrik anormalliklerin şiddeti ile orantılı olarak metilmalonik asit ve homosistein birikimine yol açar (64). Yetersiz vitamin B12, ilişkili hematolojik düzensizliklerin çoğunluğunu oluşturan etkisiz DNA sentezi ve bozulmuş eritropoez ile sonuçlanır (13). Ortaya çıkan megaloblastik anemiden sorumlu altta yatan mekanizmalar, vitamin B12 eksikliğinin nörolojik sekellerini üreten süreçlerden tamamen farklı görünmektedir. Artan homosistein ve MMA seviyesi nörotoksisite ve N-metil-D aspartat reseptörlerinin aşırı uyarılması ile bağlantılı demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon, nöronal ölüm ve nöbet gibi bir dizi nörodejeneratif hastalık ile ilişkilidir (60,75). Vitamin B12 eksikliğine bağlı nörotrofik ve nörotoksik sitokin dengesizliği; beyin hücrelerinde laktat birikimine bağlı demiyelinizasyona ve beyin atrofisine yol açabilir (17,69). Yeterli vitamin B12 deposu ile doğan sağlıklı süt çocuklarında, serum vitamin B12 seviyeleri 6. aya doğru azalmakta ve ek gıda almaya başladıktan sonra, serum vitamin B12 seviyeleri tekrar artmaktadır. Fakat ek gıda alımı gecikirse veya başlanmaz ise 6. aydan sonra vitamin B12 eksikliği oluşma riski artmaktadır. Beyin gelişiminin ve myelinizasyonun en hızlı olduğu dönem, doğum öncesi son 3 ay ve doğum sonrası ilk 3-6 aydır. Eğer annede vitamin B12 yetersiz ise bebekte vitamin B12 eksikliği daha erken gelişmekte,

doğumda korpus kallozumun incelmesi serebral atrofi ve hipoplazi olabilmektedir. Vitamin B12 eksikliği omuriliğin subakut kombine dejenerasyonu ile dorsal kolonun demiyelinizasyonuna yol açarak hem motor hem de duyuşal etkilenmeye sebep olabilir (70).

Vitamin B12 deposu yetersiz olan çocukların %70'inde klinik bulgular 3-6 ay arasında ortaya çıkmakta olup doğumu izleyen ilk bir aydaki gelişimleri normaldir. Vitamin B12 eksikliği olan bebeklerde DNA sentezinin azalmasından kaynaklanan nörolojik hasar miyelinizasyon yaşamın erken döneminde çok aktif olduğu için sıklıkla görülür (43). Sık görülen bulgular; büyüme ve mental motor gelişim geriliği, letarji, konvülziyon ve hipotonidir. Tedavi edilmediğinde koma tablosu gelişebilmektedir (25,76). Bu bebeklerde anemi veya makrositoz olmayabileceği gibi, değişen derecelerde pansitopeni de bulunabilmektedir. Bu dönemdeki eksiklik tedavi edilmezse kalıcı nörolojik hasarlara yol açabilmektedir (1,11). Süt çocuklarında vitamin B12 eksikliği gelişme geriliği, tartı alamama ve ağırlık kaybı, desteksiz oturamama, yürüyememe, ataksi, mikrosefali, mental retardasyon, irritabilite, güçsüzlük ve kronik ishal gibi nonspesifik bulgularla ortaya çıkabilmektedir (1,71,76). Özellikle uzun süreli ve ağır vitamin B12 eksikliği olan bebeklerde, diffüz beyin atrofisi, beyin hipoplazisi, ventriküllerde genişleme, el ve ayak sırtlarında daha belirgin olan anormal deri pigmentasyonu görülebilmektedir (1,77,78). Sonraki çocukluk döneminde hafif-orta düzeyde entelektüel gerilik, kognitif performans düşüklüğü, motivasyon ve enerji eksikliği, baş ağrısı, baş dönmesi, ekstremitelerde karıncalanma, optik sinir atrofisi, bulanık görme, yorgunluk, idrar ve fekal inkontinans, kan damarlarının ve otonom sinir sisteminin sempatik regülasyonunu etkileyen barorefleks disfonksiyonuna bağılı senkop, ortostatik hipotansiyon, postural ortostatik taşikardi, periferik nöropatinin nörolojik sekelleri, tat ve koku kaybı, bozulmuş pozisyon ve vibrasyon olgusu, hafıza azalması, kişilik değışikliği, duyuşal değışkenlik, mani, paranoya, sanrılar, amnezi, psikozun psikiyatrik komplikasyonları ve nadiren deliryum veya koma ortaya çıkabilmektedir (79,80,81). Okul çağındaki çocuklarda düşük akademik performans, dikkat sorunları, görevi ihmal, suç işleme davranışları bildirilmiştir (14).

2.9. Vitamin B12 Eksikliği Tanısı

Vitamin B12 eksikliği tanısında doğru bir anamnez çok önemlidir. Annenin ve çocuğun beslenme şekli, çocuğun ek gıdaya başlama zamanı, eşlik eden hastalıklar, kullanılan ilaçlar, paraziter hastalıklar veya geçirilmiş gastrointestinal sistem cerrahisi sorgulanmalıdır. Ayrıntılı bir fizik muayene ile özellikle nörolojik sistem muayenesi ve bilişsel fonksiyonlar değerlendirilmelidir. Vitamin B12 eksikliği sonucunda folik asidin hücre içine alımı ve kullanımının bozulması nedeniyle serum folik asit seviyeleri normal veya artmış düzeyde saptanır (25,82). Vitamin B12 eksikliğini tanımlamak için altın standart bir test bulunmamakta olup klinik semptomlar vitamin B12 eksikliğini değerlendirmede en önemli faktördür. Vitamin B12 eksikliği klinik semptomları olan hastalara düşük serum vitamin B12 seviyeleri eşlik ediyorsa tedaviye başlamadan önce genellikle daha fazla doğrulama testine ihtiyaç duyulmaz (18,19). Bununla birlikte, serum vitamin B12 düzeyinin normal olması eksiklik olmadığını göstermez (83).

Laboratuvar tetkikinde tam kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği incelemesi, metilmalonik asit ve homosistein düzeyleri bakılır (17). Vitamin B12 eksikliği anemisinde tam kan sayımında; MCV ve MCH yaşa göre artmaktayken hemoglobinin değeri yaşa göre azalmaktadır (Tablo IV). Eksiklik düzeyi hafif olan hastaların periferik yaymasında makrositoz görülebilir fakat spesifik değildir. Ayrıca vitamin B12 eksikliği anemisine; demir eksikliği, kronik hastalık anemisi veya talasemi minör eşlik ediyorsa MCV normal ya da düşük olabilir. Vitamin B12 eksikliği olduğu düşünülüyorsa plazma ve idrar metilmalonik asit ve plazma homosistein düzeylerinin de değerlendirilmesi tanıda yardımcı olabilmektedir (18,83,84). Cbl eksikliği tanımları Tablo V de gösterilmiştir (85).

Tablo IV: Yaşa Göre Normal Hgb ve MCV Değerleri;

Yaş	Hgb (g/dl)	MCV(fl)
Doğum	14,5-22,5	95-121
0-1 ay	10-18	85-123
1-6 ay	9-14	74-108
6 ay-2 yaş	10,5-13,5	70-86
2-6 yaş	11,5-13,5	75-87
6-12 yaş	11-15,5	77-97
12-18 yaş(kız)	12-16	78-102
12-18 yaş(erkek)	13-16	78-98

Tablo V: Cbl Eksikliğinin Tanımları (85,86)

Serum Cbl düzeyi <150 pmol/l (<200 pg/ml) ve kobalamin eksikliğine bağlı klinik özellikler ve/veya hematolojik anormallikler olması
İki farklı zamanda bakılan serum Cbl düzeyi <150 pmol/l (<200 pg/ml) olması
Serum Cbl seviyesi <150 pmol/l (<200 pg/ml) ve toplam serum homosistein seviyesi >13 µmol/l veya metilmalonik asit seviyeleri >0.4 µmol/l olması
Düşük serum holotranskobalamin seviyesinin olması

Tam kan sayımında RDW artar, nötropeni ve trombositopeni görülebilir. Periferik yaymada hipersegmente nötrofiller, howell-jolly cisimcikleri, bazofilik noktalanma, oval makrositler, anizositoz ve poikilositoz görülür. 100 segmentli nötrofil arasında beş segment içeren en az beş tane nötrofil görülmesi veya ≥ 6 segmentli bir veya daha fazla sayıda nötrofil görülmesi nötrofil hipersegmentasyonudur (84,87,88). Kemik iligi hiperselülerdir ve genellikle her üç

seri elemanlarında megaloblastik değişiklikler görülür. Eritroid seride hiperplazi ve geç dönemde nukleuslu megaloblastik eritrositler, dev metamyelositler ve bandlar, artmış hipersegmente ve büyük megakaryositler bulunur (30).

Vitamin B12'nin fonksiyon bozukluğunda hemoglobin değeri ve vitamin B12 düzeyleri, normal sınırlardadır. Tanı için serum MMA ve homosistein düzeylerine bakılır (Tablo VI). Artmış serum MMA seviyesi; makrositoz, anemi veya diğer eksiklik belirtilerinden daha erken meydana gelmektedir. Artmış serum homosistein seviyesiye serebral hastalıklar nöral tüp defekti, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gelişimi gibi hastalıklara etkileri sebebiyle önem taşımaktadır (25,70,89). Serum MMA ve homosistein seviyeleri vitamin B12 tedavisinin ardından kısa süre sonra normal sınırlara gelir. Homosistein metabolizması, vitamini B12 haricinde, folik asit ve vitamin B6'dan da etkilenmektedir. Bu sebeple vitamin B12 eksikliği tanısı için artmış MMA düzeyleri homosisteinden daha spesifiktir (90).

Tablo VI: Klinik vitamin B12 eksikliğinden şüphelenilen fakat vitamin B12 düzeyi normal olan hastalarda serum MMA ve homosistein düzeylerine bakılması

Serum vitamin B12 düzeyi	< 200 pg/ml (< 150 pmol/L)	Standart testtir. Vitamin B12 seviyesi her zaman klinikle paralel olmayabilir.
Serum homosistein düzeyi	Homosistein > 13 μmol/L	Teşhis için vitamin B12 eksikliğinden şüphelenilen fakat vitamin B12 seviyesi normal olan hastalarda, homosistein seviyesinin yüksek olması anlamlı sayılır.
Serum ve/veya idrar metilmalonik asit düzeyi	Serum metilmalonik asit > 0.4 μmol/L	Teşhis için vitamin B12 eksikliğinden şüphelenilen, fakat vitamin B12 seviyesi normal olan hastalarda metilmalonik asit seviyesinin yüksek olması anlamlı sayılır.

Pozitif tedavi test sonucu; Vitamin B12 tedavisini takiben biyokimyasal, hematolojik ve nörolojik bozuklukların düzelmesidir. Tedaviye başladıktan sonra aşağıdakilerden en az iki tanesinin olması tanıyı doğrular (91).

- 1.24 saatte serum demirinde %50 azalma olması.
- 2.Tedaviden 5-10 gün sonra retikülosit sayısında artma olması.
- 3.İki haftada trombositopeninin düzelmesi.
- 4.İki haftada nötroopeninin düzelmesi.
- 5.İki haftada MCV de 5 fl veya daha fazla düşme olması.
- 6.2-4 haftada aneminin düzelmesi.

7.Artrmış n6trofil lob sayısının 4 haftada normal sayıya dūřmesi.

8.Artrmış plazma MMA ve total homosistein seviyelerinde 2 haftada azalma olması.

9.N6rolojik bulguların deęiřen sūrede dūzelmesi.

2.10. Vitamin B12 Eksikliği Tedavisi

2.10.1. Parantral tedavi

Çocuklar için CNCbl bařlangıç dozu iki gūn sūre ile 0,2 µg/kg/gūndūr. Bu tedaviyi takiben 1 hafta sūre ile CNCbl 1000 µg/gūn dozunda enjeksiyon seklinde verilmeli ve bunu izleyen bir aylık sūrede 100 µg/hafta dozunda tedavi verilmelidir. Bu tedavi vūcut kobalamin depolarını doldurmak için gereklidir. Bařka bir tedavi protokolū çocuklarda 1000 µg siyanokobalamini 1 hafta her gūn, sonra 100 µg siyanokobalamani haftada bir 1 ay, sonra ayda bir 100 µg siyanokobalamin řeklinde verilmesi tavsiye edilmektedir. Bařka bir tedavi protokolū ise 100 µg siyanokobalamin 1 hafta gūnlūk sonraki hafta gūnařırı sonraki 15 gūn haftada 2 kez sonra ayda 1 toplamda 3 ay verilmesi řeklindeyir (92,93,94).

Kobalamin eksiklięi kanıtlanmıř ve vitamin B12 emilimi olmayan hastalarda ise, eksiklięin tekrarlanmaması için CNCbl'nın 6mūr boyu aylık 100–1000 µg'lık enjeksiyon seklinde uygulanması gereklidir. Benzer řekilde depoların korunması ve dolması OHCbl'nin her ū ayda bir 1000 µg veya her 6–12 ayda bir 1–2 hafta sūresince 1000 µg/gūn subkutan enjeksiyonu ile de saęlanabilir (30,32,95).

Konjenital kobalamin metabolizması defekti olan ocuklarda OHCbl haftada 2–3 kez 1000 µg enjeksiyon seklinde kullanılmalıdır. Bu gibi vakalarda tedavinin etkinlięi total homosistein, MMA, metioninin ve belki ilave metabolitlerinin serum seviyelerinin 6lūlmesi ile izlenebilir (47).

2.10.2. Oral tedavi

Tablet yutabilen çocuklarda 50 mg tiamin, 250 mg piridoksin ve 1000 mcg CnCb1 içeren bir multivitamin kompleksi 1 ay 1000 µg/gün şeklinde günde bir tablet uygulanır (45,95,96,97,98,99,100).

MeCb1 Vitamin B12' nin aktif formlarından biridir (21). Çocuklarda oral MeCb1 tedavisine de yanıt dramatik ve yeterlidir (22).

Oral CnCb1 ampül aç karnına 1 hafta 1000 µg /gün, 1 hafta gün aşırı 1000 µg /gün, 2 hafta haftada 2 gün 1000 µg /gün, idame olarak 4 ay haftada bir 1000 µg /gün dozlarda oral vitamin B12 verilerek 4 aylık tedavi ile kür sağlanır (94).

Oral tedavi yolu seçilecekse hastanın yeterli dozu aldığından emin olmak için periyodik vitamin B12 düzeylerinin ölçümü yapılır. Ayrıca MMA ve homosistein düzeylerine de bakılabilir. Çocuklarda kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilebilir. Yüksek dozlarda oral vitamin B2 tedavisi pasif difüzyon nedeni ile pernisiyöz anemi, İmerslund Grasbeck sendromu gibi emilim bozukluklarında bile etkindir (23).

2.10.3. İntranazal Vitamin B12 Tedavisi

FDA tarafından onaylanmış olup Avrupa'da haftada 500 µg dozda yıllardır kullanılmaktadır. Nazal hastalıklarda ve diğer intranazal ilaçlarla beraber kullanımı kontrendikedir ve emilimi düzensiz olabilir (102).

Çocuklarda vitamin B12'nin intranazal uygulanması, intramüsküler enjeksiyonlara göre güvenli ve etkili bir alternatif gibi görünmekte olup, daha yüksek uyum ve hastalara daha az yük getirmektedir. Ayrıca, nazal mukosiliyer klirensteki farklılıklar ve püskürtme tekniğindeki farklılıklar denekler arası farklılıklara yol açabilir. İntranazal vitamin B12 ile tedavi edilen çocuklarda hiçbir yan etki bildirilmemiştir (103,104).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma projesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp 08/01/2021 tarihinde onaylanmıştır. Çalışmanın etik kurul kodu “ 2011-KAEK-2 ” olarak belirlenmiştir.

3.1. Araştırmanın Yeri

Araştırma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Nöroloji ve Çocuk Hematoloji polikliniğinde yürütülmüştür.

3.2. Araştırma Tipi

Bu çalışma kesitsel tipte retrospektif bir araştırmadır.

3.3. Örneklem Büyüklüğü ve Örnek Seçim Tekniği

Ocak 2016–Mayıs 2020 tarihleri arasında 0-18 yaş arası vitamin B12 < 200 pg/ml olan olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

3.4. Araştırmanın Dışlama Kriterleri:

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Nöroloji ve Çocuk Hematoloji polikliniğine başvuran > 18 yaş üstü ve vitamin B12 > 200 pg/ml olan olgular araştırma dışı bırakılmıştır.

3.5. Veri Toplama Süreci ve Araçları

Ocak 2016–Mayıs 2020 tarihleri arasındaki başvurular geriye yönelik olarak enlil ve nükleus programı üzerinden yapıldı. Vitamin B12 eksikliği tanısı alan hastaların laboratuvar testleri, yakınmayla ilgili olan sistem tutulum bulguları, aldıkları tedavi yöntemleri, tedavi yöntemlerine göre alınan klinik yanıt değerlendirildi. Laboratuvar testlerinde vitamin B12 değeri < 200 pg/ml olan hastalar çalışma grubuna dahil edildi.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Kategorik değişkenler yüzde frekans olarak sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve fisher testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılmadığı görülmüştür. Bu nedenle sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında nonparametrik testler (Wilcoxon sıralı işaretler testi, Kruskal Wallis testi ve korelasyon analizi) kullanılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Olguların Tanımlayıcı Özellikleri

Bu çalışmada Ocak 2016 –Mayıs 2020 tarihleri arasında Çocuk Nöroloji ve Çocuk Hematoloji Polikliniğine başvuran 0-18 yaş arası tüm olgular tarandı. Vitamin B12 < 200 pg/ml olan 0-18 yaş arası n=102'si (%49) kız hasta, n=106'sı (%51) erkek hasta olmak üzere toplam 208 hasta tespit edildi. Hastaların yaş aralığı minimum 1 yıl maksimum 17,5 yıl olup yaş ortalaması 6,4 yıl olarak bulundu. Vitamin B12 < 100 pg/ml ağır vitamin B12 eksikliği; Vitamin B12 > 100 pg/ml hafif vitamin B12 eksikliği kabul edildi. BK < 4.000 altı lökopeni kabul edildi. MCV > 100 makrositoz kabul edildi.

4.2. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Vitamin B12 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Araştırmamızda vitamin B12 eksikliği olan toplam 208 hastanın tedavi öncesi vitamin B12 düzeyleri 50-199 pg/ml arasında saptanmış olup; tedavi edildikten sonra toplam 180 hastada bakılan vitamin B12 düzeylerinin 138-2000 pg/ml arasında değiştiği görüldü. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi (p:<0,001).

Tablo VII: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Vitamin B12 Düzeylerinin Karşılaştırılması

VİTAMİN B12 DÜZEYİ	n	Ort	SS	Min	Max	P
TEDAVİ ÖNCESİ VİTAMİN B12 DÜZEYİ	208	157,2	33,4	50	199	<0,001
TEDAVİ SONRASI VİTAMİN B12 DÜZEYİ	180	521,6	338,6	138	2000	

4.3. Tedavi Şekillerine Göre Tedavi Sonrası Bakılan Vitamin B12 Düzeyleri Arasındaki Farkın Tespit Edilmesi

Araştırmamızda vitamin B12 tedavisi alan 208 olgudan 180'inin tedavi sonrası vitamin B12 düzeyine bakılmıştır. Olgularda tercih edilen tedavi yöntemlerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası vitamin B12 düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık olduğu görüldü. Tercih edilen tedavi yöntemlerinden oral tablet (CnCbl) ve oral sprey (MeCbl) tedavi sonrası bakılan vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. İntramusküler (CnCbl) tedavi sonrası bakılan vitamin B12 düzeyi ile diğer tedavi yöntemleri sonrası bakılan vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında intramusküler tedavi sonrası bakılan vitamin B12 düzeyinin anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü. Tedavi şekli ile tedavi sonrası bakılan vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,001$).

Tablo VIII: Tedavi Şekillerine Göre Tedavi Sonrası Bakılan Vitamin B12 Düzeyleri Arasındaki Farkın Tespit Edilmesi

TEDAVİ ŞEKLİ	n	Ort	SS	Min	Max	p
İNTRAMÜSKÜLER (CnCbl)	47	849,8	441,8	300	2000	<0,001
ORAL SPREY(MeCbl)	103	400,9	188,8	138	1454	
ORAL TABLET(CnCbl)	30	422,0	189,1	930	930	

4.4. Vitamin B12 Düzeyi ve Lökopeni Arasındaki İlişki

Çalışmamızda ağır vitamin B12 eksikliği (vitamin B12 < 100pg/ml) olan hiçbir hastada lökopeni saptanmadı. Hafif vitamin B12 eksikliği (vitamin B12 > 100pg/ml) olan n=7 (%36,5) hastada lökopeni (BK < 4000) mevcut olup n=185 (%96,4) hastada lökopeni olmadığı (BK 4.000 ve üzeri) görüldü. Vitamin B12 düzeyi ile lökopeni arasındaki anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:1,0).

Tablo IX:Vitamin B12 Düzeyi ve Lökopeni Arasındaki İlişki

	LÖKOPENİ		TOPLAM	P
	BK < 4000	BK > 4000		
	n(%)	n(%)	n(%)	
VİTAMİN B12<100	0(0)	15(100)	15(72,5)	1
VİTAMİN B12>100	7(36,5)	185(96,4)	192(92,8)	

4.5. Vitamin B12 Düzeyi ve MCV Düzeyi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Araştırmamızda vitamin B12 < 100 pg/ml olan 15 olguda makrositozu olan n=11 (%78,6) hasta varken, vitamin B12 > 100 pg/ml olan 192 olguda makrositozu olan n=3 (%21,4) hasta tespit edildi. Ağır vitamin B12 eksikliğinde makrositozun anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüş olup ağır vitamin B12 eksikliği ile hafif vitamin B12 eksikliğinde bakılan MCV düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı (p:<0,001).

Tablo X:Vitamin B12 Düzeyi ve MCV Düzeyi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

	MAKROSİTOZ		TOPLAM	p
	MCV>100	MCV<100		
	n(%)	n(%)	n(%)	
VİTAMİN B12<100	11(78,6)	4(2,1)	15(7,2)	<0,001
VİTAMİN B12>100	3(21,4)	189(97,9)	192(92,8)	
	14(100)	193(100)	207(100)	

4.6. Vitamin B12 Düzeyi ile Yaş Grubu Arasındaki İlişi

İki yaş altı vitamin B12 eksikliği olan hasta sayısı 33 olup n=6 (%18,2) hastada vitamin B12 < 100 pg/ml iken; 2 yaş üstü hasta sayısı 175 olup n=9 (%5,1) hastada vitamin B12 < 100 pg/ml idi. Yaş arttıkça vitamin B12 eksikliği daha çok görülmekteyken, ağır vitamin B12 eksikliği ile hafif vitamin B12 eksikliği olan hastalar yaş grubuna göre kıyaslandığında, süt çocuklarında ağır vitamin B12 eksikliğini, süt çocuğu olmayanlara göre daha fazla görüldüğü tespit edildi. Vitamin B12 düzeyi ile yaş grubu arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı (p:0,018).

TabloXI:Vitamin B12 Düzeyi ile Yaş Grubu Arasındaki İlişki

	SÜT ÇOCUĞU			
	<2 YAŞ	>2 YAŞ	TOPLAM	
	n(%)	n(%)	n(%)	p
VİTAMİN B12<100	6(18,2)	9(5,1)	15(7,2)	0,018
VİTAMİN B12>100	27(81,8)	166(94,9)	193(92,8)	
	33(100)	175(100)	208(100)	

4.7. Vitamin B12 Düzeyine Göre Tedavi Sonrası Klinik Yanıtın Değerlendirilmesi

Araştırmamızda vitamin B12 düzeyine göre tedavi sonrası klinik yanıt değerlendirildiğinde n=200 (%96) hastada tam klinik yanıt alındığı, n=8 (%38,5) hastada ise tam klinik yanıt alınmadığı görüldü. Vitamin B12 > 100 pg/ml olan n=193 (%92,8) hastanın n=186'sında (%96,4) tam klinik yanıt alınmış olup vitamin B12 < 100 pg/ml olan n=15 (%7,2) hastanın n=14'ünde (%93,3) tam klinik yanıt alındığı görüldü. Hafif vitamin B12 eksikliğinde ağır vitamin B12 eksikliğine göre tedavi sonrası tam klinik yanıtın daha fazla olduğu görüldü. Fakat istatistiksel olarak vitamin B12 < 100 pg/ml ile vitamin B12 > 100 pg/ml olan hastalarda tedavi sonrası bakılan klinik yanıt arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,56).

Tablo XII: Vitamin B12 Eksikliğinde Tedavi Sonrası Klinik Yanıtın Değerlendirilmesi

	KLİNİK YANIT			
	TAM	TAM DEĞİL	TOPLAM	
	n(%)	n(%)	n(%)	p
VİTAMİN B12<100	14(93,3)	1(6,7)	14(9,1)	0,56
VİTAMİN B12>100	186(96,4)	7(3,6)	140(90,9)	
	200(100)	8(100)	154(100)	

4.8. Tedavi Yöntemine Göre Klinik Yanıtın Değerlendirilmesi

Çalışmamızda vitamin B12 eksikliğinde verilen tedavi yöntemi ile klinik yanıt arasındaki ilişki karşılaştırıldığında intramusküler (CnCbl) tedavi verilen 49 hastanın n=45'inde (%91,8); Oral sprey (MeCbl) tedavisi verilen 125 hastanın n=122'sinde (%97,6); Oral tablet (CnCbl) tedavisi verilen 34 hastanın n=32'sinde (%94,1) tam klinik yanıt alındığı görüldü. Oral sprey tedavisinin diğer tedavi yöntemlerine göre daha çok tercih edildiği görüldü. Fakat tedavi yöntemleri ile klinik yanıt arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,22).

Tablo XIII: Tedavi Yöntemine Göre Klinik Yanıtın Değerlendirilmesi

	TEDAVİ YÖNTEMİ			TOPLAM	p
	İM	ORAL SPREY	ORAL TABLET		
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
TAM	45(91,8)	122(97,6)	32(94,1)	142(92,2)	0,22
TAM DEĞİL	4(8,2)	3(2,4)	2(5,9)	12(7,8)	
	49(100)	125(100)	34(100)	154(100)	

4.9. Vitamin B12 Düzeyi ile Yakınmanın İlgili Olduğu Sistem

Tutulumunun Karşılaştırılması

Araştırmamızda vitamin B12 düzeyi ile yakınmanın ilgili olduğu sistem tutulumu karşılaştırıldığında ağır vitamin B12 eksikliği olan hastalarda santral sinir sistemi tutulma oranının vitamin B12 > 100 pg/ml olan hastalara göre daha fazla olduğu görüldü. Vitamin B12 eksikliği olan toplam 208 hastada yakınmanın ilgili olduğu sistem tutulumuna bakıldığında santral sinir sistemi tutulumu olan n=127 (%61) hasta, gastrointestinal sistem tutulumu olan n=44 (%21,2) hasta, hematolojik sistem tutulumu olan n=28 (%13,5) hasta, diğer sistem tutulumu olan n=10 (%4,8) hasta olduğu görüldü. Vitamin B12 eksikliğinde en çok santral sinir sistemi tutulumu olduğu görüldü. Ağır vitamin B12 eksikliği olan hastalarda yakınmanın ilgili olduğu sistem tutulumuna bakıldığında santral sinir sistemi tutulumu olan hasta sayısı n=13 (%86,7) olup diğer sistem tutulumlarına göre daha fazla olduğu görüldü. Fakat vitamin B12 düzeyi ile yakınmanın ilgili olduğu sistem tutulumuna bakıldığında ağır vitamin B12 eksikliği ve hafif vitamin B12 eksikliği arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p:0,17).

Tablo XIV:Vitamin B12 Düzeyi ile Yakınmanın İlgili Olduğu Sistem Tutulumunun Karşılaştırılması

	TUTULAN SİSTEM				TOPLAM	P
	SSS	GİS	HEMATOLOJİK	DİĞER		
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
VİTAMİN B12<100	13(86,7)	2(13,3)	0(0)	0(0)	0(100)	0,17
VİTAMİN B12>100	114(59)	42(21,8)	28(14,5)	9(4,7)	193(100)	
	127(61)	44(21,2)	28(13,5)	9(4,3)	208(100)	

4.10. Vitamin B12 Eksikliğinde Tutulan Sisteme Göre Yakınmaların Sıklığının Tespit edilmesi

Vitamin B12 eksikliğinde toplam 127 hastada SSS tutulumu görülmüş olup yakınmalar sıralandırıldığında baş ağrısı n=47 (%37) hastada, nöbet n=27 (%21,3) hastada, baş dönmesi n=8 (%6,3) hastada, hipotonisite n=7 (%5,5) hastada, mental ve motor gelişme geriliği n=7 (%5,5) hastada, bacak ağrısı n=5 (%3,9) hastada, senkop n=5 (%3,9) hastada, tremor n=4 (%3,1) hastada, unutkanlık n=4 (%3,1) hastada, dikkat eksikliği n=3 (%2,4) hastada, yürüme bozukluğu n=3 (%2,4) hastada, başını tutamama n=2 (%1,6) hastada, konuşamama n=2 (%1,6) hastada, ayaklarda parestezi n=1 (%0,8) hastada, dilde parestezi n=1 (%0,8) hastada, katılma nöbeti n=1 (%0,8) hastada görülmüştür. 44 hastada GİS tutulumu saptanmış olup yakınmalar sıralandırıldığında ishal n=7 (%15,9) hastada, iştahsızlık n=7 (%15,9) hastada, kabızlık n=7 (%15,9) hastada, kusma n=7 (%15,9) hastada, karın ağrısı n=6 (%13,6) hastada, oral aft n=6 (%13,6) hastada, kilo alamama n=2 (%4,5) hastada, bulantı n=2 (%4,5) hastada görülmüştür. 28 hastada hematolojik sistem tutulumu saptanmış olup yakınmalar sıralandırıldığında halsizlik n=20 (%71,4) hastada, burun kanaması n=5 (%17,9) hastada, solukluk n=2 (%7,1) hastada saptanmıştır. 9 hastada diğer sistem tutulumu saptanmış olup ciltte döküntü n=3 (%33,4) hastada, boş bakış n=1 (%11,1) hastada, boyunda şişlik n=1 (%11,1) hastada, avuç içinde terleme n=1 (%11,1) hastada, ellerde karıncalanma n=1 (%11,1) hastada, polimenore n=1 (%11,1) hastada, saç dökülmesi n=1 (%11,1) hastada, sarılık n=1 (%11,1) hastada saptanmıştır.

Tablo XV:Vitamin B12 Eksikliğinde Tutulan Sisteme Göre Yakınmaların Sıklığının Tespit edilmesi

SİSTEM	Yakınma	N(%)
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ	Baş Ağrısı	47(37)
	Nöbet	27(21,3)
	Baş Dönmesi	8(6,3)
	Hipotonisite	7(5,5)
	Mental Ve Motor Gelişme Geriliği	7(5,5)
	Bacak Ağrısı	5(3,9)
	Senkop	5(3,9)
	Ellerde Titreme	4(3,1)
	Unutkanlık	4(3,1)
	Dikkat Eksikliği	3(2,4)
	Yürüme Bozukluğu	3(2,4)
	Başını Tutamama	2(1,6)
	Konuşamama	2(1,6)
	Ayaklarda Uyuşma	1(0,8)
	Dilde Uyuşma	1(0,8)
	Katılma Nöbeti	1(0,8)
	Toplam	127(100,0)
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM	İshal	7(15,9)
	İştahsızlık	7(15,9)
	Kabızlık	7(15,9)
	Kusma	7(15,9)
	Karın Ağrısı	6(13,7)
	Oral Aft	6(13,7)
	Kilo Alamama	2(4,5)
	Bulantı	2(4,5)
	Toplam	44(100,0)
HEMATOLOJİK SİSTEM	Halsizlik	20(71,4)
	Burun Kanaması	5(17,9)
	Solukluk	2(7,1)
	Sarılık	1(3,6)
	Toplam	28(100,0)
DİĞER	Ciltte Döküntü	3(33,4)
	Boş Bakış	1(11,1)
	Boyunda Şişlik	1(11,1)
	Avuç İçinde Terleme	1(11,1)
	Ellerde Karıncalanma	1(11,1)
	Polimenore	1(11,1)
	Saç Dökülmesi	1(11,1)
	Toplam	9(100,0)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi. Kwong ve arkadaşlarının vitamin B12 eksikliği olan 133 hasta, Quentin ve arkadaşlarının vitamin B12 eksikliği olan 9 yaşında bir erkek hasta ile Sharabi ve arkadaşlarının vitamin B12 eksikliği olan 30 yetişkin hastada yaptıkları çalışmalarda, tedavi sonrası vitamin B12 seviyesinin tedavi öncesi ile kıyaslandığında aralarında anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir (104,105,106). Frederiek ve arkadaşlarının vitamin B12 eksikliği olan 3-17 yaş arası on çocuk vakasında yaptıkları çalışmada ortalama başlangıç vitamin B12 konsantrasyonu 126.3 pmol/l'den olup tedavi sonrası 1914.7 pmol/l'ye yükseldiği görülmüştür (107).

Literatürde vitamin B12 eksikliğinde tedavi sonrası bakılan vitamin B12 düzeyinin tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür. Literatürdeki bu veriler bizim çalışmamızla uyumludur.

Çalışmamızda intramusküler (CnCbl) tedavi sonrası bakılan vitamin B12 düzeyi ile diğer tedavi yöntemleri sonrası bakılan vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında intramusküler (CnCbl) tedavi sonrası vitamin B12 düzeyindeki artışın anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü. Metaxas ve arkadaşları vitamin B12 eksikliği olan erişkin 37 hastadan 19'una oral CnCbl tedavisi, 18'ine ise intramusküler CnCbl tedavisi verdikleri çalışmada tedavi sonrası bakılan vitamin B12 seviyelerinin her 2 grupta da anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. Fakat intramusküler CnCbl alan gruptaki hastaların vitamin B12 seviyesi anlamlı şekilde yükselmiştir (108). Bu bulgu bizim çalışmamızla uyumludur. Bolaman ve arkadaşlarının vitamin B12 eksikliği olan 16 yaş ve üzeri 60 hastada yaptıkları çalışma da hastaların bir kısmına 1000 mcg/gün Cbl oral ve bir kısmında 1000 mcg/gün intramusküler Cbl verildi. Her iki grupta da vitamin B12 konsantrasyonlarının başlangıç değerlerinden daha yüksek olduğu görüldü (23). Verma ve arkadaşlarının çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada oral MeCbl tedavisine yanıtın, dramatik ve yeterli olduğunu göstermişlerdir (101). Frederiek ve arkadaşlarının vitamin B12 eksikliği olan 3-17 yaş arası on çocuk vakasında yaptıkları çalışmada hidrosikobalamin içeren intranazal sprey uygulandıktan sonra vitamin B12 düzeyinin anlamlı şekilde yükseldiği görülmüştür. Çocuklarda vitamin B12'nin intranazal uygulanması, intramusküler enjeksiyonlara

göre güvenli ve etkili bir alternatif olup, daha yüksek uyum ve hastalara daha az yük getirdiği gösterilmiştir (107). Berlin ve arkadaşları, Castelli ve arkadaşları, Nyholm ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda intrinsik faktör eksikliği, gastrointestinal hastalığı veya barsak rezeksiyonu olan hastalarda bile oral tedavinin etkili olduğunu bulmuşlardır (109,110,111). Vanderbrink ve arkadaşlarının daha önce ileosistoplasti olan pediatrik hastalarda yaptıkları çalışmada 250 mcg oral vitamin B12 tedavisi verilen hastaların tedavi sonrası bakılan vitamin B12 seviyeleri, ilk ölçümde ortalama 235'ten 506 pg/ml'ye yükseldiği görülmüştür (112). Zamuner ve arkadaşlarının ameliyat sonrası intestinal malabsorbsiyona sekonder kobalamin eksikliği olan oral antikoagülan kullanan 3 hastada yaptıkları çalışmada kas içi enjeksiyon tercih edilmemiştir. Verilen yüksek doz oral kobalaminde yanıt vermedikleri gösterilmiştir. Hastalarda inhale siyanokobalamin intranazal olarak etkili bir şekilde kullanılmıştır (113). Kim ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir klinik çalışmada, mide kanseri hastalarında total gastrektomi sonrası 3 ay boyunca günde 1500 mcg oral vitamin B12 (MeCbl) replasmanının etkili olduğunu göstermişlerdir (114). Demir ve arkadaşlarının 6-18 ay arasında vitamin B12 < 100 pg/ml olan toplam 41 çocuk olguda yaptıkları çalışmada intramüsküler CnCbl ilk 3 gün 10 mcg/gün, 4.gün 100 mcg/gün, 5.gün 500 mcg/gün ardından 5 doz gün aşırı 1000 mcg/gün şeklinde uygulandı ve tedavi sonrası vitamin B12 değerlerinin anlamlı şekilde yükseldiği görüldü (83). Eussen ve arkadaşlarının 2.5 mcg/dl ile 1000 mcg/dl arasındaki dozlarla yapmış olduğu randomize bir doz bulma klinik çalışmasında, yeterli sonuçların elde edilmesi için oral (siyanokobalamin) en az 600 mcg/gün'lük bir doz önermişlerdir (115). Sezer ve arkadaşlarının vitamin B12 <300 pg/ml olan 6 ay-18 yaş arası toplam 79 hastada yaptıkları çalışmada 20 hastanın ikisi tablet (CnCbl), 18'i oral (CnCbl) ampul ile tedavi edilmiş ve 1 aylık oral (CnCbl) tedavinden sonra vitamin B12 düzeyi hala 300 pg/mL'nin altındaydı. Düşük serum düzeylerinin nedeni, ampul formunda bir hafta boyunca 100 mcg'lik düşük başlangıç dozajı verilmesi ve ayrıca bu hastalarda vitamin B12 düzeylerinin genel çalışma deneklerinden daha düşük olması olarak düşünülmüştür. Bunlara rağmen, oral (CnCbl) tedavi etkiliydi ve tedavi sonrası ortalama vitamin B12 seviyesi 163 ± 32 'den 232 ± 44 pg/dL'ye anlamlı bir şekilde yükselmiştir (116). Vitamin B12 eksikliğinde taranan literatürlerde oral tablet, oral sprey, oral ampül, nazal sprey ve intramüsküler tedavi yöntemleri kullanıldığı ve tedavi sonrası bakılan vitamin B12 düzeyinin tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür. Literatürdeki bu veriler

bizim çalışmamızla uyumludur. Literatürdeki bazı çalışmalarda intramusküler tedavi (CnCbl) ile oral tedavi (MeCbl) sonrası bakılan vitamin B12 düzeyleri arasında bizim çalışmamızla uyumlu olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bazı çalışmalarda ise tedavi yöntemleri ile kontrol bakılan vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık olmadığı görülmüş olup vitamin B12 düzeylerinin benzer şekilde arttığı tespit edilmiştir. Literatürde yapılan çalışmalarda intrinsik faktör eksikliği, gastrointestinal hastalık, total gastrektomi veya barsak rezeksiyonu olan hastalarda bile oral CnCbl ve oral MeCbl tedavisinin tedavi için etkili olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda vitamin B12 düzeyi ile lökopeni arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Demir ve arkadaşlarının 6-18 ay arasında vitamin B12 < 100 pg/ml olan toplam 41 olguda yaptıkları çalışmada n=12 (%29) hastada lökopeni saptandı. Vitamin B12 eksikliği ve lökopeni arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (83). Sezer ve arkadaşları vitamin B12 < 300 pg/ml olan 6 ay-18 yaş arası toplam 79 hastada yaptıkları çalışmada hiçbir hastada lökopeni saptamamışlardır (116). Keskin ve arkadaşlarının birkaç haftadır olan çabuk yorulma, nefes darlığı ve yürürken bacaklarda ağrı şikayetleri ile polikliniğe başvuran 15 yaşındaki vejetaryen bir erkek olguda yaptıkları çalışmada bakılan laboratuvar parametrelerinde şiddetli anemi, hemoliz bulguları, pansitopeni mevcut olup BK:2540 /mcl olarak saptanmış. Uygun replasman tedavisinin ardından hastadaki hematolojik bulguların tamamen düzeldiği görülmüştür (117). Turgut ve arkadaşlarının polikliniğe üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile başvuran 76 yaşındaki bir hastada yaptıkları çalışmada vitamin B12 < 83 pg/ml, BK: 2920 /mcl, MCV: 118,3 fl olup hastada lökopeni saptamışlardır (118). Sal ve arkadaşlarının çevreye ilgisizlik, hareket ve emmede azalma, hipotoni, kilo alamama ve kusma şikayetleri ile polikliniğe başvuran 4 aylık bir kız çocuğunda etyolojiye yönelik yaptıkları araştırmada serum vitamin B12 düzeyi 83 pg/mL, BK: 2060 /mcl olup lökopeni saptamışlardır (119). Demir ve arkadaşları büyüme geriliği, halsizlik, aktivite azalması, çevreye karşı ilgisizlik gibi şikayetlerle çocuk hematoloji kliniğine başvuran vitamin B12 < 100 pg/ml olan 6-18 aylık toplam 41 çocukta yaptıkları araştırmada n=12 (%30) hastada lökopeni, n=35 (%85) hastada makrositoz saptamışlardır (83). İncecik ve arkadaşlarının vitamin B12 < 200 pg/ml olan 15 süt çocuğunda yaptığı çalışmada n=5 (%33,3) olguda lökopeni mevcuttu (120). Baytan ve arkadaşlarının yaşları 3 ay ile 156 ay arasında değişen, vitamin B12:40-180 pg/ml

arasında olan 15 olguda yaptıkları çalışmada n=5 (%33) olguda lökopeni tespit etmişlerdir (121). Akçaboy ve arkadaşları tarafından vitamin B12 < 200 pg/ml olan 20 olguda yapılan çalışmada n=3 (%15) olguda lökopeni mevcuttu (122).

Çalışmamızda ağır vitamin B12 eksikliğinde makrositozun hafif vitamin B12 eksikliğine göre anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüştür. Honzik ve arkadaşlarının anne sütü alan vitamin B12 eksikliği olan 40 süt çocuğunda yaptıkları çalışmada eksikliğin ciddiyetine göre çocuklar iki gruba ayrılmıştır. 17 olguda ağır vitamin B12 eksikliği (< 100 pg/ml) (grup A) olup bu hastaların n=13 (%76) tanesinde makrositoz saptanmıştır. 23 olguda (100-200 pg/ml) (grup B) hafif vitamin B12 eksikliği saptanmış olup bu hastaların hiçbirinde makrositoz görülmemiştir (209). Bu bulgu bizim çalışmamızla uyumludur. Baytan ve arkadaşlarının vitamin B12 < 200 pg/ml olan 15 hastada yaptıkları bir çalışmada n=5 (%33) hastada ağır demir eksikliği anemisi olması nedeniyle MCV değerlerini normal sınırlarda (80-85 fl) bulmuşlardır (123). Lindenbaum ve arkadaşları ise vitamin B12 eksikliği olup nörolojik tutulumu olan 141 çocuk olgunun n=40 (%28) tanesinde MCV değerlerinin normal sınırlarda olduğunu bildirmişlerdir. Bu olgularda ağır demir eksikliğinin tabloya eşlik ettiği gösterilmiştir (64,124). Akçaboy ve arkadaşları tarafından vitamin B12 < 200 pg/ml olan 20 çocuk olguda yaptıkları çalışmada MCV düzeyi n=6 (%30) hastada yüksek, n=8 (%40) olguda normal aralığın altında; n=7 (%35) olguda ise normal sınırlarda olduğu görülmüştür (122). Atay ve arkadaşlarının vitamin B12 eksikliği (< 120 pg/mL) olan 95 süt çocuğu (1-24 ay) ve 117 adolesanı (11-17 yaş) içeren çalışmasında adolesanların %5'inde, süt çocuklarının %3'ünde makrositoz saptamışlardır (125). Sarbay ve arkadaşlarının vitamin B12 eksikliği olan 1752 hastada yaptığı çalışmada n=72 (%4,1) hastada makrositoz saptandı (126). Kaur ve arkadaşlarının vitamin B12 < 200 pg/mL olan 36 süt çocuğunda yaptığı bir çalışmada n=21 (%58.3) hastada makrositoz görüldü (127). Arican ve arkadaşlarının ortalama vitamin B12 düzeyi 215.9 ± 55.9 olan 0-18 yaş arası toplam 351 hastada yaptıkları çalışmada hiçbir hastada makrositoz saptamamışlardır (123). Goraya ve arkadaşları, yaşları 6 ile 27 ay arasında, vitamin B12 < 200 pg/ml olan 27 süt çocuğunda yaptıkları çalışmada n=17 (%71) olguda makrositoz saptamışlardır (128). Hanumente ve arkadaşlarının vitamin B12 düzeyi < 200 pg/ml olan 51 çocuk olguda yaptıkları çalışmada vitamin B12 eksikliği ile eş zamanlı demir eksikliği anemisi olması nedeniyle hiçbir olguda makrositoz görülmemiştir (129). İncecik ve arkadaşları vitamin B12 < 200 pg/ml olan

15 süt çocuğunda yaptığı çalışmada n=5 (%33,3) olguda makrositoz saptamışlardır (120). Halicioğlu ve arkadaşlarının ağırlıklı olarak anne sütüyle beslenen 1-21 aylık 30 vejeteryan annenin çocuklarında yaptıkları çalışmada n=25 (%83,3) olguda makrositoz saptamışlardır (130). Literatürde bizim çalışmamızın aksine MCV düzeyi ile vitamin B12 düzeyi arasında anlamlı ilişkinin olmadığı çalışmalar bulunduğu gibi bizim çalışmamızla benzer şekilde anlamlı ilişki tespit edilen çalışmalar da bulunmaktadır. Vitamin B12 düzeyi < 200 pg/ml olan hastalar ağır vitamin B12 eksikliği (< 100) ve hafif B12 eksikliği (100-200) olarak iki gruba ayrıldığında ağır vitamin B12 eksikliği olan hastalarda makrositoz daha fazla görülmüştür. Bazı ağır vitamin B12 eksikliği olan hastalarda ise eşlik eden demir eksikliği anemisi, talasemi taşıyıcılığı gibi nedenlerle MCV normal değerlerde saptanmıştır.

Çalışmamızda 2 yaş üstü vitamin B12 eksikliği daha çok görülmekteyken, ağır vitamin B12 eksikliği süt çocuklarında daha fazla olduğu görülmüştür. Öncel ve arkadaşlarının ülkemiz Diyarbakır'da 12-22 yaş arasında toplam 889 olguda yaptıkları retrospektif çalışmada vitamin B12 eksikliği n=20 (%2,2) hastada bildirilmiştir (131). Umasanker ve arkadaşlarının 6 yaş altı ve 6 yaş üstü toplam 111 çocukta yaptığı bir çalışmada <6 yaş n=45 (%40,5) olgunun ortalama serum vitamin B12 düzeyi 189 (110-374) pg/ml, ≥ 6 yaş n=66 (%59,5) olgunun ortalama serum vitamin B12 düzeyi 224 (133-434) pg/ml olup 6 yaş altı olan olgularda ortalama serum vitamin B12 düzeyinin daha düşük olduğu tespit edildi (132). Aydoğdu ve arkadaşları polikliniğe başvuran 1-5 yaş arası hastalarda yaptıkları çalışmada 94 hastada vitamin B12 eksikliği saptamış olup 1 yaşındaki 36 olgunun n=6'sında (%16,6), 2 yaşındaki 82 olgunun n=23'ünde (%28), 3 yaşındaki 76 olgunun n=14'ünde (%18,4), 4 yaşındaki 151 olgunun n=50'sinde (%33,1) ve 5 yaşındaki 59 olgunun n=1'inde (%1,6) vitamin B12 eksikliği saptamışlardır. Vitamin B12 eksikliğin en çok 4 yaşında olduğu görülmüştür (133). Bu bulgular bizim çalışmamızla uyumludur. Varka ve arkadaşlarının pediatri polikliniğine başvuran çocuklarda vitamin B12 eksikliğin sıklığını ve yaş gruplarına göre nasıl değiştiğinin belirlenmesini amaçlayan 0-18 yaş arası 3115 hastada yaptığı bir çalışmada en yüksek 0-6 ay arasında n=91 (%11) olguda serum vitamin B12 eksikliği görüldü. (134). Nasu ve arkadaşlarının Meksika'da yaptıkları çalışmada 1-5 yaş arası olgular değerlendirildiğinde vitamin B12 eksikliğin en çok 4 yaşında olduğu rapor edilmiştir (135). Amerika Birleşik Devletleri'nde vitamin B12 eksikliğin yaygınlığı hakkında bilgi sınırlıdır; bununla

birlikte, NHANES III'ün (1991-1994) ikinci aşamasının bir parçası olarak 3766 çocukta (4-19 yaş) serum vitamin B12 düzeylerine ilişkin bir çalışmada, vitamin B12 < 200 pg/mL olan çocuklar büyük oranda, 12-19 yaş kategorisinde bulunmuştur (136). Dünyanın diğer bölgelerinden yapılan araştırmalar da erken çocukluk döneminde vitamin B12 eksikliğinin yüksek prevalansını göstermiştir. Koç ve arkadaşları, Şanlıurfa'da 180 gebe ve onların zamanında doğan bebeklerinde yaptıkları bir çalışmada annelerin %72'sinde ve bebeklerin %41'inde vitamin B12 eksikliği olduğunu bildirmiştir (137). Harleen ve arkadaşlarının < 5 yaş 190 olguda yaptıkları çalışmada vitamin B12 < 200 pg/ml olması eksiklik kabul edilmiş olup; 1 yaş altı 80 olgunun n=27'sinde (%33,75), 1-2 yaş arası 55 olgunun n=16'sında (%29), 2-3 yaş arası 25 olgunun n=4'ünde (%16), 3-4 yaş arası 15 olgunun n=5'inde (%33,3), 4-5 yaş arası 15 olgunun n=6'sında (%40) vitamin B12 eksikliği olduğu tespit edilmiştir. Vitamin B12 eksikliği olan n=80 (%30.5) olgunun n=18'inde (%22.5) vitamin B12 düzeyi < 83 pg/ml idi. Bu çalışma, ülkenin bu bölgesindeki okul öncesi çocuklarda yüksek oranda vitamin B12 eksikliği olduğunu göstermiştir (138). Taneja ve arkadaşları, Yeni Delhi'den 6 ila 30 aylık bebeklerden oluşan bir topluluk örneğinde vitamin B12 eksikliği prevalansının %28 olduğunu bildirdiler (139). Meksika'da 1-6 yaş arasındaki 11685 çocukta yapılan taramada, vitamin B12 eksikliğinin %3,2 olduğu rapor edilmiştir (135). Gomber ve arkadaşları kentsel bir gecekondu mahallesinde okul öncesi çocuklar arasında diyetle alım azlığına bağlı gelişen anemiyi incelemişler. Tek başına veya demir ile kombinasyon halinde vitamin B12 eksikliği anemisi % 14,4 ve % 22,2 olduğunu tespit etmişlerdir (140).

Çalışmamızda vitamin B12 eksikliği tedavisi sonrası hastaların %96'sında (n=200) tam klinik yanıt alındığı, hafif vitamin B12 eksikliğinde ağır vitamin B12 eksikliğine göre tedavi sonrası tam klinik yanıtın daha fazla olduğu görülmüştür. Fakat vitamin B12 düzeyi ile tedavi sonrası bakılan klinik yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığı görülmüştür. Literatürde bizim çalışmamıza benzer bulguları olan çalışmalar mevcuttur. Demir ve arkadaşları 6-18 ay arasında vitamin B12 < 100 pg/ml olan toplam 41 olguda yaptıkları çalışmada vitamin B12 tedavisinin 2. haftasında çocuklarda klinik belirti ve bulgularda düzelme olduğunu gözlemişlerdir (111). Verma ve arkadaşları pediatri polikliniğine başvuran 6 ay-18 yaş arası makrositozun eşlik ettiği vitamin B12 < 300 pg/ml olan 67 olguda yaptıkları bir çalışmada tedavi öncesi n=7 (%25) hastada gözlenen nörolojik semptomların tedavi

sonrası düzeldiğini gözlemişlerdir (22). Goraya ve arkadaşları yaşları 6 ile 27 ay arasında, vitamin B12 düzeyi 200 pg/ml ve altında olan 27 süt çocuğunda yaptıkları çalışmada tedavi edilen olgulardan 1'i hariç tümünde dramatik olarak aktivite ve iştahta iyileşme saptamışlardır (129). Honzik ve arkadaşları anne sütü alan, vitamin B12 eksikliği olan 40 süt çocuğunda yaptıkları çalışmada 17'sinde (grup A) ağır vitamin B12 eksikliği (< 100 pg/ml), 23'ünde (grup B) hafif vitamin B12 eksikliği (100-200 pg/ml) mevcut olup, grup A daki bebeklerde tedavi sonrası anemi birkaç hafta içinde kayboldu, nörolojik tutulum ise birkaç ay sürdü. Grup B deki hastalarda tanı anında klinik tutulum hafif olup, tedavi sonrası klinik yanıtın tam alındığı görülmüştür (141). İncecik ve arkadaşları vitamin B12 < 200 pg/ml olan 15 süt çocuğunda yaptığı çalışmada ortalama serum vitamin B12 düzeyi 69.50 ± 25.60 pg/ml idi. Bir olguda tedavi sonrası titreme, 8 olguda serebral manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kortikal atrofi saptanırken, diğerlerinde bulgular normaldi. Nöbet geçiren 7 olgunun interiktal EEG'sinde iki olguda jeneralize epileptik aktivite, bir olguda fokal epileptik aktivite izlendiği görülmüştür (120). Jain ve arkadaşlarının vitamin B12 düzeyi 18-183 pg/ml arasında olan 14 pediatrik olguda yaptıkları çalışmada tedavi sonrası 9 olgunun altısı, 3 ila 4 gün içinde genel aktivite ve iştahta iyileşme, bir ila iki hafta içinde nöromotor gelişimde iyileşme gözlenmiştir. Yedi olguda 3 ila 6 ay arasında gelişim katsayısında 20 puandan fazla artış ve ağır gelişimsel geriliği olan 2 olgunun gelişim katsayısı 3 ila 6 ay sonra normale dönmüştür. Nöbet şikayeti ile başvuran bir olgunun 12 aylık takibinde vitamin B12 takviyesi sonrası nöbeti olmadı ve antinöbet ilaçlar başarıyla azaltılmıştır (142).

Çalışmamızda oral sprey (MeCbl) tedavisinin diğer tedavi yöntemlerine göre daha çok tercih edildiği ve tam klinik yanıtın diğer tedavi yöntemlerine göre daha fazla elde edildiği görülmüştür. Fakat diğer tedavi yöntemleriyle aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Arican ve arkadaşlarının serum vitamin B12 düzeyi düşük olan 0-18 yaş arası 307 olguda yaptıkları çalışmada, oral tablet (MeCbl) veya intramusküler (MeCbl) vitamin B12 uygulandıktan sonra iki tedavi grubu arasında klinik iyileşmede istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Vitamin B12 nin oral (MeCbl) uygulanmasının çocuklarda parenteral (MeCbl) uygulama kadar etkili olduğu gösterilmiştir (123). Chandelia ve arkadaşları tarafından vitamin B12 eksikliği olan 41 olguda yapılan bir çalışmada, bir gruba tedavi için günlük oral tabletler (MeCbl) ve diğer gruba aralıklı intramusküler (MeCbl) enjeksiyonlar halinde

vitamin B12 tedavisi uygulandı. Oral ve parenteral (MeCbl) yollar arasında etkinlik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Oral uygulamanın aralıklı parenteral uygulama kadar etkili olduğunu düşünmüşlerdir (143). Türk Hematoloji Derneği kılavuzu, vitamin B12 eksikliği için oral replasman tedavisini önermektedir (144). Verma ve arkadaşları pediatri polikliniğine başvuran 6 ay–18 yaş arası makrositozun eşlik ettiği vitamin B12 < 300 pg/ml olan 67 çocukta yaptıkları bir çalışmada MeCbl'nin sıvı preparatı mevcut olmadığı için, günde bir kez 500 µg MeCbl içeren oral tablet tedavisi başlandı. Tedavi öncesi hastaların yedisinde (%25) gözlenen nörolojik semptomların tedavi sonrası düzeldiği gözlenmiştir (22). Okuda ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan çalışmasında, MeCbl ile CNCbl takviyesinin arasındaki etkiler karşılaştırıldı ve CNCbl idrarla atılımının MeCbl'den 3 kat daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Vitamin B12 formlarının kandaki absorpsiyonları benzer olmasına rağmen, çalışma MeCbl takviyesi alanlarda, CNCbl takviyesi alanlara göre karaciğerde %13 daha fazla kobalamin depolandığını bulmuştur (145). Dermatolojik ve hematolojik iyileşme genelde tam olmasına rağmen, gecikmiş tanı ve tedavi ile motor, bilişsel ve dil alanlarında uzun süreli nörodefisitler bildirilmiştir (146,147,148). Bu nedenle tam nörolojik iyileşme için erken tanı ve tedavinin önemi büyüktür (83,92,149). Goraya ve arkadaşları yaşları 6 ile 27 ay arasında, vitamin B12 < 200 pg/ml olan 27 süt çocuğunda yaptıkları çalışmada yirmi iki bebek 3 ila 5 gün boyunca günde 500 ila 1000 mcg intramüsküler vitamin B12, ardından oral tedavi almış olup tedavi edilen olguların biri hariç tümü dramatik olarak aktivite ve iştahta iyileşme göstermiştir (128).

Graham ve arkadaşları, Schenck ve arkadaşları, 10 aylıktan önce vitamin B12 eksikliği tanısı konan ve desteklenen çocuklarda nörolojik etkilenmenin iyileştirilebilir olduğunu, bir yaşından sonra tanı konan çocuklarda ise nörolojik etkilenmenin kalıcılığının daha fazla olduğunu göstermişlerdir (92,146). Alaball ve arkadaşları, Kuzmurski ve arkadaşları, Stabler ve arkadaşlarının vitamin B12 eksikliği olan hastalarda yaptıkları çalışmada oral vitamin B12'nin (MeCbl, CnCbl) kas içi uygulama kadar etkili olduğu sonucuna varmışlardır (145,150,151). Demir ve arkadaşlarının 6-18 ay arasında vitamin B12 < 100 pg/ml olan toplam 41 hastada yapılan çalışmada ilk 3 gün vitamin B12 (CnCbl) kas içine 10 mcg/gün, 4.gün 100 mcg/gün, 5.günde 500 mcg/gün, beş doz gün aşırı 1000 mcg/gün vitamin B12 uygulandı ve Cbl tedavisinin 2. haftasında çocuklarda klinik belirti ve bulgularda

düzelme gözlenmiştir (83). Bahadır ve arkadaşları nütrisyonel vitamin B12 eksikliği olan çocuklarda oral (CnCbl) tedavinin etkinliği ile ilgili 2 yaş altı ve 6-17 yaş grubu arasında yaptıkları çalışmada; 2 yaşın altındaki çocuklarda 1 hafta 1000 µg /gün, 1 hafta gün aşırı 1000µg /gün, 2 hafta haftada 2 gün 1000 µg /gün, idame olarak 4 ay haftada bir 1000 µg /gün 4 aylık tedavi ile kür sağlanmış olup, 6-17 yaş grubunda ise uygulanan dozun ve sürenin yeterli olmadığı, 8 aylık idame tedaviye rağmen vitamin B12 eksikliği tekrarlamıştır (94).

Literatürde yapılan çalışmalarda vitamin B12 eksikliği olan çocuklarda oral MeCbl tedavisine yanıtın yeterli olduğu görüldü (33). Yapılan çalışmalarda, pernisiyöz anemi gibi emilim problemi olan vitamin B12 eksikliği durumlarında yüksek dozlarda oral vitamin B12 tedavisinin yeterli absorbsiyon oluşturduğu gösterilmiştir (20,110,111,152). Castelli ve arkadaşları beş farklı merkezde randomize yaptıkları çalışmada 60 yaş veya 18 yaş üzeri gastrointestinal anormallikleri olan veya diyetle vitamin B12 alımı yetersiz olan hastalara 90 gün oral 1000 µg veya 1, 3, 7, 10, 14, 21, 30, 60 ve 90.günlerde intramüsküler 1000 µg CnCbl tedavisi vermişlerdir. Her iki tedavi yönteminin de serum vitamin B12 seviyelerini etkili bir şekilde normale getirdiği ve tolere edilebilir olduğunu bildirmişlerdir (110). Bolaman ve arkadaşları 16 yaş ve üzeri vitamin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemisi olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, bir gruba 10 gün boyunca günde bir kez 1000 µg /gün oral Cbl, diğer gruba 10 gün boyunca günde bir kez 1000 µg/gün intramüsküler Cbl verilmiş olup sonrasında, her iki gruba 4 hafta boyunca haftada bir kez ve bundan sonra da ayda bir kez olacak şekilde tedavi uygulanmış. Çalışmayı tamamlayan 60 hastanın vitamin B12 değerinin başlangıç değerinden daha yüksek olduğu ve hastaların nörolojik belirtilerin azaldığı görülmüştür (23). Yapılan çalışmalar oral vitamin B12 tedavisine hasta uyumunun çok iyi olduğunu göstermiştir. Çoğu hasta parenteral tedavi almaktansa, oral tedavi almayı tercih etmektedir (20,111). Çocuk hastalarda tedaviye ailelerin kendileri tarafından yönetildiği için güzel bir uyum vardır (94). Oral yol, daha az yan etkiye sebep olurken aynı zamanda tedavinin daha ucuz olmasını ve hasta memnuniyetinin artmasını sağlamaktadır (23). Böyle bir alternatif reçete yazarken hasta tercihlerinin de dikkate alınmasını gerekli kılar (111). Literatürde verilen bu örnekler, tedavi yöntemi ile tedavi sonrası klinik yanıt ilişkisini ortaya koyduğumuz bulgularımızla örtüşmektedir. Oral vitamin B12 tedavisinin en az intramüsküler tedavi kadar etkili olduğu görülmüştür. Oral vitamin B12 tedavisi hasta

konforu, ailenin kendisi tarafından kolaylıkla uygulanabilmesi, ucuz olması, daha az yan etkiye sahip olması nedeniyle daha çok tercih edilmektedir.

Vitamin B12 düzeyi ile yakınmanın ilgili olduğu sistem tutulumuna bakıldığında ağır vitamin B12 eksikliği ve hafif vitamin B12 eksikliği arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çalışmamızda vitamin B12 düzeyi ile yakınmaların ilgili olduğu sistem tutulumu karşılaştırıldığında ağır vitamin B12 eksikliği olan hastalarda santral sinir sistemi etkilenme oranının hafif vitamin B12 eksikliği olan hastalara göre daha fazla olduğu görüldü. Vitamin B12 eksikliği olan toplam 208 hastada yakınmanın ilgili olduğu sistem tutulumuna bakıldığında santral sinir sistemi tutulumu olan n=127 (%61) hasta, gastrointestinal sistem tutulumu olan n=44 (%21,2) hasta, hematolojik sistem tutulumu olan n=28 (%13,5) hasta, diğer sistem tutulumu olan n=10 (%4,8) hasta olduğu görüldü. Vitamin B12 eksikliğinde santral sinir sistemi tutulumuna bağlı en sık görülen yakınma %37 (n=47) oranla baş ağrısı idi. Gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı en sık görülen yakınma %15,9 (n=7) oranla ishal ve iştahsızlık idi. Hematolojik sistem tutulumuna bağlı en sık görülen yakınma %71,4 (n=20) oranla halsizlik idi. Diğer sistem tutulumuna bağlı en sık görülen yakınma %33,4 (n=3) oranla ciltte döküntü idi.

Honzik ve arkadaşlarının anne sütü alan vitamin B12 eksikliği olan 40 süt çocuğunda yaptıkları çalışmada 17 hastada (grup A) ağır vitamin B12 eksikliği (< 100 pg/ml) mevcut olup, 23 hastada (grup B) hafif vitamin B12 eksikliği (100-200 pg/ml) mevcut idi. Grup A'daki bebeklerde en çok santral sinir sistemi tutulumu olup hastaların biri hariç tümünde hipotoni, %88'inde mental ve motor gelişim geriliği, %65'inde makrositer anemi, %71'inde apati, %59'unda anoreksi, %20'sinde beslenme güçlüğü ve %24'ünde kusma olup, aneminin birkaç hafta içinde kaybolduğu, nörolojik tutulumun ise birkaç ay sürdüğü görülmüştür. İki hastada epileptik nöbet (West sendromu) gözlenmiş olup, nöbetlerin başarılı bir şekilde tedavi edilmesine rağmen, hafif ila orta derecede zeka geriliğinin devam ettiği görülmüştür. Yedi hastada ise konuşmada gecikme, öğrenme veya davranış sorunları gözlenmiştir. Üç hastada tanı anında hafif bir hareket bozukluğu (titreme veya kore) mevcut olup hastaların 2 tanesinde tedavinin birinci haftasında kore geliştiği görülmüştür. Grup B'deki hastalarda ise tanı anında klinik tutulumun hafif veya hiç olmadığı görülmüştür (141). Arican ve arkadaşlarının vitamin B12 < 300 pg/ml altı olan 0-18 yaş arası 351 hastada yaptıkları çalışmada vitamin B12 < 200 pg/ml eksiklik, vitamin B12 200-300

pg/ml sınırda eksiklik kabul edilmiş olup vitamin B12 < 200 pg/ml hastalarda en sık görülen semptom baş ağrısı olup n=79 (%35) hastada görülmüştür. Vitamin B12 düzeyi 200-300 pg/ml arasında olan hastalarda da en sık görülen semptom baş ağrısı olup n=148 (%65) hastada saptanmıştır (123). Bu bulgular bizim çalışmamızla uyumludur. İncecik ve arkadaşları vitamin B12 < 200 pg/ml olan 15 süt çocuğunda yaptığı çalışmada yaş dağılım 7-18 ay arasında olan n=10 (%66,6) olguda vitamin B12 < 100 pg/ml olup; n=7 (%46,6) olguda trombositopeni, n=5 (%33,3) olguda lökopeni ve n=4 (%26,6) olguda pansitopeni, n=5 (%33,3) olguda hipersegmentasyon, makrositoz ve anizositoz gözlenmiştir. Tüm olgularda anoreksi, solukluk, hipotoni ve nörogelişimsel gerilik olduğu görülmüştür. n=7 (%46,6) olgunun 4'ü jeneralize tonik-klonik (GTC), 1'i jeneralize tonik ve 2'si fokal nöbet geçirmiştir. %33,3 (n=5) olguda tremor görülmüş olup 4'ünde tedavi öncesi, 1'inde tedavi sonrası tremor görülmüştür. 8 olguda serebral Manyetik Rezonans Görüntüleme'de kortikal atrofi saptamışlardır. Nöbet geçiren 7 olguda yapılan interiktal EEG'de 2 olguda jeneralize epileptik aktivite, 1 olguda fokal epileptik aktivite gözlenmiştir (120). Hindistan'da yapılan araştırmalar, emzirilen bebeklerin yaklaşık üçte birinde vitamin B12 eksikliği olduğunu göstermiştir (139,153). Bununla birlikte, Hindistan'da vitamin B12 eksikliği ve nörogelişimsel gecikmesi olan 8 olguyu tanımlayan sadece 2 rapor olduğu tespit edilmiştir (154,155).

Literatürde tanımlanan vitamin B12 eksikliğine bağlı görülen nörolojik semptomların olduğu vakaların çoğu Türkiye'den anlatıldığı görülmüştür (120,130). Zengin ve arkadaşlarının vitamin B12 eksikliği anemisi olan 27 olgu üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada, en sık görülen nörolojik belirtiler apati ve hipotoni (%66,7) olup nörogörüntülemeye en yaygın bulgunun serebral atrofi olduğu görülmüştür (156). Halıcıoğlu ve arkadaşları ise vitamin B12 eksikliği olan olgularda nöbet, koma ve nörogelişimsel gerileme tanımlamıştır (130). Goraya ve arkadaşları düşük serum vitamin B12 düzeyleri ile ilişkili infantil tremor sendromlu dokuz hasta bildirmiştir (128).

Çalık ve arkadaşları gerilim tipi baş ağrısı ile vitamin B12 düzeyi arasındaki ilişkiyi saptamak için yaptıkları çalışmada 75 olgunun n=18'inde (%24) vitamin B12 < 200 pg/ml, 18 olgunun n=13'ünde (%72,2) vitamin B12 160-200 pg/ml arasında n=5 (%27,7) olguda ise vitamin B12 < 160 pg/ml idi. Vitamin B12 < 200 pg/ml olması eksiklik ve vitamin B12 < 160 pg/ml ileri derecede eksiklik kabul edilmiştir. Kontrol

grubunda ise 49 olgunun n=4'ünde (%8) vitamin B12 <200 pg/ml altında olduğu görülmüştür. Gerilim tipi baş ağrısı olan çocuklarda serum vitamin B12 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (157).

Esnafoğlu ve arkadaşları obsesif-kompulsif bozukluğu olan 52 çocuk olgunun vitamin B12 değerlerini incelemiş ve bu çocuklarda vitamin B12 düzeyinde önemli eksiklikler saptamışlardır (158). Önceki çalışmalar, vitamin B12 eksikliğini depresif semptomlara bağlayan olası bir mekanizmanın, norepinefrin gibi monoamin vericilerinin üretimi için önemli bir metil donörü olan SAM sentezindeki rolüne bağlı olabileceğini göstermiştir (159,160,161). Taşkesen ve arkadaşlarının yakın zamanda yayınladıkları bir çalışmada vitamin B12 eksikliği olan 15 olgunun n=10 (%67) tanesinin manyetik rezonans görüntülemesinde en sık saptanan bulgular korpus kallozumda incelleme ve beyin atrofi olmuştur (162). Lövlad ve arkadaşları beyin manyetik rezonans görüntülemesinde, yetersiz miyelinizasyon, ciddi beyin atrofi, frontal ve temporal lobların etkilendiğini tespit etmişlerdir (163).

Demir ve arkadaşları 6-18 ay arasında vitamin B12 < 100 pg/ml olan polikliniğe başvuran toplam 41 hastada yaptıkları çalışmada hastalarda en sık gelişim geriliği, solukluk, halsizlik, kusma ve ishal şikayetleri görülmüştür. En sık görülen klinik bulgular irritabilite, apati, hipotoni, mental ve motor retardasyon, derin tendon reflekslerinde azalma, ensefalopati, koma ve mikrosefali olmuştur (83). Erol ve arkadaşları nöbetle başvuran ve infantil spazm teşhisi koyulan bir çocuk olguda şiddetli vitamin B12 eksikliği saptamışlardır (164). Chandra ve arkadaşları, İncecik ve arkadaşları, Zengin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda tremor oranı sırasıyla % 12, %33, % 14,8 saptamışlardır (120,156,165). Schenck ve arkadaşları 10 aydan önce tanı konulan hastaların ruhsal durumlarının, tanısı geciken olgulara göre normal olduğunu belirttiler. Başka bir çalışmada, tanı anında konvülsiyonlu iki olgunun uzun süreli (5-10 yıl) takibinde nörolojik hasar saptandığı görülmüştür (92). Pearson ve Turner, vitamin B12 eksikliği olan 32 aylık olguların 3. yıl izlemlerinde mental retardasyonun devam ettiğini belirlemişlerdir (166). Vitamin B12 eksikliği saptanan hastalarda tanı anında ağır nörolojik tutulum olması ve tanı konulmasının uzaması durumunda hastaların klinik iyileşmesinde gecikme olduğu görülmüştür.

Akcaboy ve arkadaşları tarafından vitamin B12 < 200 pg/ml olan 20 çocuk olguda yapılan çalışmada dört olguda ağırlık ve boy üçüncü persantilin altındaydı.

Olguların en sık görülen semptomları; enfeksiyonlar %30, solgunluk %25, hipotoni ve nörogelişimsel gecikme %25, katı gıdaları veya emmeyi reddetme %20, gelişme geriliği %15, yorgunluk %10 görülmüştür. Çalışmada n=16 (%80) hastada makrositer anemi saptanmıştır (122).

Jain ve arkadaşlarının < 2 yaş, vitamin B12 < 200 pg/ml olan 14 olguda yaptıkları çalışmada olguların hepsinde hipotoni ve zayıf sosyal etkileşim mevcuttu. Çalışmalarda n=5 (% 35) olguda splenomegali, n=3 (% 21) olguda hepatomegali, n=5 (% 35) olguda hiperpigmentasyon mevcuttu (142). Katar ve arkadaşları 3368 çocuğu incelemiş ve 33 olguda megaloblastik anemi, otuz iki olguda vitamin B12 eksikliği görülmüştür. 2 ila 12 arasında vitamin B12 eksikliğine bağlı bulantı, uyuşukluk ve beslenme bozukluğu gibi merkezi sinir sistemi semptomlarının başladığı görülmüştür. Diğer önemli semptom ve bulgular arasında irritabilite, apati, hipotoni, mikrosefali, nöbetler, optik atrofi, tremor, anormal hareketler ve gelişim geriliği saptamışlardır (167). Korenke ve arkadaşları dört aylık bir bebekte jeneralize tonik klonik nöbetler bildirmiştir (168). Biancheri ve arkadaşları vitamin B12 eksikliği olan 9 hastada epilepsi bildirmiştir. (169)

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Cbl prenatal, natal, postnatal dönemden adult yaşa kadar sinir sistemi, hematolojik sistem ve gastrointestinal sistemin meydana gelmesi ve devamlılığı açısından çok önemli yere sahip kompleks yapıli bir kofaktördür. Vitamin B12 eksikliğinin erken dönemde fark edilmesi ve tedavi edilmesinin insan sağlığı için önemi büyüktür. Tedaviye başlandığında özellikle nörolojik sistem tutulumu ağır boyutta olan (serebral atrofi, konvülziyon, nöromotor gelişim geriliği, demiyelinizasyon gibi) hastalarda iyileşme ve eski sağlığına kavuşma süresi uzamakta ve bazen de mümkün olmamaktadır.

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Nöroloji ve Çocuk Hematoloji polikliniğinde gerçekteştirdiğimiz ‘Vitamin B12 Eksikliği Bulunan Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi’ başlıklı bu çalışma ile 0-18 yaş arası vitamin B12 < 200 pg/ml toplam 208 hastanın verileri analiz edildi. Bulduğumuz sonuçlar řu şekildedir:

-Hastaların yaş ortalaması 6,4 yıl olup yaş aralığı minimum 1 yıl maksimum 17,5 yıl olarak bulundu.

-Hastaların n=102 (%49) tanesi kız , n=106 (%51'i) tanesi erkekti.

-2 yaş altı hasta sayısı n=33 (%15,8) olup 2 yaş üstü hasta sayısı n=175 (%84,2) idi.

-Hastaların tedavi öncesi bakılan vitamin B12 düzeyleri 50-199 pg/ml arasında saptanmış olup; tedavi edildikten sonra toplam 180 hastada bakılan vitamin B12 düzeylerinin 138-2000 pg/ml arasında değiştiği görüldü. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi (p:<0,001).

-Vitamin B12 eksikliğinde tercih edilen tedavi yöntemlerinden intramusküler (CnCbl) tedavi sonrası bakılan vitamin B12 düzeyinin diğer tedavi yöntemlerine göre anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü (p<0,001), oral tablet (CnCbl) ve oral sprey (MeCbl) tedavisi sonrası bakılan vitamin B12 düzeyleri arasında ise anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.

-Ağır vitamin B12 eksikliği (vitamin B12 < 100 pg/ml) olan hiçbir hastada lökopeni (BK< 4000) saptanmadı. Hafif vitamin B12 eksikliği (vitamin B12 > 100

pg/ml) olan n=7 (%36,5) hastada lökopeni ($BK < 4000$) saptandı. Vitamin B12 düzeyi ile lökopeni arasındaki anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p:1,0$).

-Vitamin B12 < 100 pg/ml olan 15 olguda makrositozu olan hasta sayısı n=11 (%78,6) iken, vitamin B12 > 100 pg/ml olan 192 olguda makrositozu olan hasta sayısı n=3 (%21,4) olarak tespit edildi.

-Ağır vitamin B12 eksikliğinde makrositozun anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüş olup ağır vitamin B12 eksikliği ile hafif vitamin B12 eksikliğinde bakılan MCV düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p:<0,001$).

-Vitamin B12 eksikliği olan süt çocuk sayısı 33 olup bunun n=6 (%18,2) tanesinde vitamin B12 < 100 pg/ml iken; 2 yaş üstü hasta sayısı 175 olup bunun n=9 (%5,1) tanesinde vitamin B12 < 100 pg/ml idi.

-Yaş arttıkça vitamin B12 eksikliği daha çok görülmekteyken, süt çocuklarında ağır vitamin B12 eksikliğinin, süt çocuğu olmayanlara göre daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir ($p:0,018$).

-Vitamin B12 > 100 pg/ml olan n=193 (%92,8) hastanın n=186'sında (%96,4) tam klinik yanıt alınmış olup vitamin B12 <100 pg/ml olan n=15 (%7,2) hastanın n=14 (%93,3) tanesinde tam klinik yanıt alındığı görüldü.

-Hafif vitamin B12 eksikliğinde tedavi sonrası tam klinik yanıtın ağır vitamin B12 eksikliğine göre daha fazla olduğu görüldü.

-Vitamin B12 eksikliğinde verilen tedavi yöntemi ile klinik yanıt arasındaki ilişki karşılaştırıldığında intramusküler (CnCbl) tedavi verilen 49 hastanın n=45'inde (%91,8); oral sprey (MeCbl) tedavi verilen 125 hastanın n=122 (%97,6) tanesinde; oral tablet (CnCbl) tedavisi verilen n=34 hastanın n=32 (%94,1) tanesinde tam klinik yanıt alındığı görülmüştür.

-Oral sprey (MeCbl) tedavisinin diğer tedavi yöntemlerine göre daha çok tercih edildiği ve tam klinik yanıtın diğer tedavi yöntemlerine göre daha fazla elde edildiği görüldü. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p:0,22$).

-Ağır vitamin B12 eksikliği olan hastalarda yakınmanın ilgili olduğu sistem tutulumuna bakıldığında santral sinir sistemi tutulumu olan hasta sayısı n=13 (%86,7) olup diğer sistem tutulumlarına göre daha fazla olduğu görüldü.

-Vitamin B12 düzeyi ile sistem tutulumu karşılaştırıldığında ağır vitamin B12 eksikliği olan hastalarda santral sinir sistemi tutulma oranının hafif vitamin B12 eksikliği olan hastalara göre daha fazla olduğu görüldü. Fakat istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p:0,17).

-Vitamin B12 eksikliğinde sistem tutulumuna bakıldığında santral sinir sinir sistemi tutulumu olan n=127 (%61) hasta, gastrointestinal sistem tutulumu olan n=44 (%21,2) hasta, diğer sistem tutulumu olan n=10 (%4,8) hasta, hematolojik sistem tutulumu olan n=28 (%13,5) hasta olduğu görüldü. Vitamin B12 eksikliğinde en çok santral sinir sistemi tutulumu olduğu görüldü.

-Vitamin B12 eksikliğinde 127 hastada santral sinir sistemi tutulumu görülmüş olup en sık görülen yakınma baş ağrısı olup, n=47 (%37) hastada mevcuttu.

-Vitamin B12 eksikliğinde 44 hastada gastrointestinal sistem tutulumu görülmüş olup en sık görülen yakınma ishal, iştahsızlık, kabızlık, kusma olup, n=7 (%15,9) hastada mevcuttu.

-Vitamin B12 eksikliğinde 28 hastada hematolojik sistem tutulumu saptanmış olup en sık görülen yakınma halsizlik olup, n=20 (%71,4) hastada mevcuttu.

-Vitamin B12 eksikliğinde 9 hastada diğer sistem tutulumu saptanmış olup en sık görülen yakınma ciltte döküntü olup, n=3 (%33,4) hastada mevcuttu.

Vegan anneler prenatal dönemden emzirme dönemi bitene kadarki süreçte vitamin B12 desteği alması açısından bilgilendirilmelidir. Bebeğin ek gıdaya geçiş sürecinde doğru beslenme ebeveynlere anlatılmalıdır.

Anneden geçen vitamin B12 depolarının boşalması 6. ay civarında olması nedeniyle ek gıdaya geçiş sürecinde gecikme yaşanacak olursa bebeğin gelişiminin etkileneceği, sistem tutulum bulgularının ortaya çıkacağı ebeveynlere anlatılmalı doğru beslenme öğretilmelidir.

Polikliniğe mental ve motor gelişme geriliği ile başvuran süt çocuğı ve süt çocuğı olmayan hastalarda beslenme sorgulanmalı ve tahlil istenirken vitamin B12 de istenmelidir.

Polikliniğe başvuran hastalarda şikayet, hikaye, öz geçmiş, soy geçmiş, fizik muayene dikkatli incelenmeli; sistem tutulumu olan hastalarda asıl hücrel etkilenme olabileceğı düşünölerek etyoloji için tetkik edilirken vitamin B12 de istenmelidir.

Sinir sistemi gelişimi, miyelinizasyonun oluşumu, özellikle süt çocuğı yaş grubunda belirgin olup bu dönemde vitamin B12 eksikliğinden etkilenmeye bağı kalıcı nörolojik hasar daha yüksek oranda görülebilmektedir. Vitamin B12 eksikliği açısından dikkatli olunmalı, eksiklik varsa erken dönemde yakalanması amaçlanmalı, gerekli tahliller istenmeli, doğru beslenme açısından ebeveynler bilgilendirilmelidir.

7. ÖZET

Giriş: Cbl, tüm gelişmiş organizmalar ve bazı mikroorganizmaların sağlığı için gerekli DNA sentezi, nörotransmitter sentezi, metillenme gibi görevlere sahip olan, homosistein ve metyonin döngüsünde de görev alan bir kofaktördür. Bu çalışma ile tedavi şekillerine göre tedavi sonrası bakılan vitamin B12 düzeyleri arasındaki farkın tespit edilmesi, vitamin B12 düzeyi ile lökopeni, MCV düzeyi, yaş grubu, tedavi sonrası klinik yanıt, yakınmanın ilgili olduğu sistem tutulumunun karşılaştırılması, tutulan sisteme göre yakınmaların sıklığının tespit edilmesi, tedavi yöntemine göre klinik yanıtın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma kesitsel tipte retrospektif bir araştırma olup Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Nöroloji ve Çocuk Hematoloji polikliniğinde yürütülmüştür. Ocak 2016–Mayıs 2020 tarihleri arasında 0-18 yaş arası vitamin B12 < 200 pg/ml olan olguların kayıtlarına ulaşılarak yapılmıştır.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 6,4 yıl olup %49'ı (n=102) kız hasta, %51'i (n=106) erkek hastaydı. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası vitamin B12 düzeyi, vitamin B12 düzeyi ile bakılan MCV düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu, 2 yaş altı süt çocuklarında ağır vitamin B12 eksikliğinin daha fazla görüldüğü tespit edildi ($p<0,05$). Vitamin B12 düzeyi ile lökopeni arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Vitamin B12 düzeyi ile tedavi sonrası klinik yanıt arasında, vitamin B12 düzeyi ile yakınmanın ilgili olduğu sistem tutulumu arasında, tedavi yöntemleri ile klinik yanıt arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Vitamin B12 eksikliğinin erken dönemde fark edilmesi ve tedavi edilmesinin insan sağlığı için önemi büyüktür. Tedaviye başlandığında özellikle nörolojik sistem tutulumu ağır boyutta olan (serebral atrofi, konvülziyon, nöromotor gelişim geriliği, demiyelinizasyon gibi) hastalarda iyileşme ve eski sağlığına kavuşma süresi uzamakta ve bazende mümkün olmamaktadır. Gebelik düşünen bireylere, hamilelere ve emziren annelere vitamin takviyesini doğru alması, sağlıklı diyet planlaması ve bebeklerin ek gıdaya geçişinde doğru beslenmesi anlatılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk; MeCbl; vitamin B12.

8. ABSTRACT

Introduction: Cbl is a cofactor that has functions such as DNA synthesis, neurotransmitter synthesis, and methylation necessary for the health of all developed organisms and some microorganisms, and also takes part in the homocysteine and methionine cycle. With this study, it was aimed to determine the difference between vitamin B12 levels after treatment according to treatment methods, leukopenia with vitamin B12 level, MCV level, age group, clinical response after treatment, comparison of system involvement to which the complaint is related, determining the frequency of complaints according to the system held, intended to evaluate clinical response according to treatment modality.

Material-Methods: This is a cross-sectional retrospective study and was conducted in Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Pediatric Neurology and Pediatric Hematology outpatient clinic. Between January 2016 and May 2020, the records of cases between 0-18 years of age with B12 <200 pg/ml were reached.

Findings: The mean age of the patients was 6.4 years, and 49% (n=102) were female and 51% (n=106) were male. It was determined that there was a statistically significant difference between pre-treatment and post-treatment vitamin B12 level, vitamin B12 level and MCV level, and severe vitamin B12 deficiency was more common in infants under 2 years of age ($p:<0,05$). There was no significant relationship between vitamin B12 level and leukopenia ($p:>0,05$). There was no significant difference between vitamin B12 level and clinical response after treatment, between vitamin B12 level and systemic involvement of the complaint, and between treatment methods and clinical response ($p:>0,05$).

Conclusions: Early detection and treatment of vitamin B12 deficiency is of great importance for human health. When treatment is started, especially in patients with severe neurological system involvement (such as cerebral atrophy, convulsion, neuromotor developmental retardation, demyelination), recovery and recovery time is prolonged and sometimes not possible. Individuals who are considering pregnancy, pregnant women and nursing mothers should be informed about taking vitamin

supplements correctly, healthy diet planning and proper nutrition in the transition of babies to complementary foods.

Keywords: Child; MeCbl; vitamin B12



9. KAYNAKÇA

1. Coşkun T. B12 Vitamini. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003; 25: 419-33.
2. Watkins D, Whiteheat VM, Rosenblatt DS. Megaloblastic Anemia. In: Orkin S, Nathan David G, Gingsburg D, Look T, eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2009; 7: 467- 520.
3. Soysal T. Megaloblastik anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri. *Anemiler Sempozyumu*. İstanbul, 2001: 33-47.
4. Leal NA. Vitamin B12 Metabolisms in humans. Dissertation for doctora of philosophy. University of Florida. 2004: 1-156.
5. Maralcan M, Ellidokuz E. Vitamin B12 eksikliği. *Güncel Gastroenteroloji* 2004; 8: 199-204.
6. Poston JM. Cobalamin-dependent formation of leucine and beta-leucine by rat and human tissue. Changes in pernicious anemia. *J Biol Chem*. 1980; 255 (21): 10067-72.
7. Dharmarajan TS, Norkus EP. Approaches to vitamin B12 deficiency. Early treatment may prevent devastating complications. *Postgraduate medicine*. 2001; 110 (1): 99-105; quiz 6.
8. Andres E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJ. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM* 2013; 106: 505-15.
9. Ayalew T, M.D, And Rajiv K, Pruthi, M.D. The biochemical basis of cobalamin deficiency. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 181-6.
10. Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12 and iron. *Annu Rev Nutr*. 2004; 24: 105-31.
11. Monagle PT, Tauro G. Infantile megaloblastosis secondary to maternal vitamin B12 deficiency. *Clin Lab Hematol* 1997; 19: 23-25.
12. Derin S, Koseoglu S, Sahin C, Sahan M. Effect of vitamin B12 deficiency on olfactory function. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016; 6 (10): 1051-5.
13. Stabler SP: Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013; 368: 149–160.
14. Heaton EB, Savage DG, Brust JCM, Garrett TJ, Lindenbaum J: Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* 1991; 70: 229-45.
15. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PWF, Stabler SP, Allen RH: Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 2-11.
16. Çağatay Ü GB. Megaloblastik anemiler, Harrison iç hastalıkları prensipleri. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri. 2004; 15: 674-80.
17. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med*. 1999; 159 (12): 1289-98.
18. Rannelli L, Watterson R, Pandya R, Leung AA. Vitamin B12 deficiency with combined hematological and neuropsychiatric derangements: a case report. *J Med Case Rep*. 2014; 8: 277.
19. Hvas A-M, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B 12 deficiency. An update. *Haematologica* 2006; 91: 1506-12.

20. Sanz-Cuesta, Teresa 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; 12: 394.
21. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood*. 2008; 112 (6): 2214-21.
22. 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; 64: 12.
23. 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; 25: 3124-34.
24. Kimyası G. Vitaminler ve Mineraller. Saldamlı İ, editor 2017: 441.
25. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annual review of nutrition*. 2004; 24: 299-326.
26. Martens JH, Barg H, Warren MJ, et al. Microbial production of vitamin B12. *Appl Microbiol Biot*. 2002; 58: 275-85.
27. Pawlak R, Parrott SJ, Raj S, et al. How prevalent is vitamin B12 deficiency among vegetarians? *Nutr Rev*. 2013; 71: 110-7.
28. Adkins Y, Lönnerdal B. Potential host-defense role of a human milk vitamin B12-binding protein, haptocorrin, in the gastrointestinal tract of breastfed infants, as assessed with porcine haptocorrin in vitro. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1234-40.
29. Gözü kara M. Vitamin B12. *Biyokimya, Ofset Repromat Ltd. şti*. 1990: 706-707.
30. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. Nathan and oski's hematology of infancy and childhood. W-B Saunders Comp. Philadelphia. 2003; 6: 385-415.
31. Herbert V. Vitamin B12; plant sources, requirements, and assay. *Am J Clin Nutr*, 1988; 48: 852-8.
32. Lee GR, Foerster J, Lukens J, et al. Nutritional Factors in the Production and Function of Erythrocytes. *Witrobe's clinical Hematolog*, 1999; 10: 941-64.
33. Bhavagan NV. Vitamin metabolism. *Medical biochemistry*, Florida. Hartcourt Academic Press, 2002; 4: 901-28.
34. Kapadia CR. Vitamin B12 in health and disease: Part I-inherited disorders of function, absorption and transport. *Gastroenterologist* 1995; 3: 329-44.
35. Bozian RC, Ferguson JL, Heyssel RM, Meneely GR, Darby WJ. Evidence concerning the human requirement for vitamin B12. Use of the whole body counter for determination of absorption of vitamin B12. *Am J Clin Nutr*. 1963; 12: 117-29.
36. Darby Wj, Bridgforth Eb, Le Brocqy J, Clark Sl Jr, De Oliveira Jd, Kevany J, et al. Vitamin B12 requirement of adult man. *Am J Med*. 1958; 25 (5): 726-32.
37. German society for nutrition. Reference values for nutrient intake, Frankfurt. *Neuer Umschau Buchverlag*; 2013;1.

38. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. Washington, D.C., National Academy Press; 1998.
39. Kittang E, Schjønby H. Effect of gastric anacidity on the release of cobalamins from food and their subsequent binding to R-protein. *Scand J Gastroenterol.* 1987; 22 (9): 1031-7.
40. Allen RH, Seetharam B, Podell E, Alpers DH. Effect of proteolytic enzymes on the binding of cobalamin to R protein and intrinsic factor. *J Clin Invest.* 1978; 61 (1): 47-54.
41. Beedholm-Ebsen R, van de Wetering K, Hardlei T, Nexø E, Borst P, Moestrup SK. Identification of multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1) as a molecular gate for cellular export of cobalamin. *Blood.* 2010; 115 (8): 1632-9.
42. Rygvold O. Hypovitaminosis B12 following partial gastrectomy by the Billroth II method. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1974; 29: 57-64.
43. Lanzkowsky P. Megaloblastic Anemia. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* New York: Academic Press, 2011; 5: 58-86.
44. Monsen ALB, Refsum H, Markestad T, Ueland PM. Homocysteine and methylmalonic acid in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescence. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 7-21.
45. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ.* 2004; 171 (3): 251-9.
46. Kim Y. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, folate and cancer risk: A paradigm of gene-nutrient interactions in carcinogenesis. *Nutrition Reviews,* 2000; 58: 205-17.
47. McIlroy SP, Dynan KB, Lawson JT, Patterson CC, Passmore AP. Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype and risk for stroke, vascular dementia and alzheimer disease in Northern ireland. *Stroke* 2002; 33 (10): 2351-6.
48. Metz J. Cobalamin deficiency and the pathogenesis of nervous system disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12: 59-79.
49. Weir DG, Scoot JM. The biochemical basis of the neuropathy in cobalamin deficiency. *Balliere's Clin Haematol* 1995; 8: 479-97.
50. Carkeet C, Dueker SR, Lango J, Buchholz BA, Miller JW, Green R, et al. Human vitamin B12 absorption measurement by accelerator mass spectrometry using specifically labeled cobalamin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103 (15): 5694-9.
51. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3:17040.
52. Said HM, Mohammed ZM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins: an update. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006; 22 (2): 140-6.
53. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med.* 2000; 51: 357-75.
54. Hoedemaeker Pj, Abels J, Wachters Jj, Arends A, Nieweg Ho. Investigations about the site of production of castle's gastric intrinsic factor. *Lab Invest.* 1964; 13: 1394-9.

55. Deller Dj, Germar H, Witts Lj. Effect of food on absorption of radioactive vitamin B12. *Lancet*. 1961; 1 (7177): 574-7.
56. Finlayson ND, Simpson JD, Tothill P, Samson RR, Girdwood RH, Shearman DJ. Application of whole body counting to the measurement of vitamin B12 absorption with reference to achlorhydria. *Scand J Gastroenterol*. 1969; 4 (5): 397-405.
57. Herzlich B, Herbert V. Depletion of serum holotranscobalamin II. An early sign of negative vitamin B12 balance. *Lab Invest*. 1988; 58 (3): 332-7.
58. Pediatrik Hematoloji, S. Sema Anak, Gönül Aydoğan, Mualla Çetin, Gülersu İrken, Sabri Kemahlı, Gülyüz Öztürk, M. Akif Yeşilipek 2011; 191.
59. Carmel R, Linker-Israeli M. Monoclonal antibodies to different sites on human transcobalamin II. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1988; 188 (1): 77-81.
60. Rosenblatt DS, Whitehead VM. Cobalamin and folat deficiency: Acquired and hereditary disorders in children. *Semin Hematol*. 1999; 36: 19-34.
61. Lee GR, Foerster J, Lukens J, et al. inherited and drug-induced megaloblastik anemia. *W.s.c. Hematology*, 1999; 10: 973-8.
62. Carmel R. Plasma R binder deficiency. *N Engl J Med* 1988; 318: 1401-2.
63. Azen EA, Denniston C. Genetic polymorphisms of vitamin B12 binding (R) proteins of human saliva detected by iso-electric focussing. *Biochem Genet* 1979; 17: 909-20.
64. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JCM, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318:1720-8.
65. Green R. Metabolite assays in cobalamin and folate deficiency. *Baillieres Clin Haematol*. 1995; 8 (3): 533-66.
66. Carmel R. Subtle and atypical cobalamin deficiency states. *Am J Hematol*. 1990; 34 (2): 108-14.
67. Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE. The natural history of the inherited methylmalonic acidemias. *N Engl J Med*. 1983; 308 (15): 857-61.
68. Green R, Kinsella LJ. Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency. *Neurology*. 1995; 45 (8): 1435-40.
69. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. Anemiler. In: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, eds. *Temel Pediatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi 2010; 1: 975- 81.
70. Vitamin B12 Eksikliği Tanı Ve Tedavi Kılavuzu Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tedavi Kılavuzu 2011:5,6.
71. Andrès E, Affenberger S, Zimmer J, Vinzio S, Grosu D, Pistol G, et al. Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. *Clin Lab Haematol*. 2006; 28 (1): 50-6.
72. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British committee for standards in haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014; 166 (4): 496-513.

73. Mansoor MA, Bergmark C, Svoldal AM. Redox status and protein binding of plasma homocysteine and other aminothiols in patients with early-onset peripheral vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 232-40.
74. Malbora B, Yuksel D, Aksoy A, Ozkan M. Two infants with infantile spasms associated with vitamin B12 deficiency. *Pediatr Neurol*. 2014; 51: 144–6.
75. Koç A. Çocukluk çağında B12 vitamin eksikliği. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi* 2011; 5: 11- 9.
76. Stollhoff K, Schulte FJ. Vitamin B12 and brain development. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 201-5.
77. Hall CA. Function of vitamin B12 in the central nervous system revealed by congenital defects. *Am J Hematol* 1990; 34: 121-7.
78. Georgieff MK, Ramel SE, Cusick SE. Nutritional influences on brain development . *Acta Paediatr*. 2018; 107 (8): 1310-21.
79. Öner T, Guven B, Tavli V, Mese T, Yilmazer MM, Demirpence S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and vitamin B12 deficiency in adolescents. *Pediatrics*. 2014; 133 (1): 138-42.
80. Ganjehei L, Massumi A, Razavi M, Wilson JM. Orthostatic hypotension as a manifestation of vitamin B12 deficiency. *Tex Heart Inst J*. 2012; 39 (5): 722-3.
81. Black MM. Micronutrient deficiencies and cognitive functioning. *J Nutr*. 2003; 133: 3927S-3931S.
82. 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; 37 (3): 461-73.
83. 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.
84. Mtvarelidze ZG, Kvezereli-Kopadze AN, Kvezereli-Kopadze MA. Megaloblastic vitamin B12 deficiency anemia in childhood. *Georgian Med News*. 2009; 170: 57-60.
85. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurements of methylmalonic acid and homocystein vs vitamin B12 and folate. *Clin Chem* 2000; 46: 1277–83.
86. Andrès E, Perrin AE, Kraemer JP, Goichot B, Demangeat C, Ruellan A, et al. Anémies par carence en vitamine B12 chez le sujet âgé de plus de 75 ans: nouveaux concepts. A propos de 20 observations. *Rev Med Interne* 2000; 21: 946–54.
87. Kliegman R, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, Elsevier / Saunders 2015; 20: 1648.
88. Megaloblastic bone marrow (figure). *Atlas of Hematology*. Nagoya University School of Medicine. 1996; 219.
89. Brink C, Hodgkin DC, Lindsey J, Pickworth J, Robertson JR, White JG. X-ray crystallographic evidence on the structure of vitamin B12. *Nature*. 1954; 174 (4443): 1169-71.
90. Cattani D. Pernicious anemia: what are the actual diagnosis criteria? *World J Gastroenterol*. 2011; 17 (4): 543-4.

91. Casella EB, Valente M, de Navarro JM, Kok F. Vitamin B12 deficiency in infancy as a cause of developmental regression. *Brain Dev.* 2005; 27: 592-4.
92. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 3 (3): CD004655.
93. Koç A, Koçyiğit A, Ulukanlıgil M, Demir N. Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş grubu çocuklarda vitamin B12 ve folik asit eksikliği sıklığı ile bağırsak solucanlarıyla ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2005; 48: 308-15.
94. Bahadır 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.
95. Andre's E, Affenberger S, Vinzio S, et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. *Am J Med* 2005; 118: 1154-59.
96. Dali-Youcef N, Andres E An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM* 2009; 102 (1): 17-28.
97. Andres E, Federici L, Affenberger S, Vidal-Alaball J, Loukili NH, Zimmer J et al: B12 deficiency: a look beyond pernicious anemia. *J FamPract* 2007, 56 (7): 537-42.
98. Andres E, Dali-Youcef N, Vogel T, Serraj K, Zimmer J: Oral cobalamin (vitamin B12) treatment an update. *Int J LabHematol* 2009; 31 (1): 1-8.
99. British National Formulary Online. BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Accessed via [www. medicinescomplete. Com /com /mc/bnf/current/on](http://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/on) 07.06.18.
100. Andres E, Serraj K, Mecili M, Ciobanu E, Vogel T, Weitten T. Update of oral vitamin B12. *Ann Endocrinol (Paris).* 2009; 70 (6): 455-61.
101. Deepti Verma¹ Jagdish Chandra¹ Praveen Kumar¹ Shailaja Shukla² Efficacy of oral methylcobalamin in treatment of vitamin B12 deficiency anemia in children. *Shantanu Sengupta³ Pediatr Blood Cancer.* 2017; 64 (12).
102. Slot WB, Merkus FW, Van Deventer SJ, Tytgat GN. Normalization of plasma vitamin B12 concentration by intranasal hydroxocobalamin in vitamin B12-deficient patients. *Gastroenterology.* 1997; 113 (2): 430-3.
103. Tillemans MP, Donders EM, Verweij SL, Van der Hoeven RT, Kalisvaart KJ. Effect of administration route on the pharmacokinetics of cobalamin in elderly patients: a randomized controlled trial. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2014; 76: 21-5.
104. Sharabi A, Cohen E, Sulkes J, et al. Replacement therapy for vitamin B12 deficiency: comparison between the sublingual and oral route. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 56: 635-38.
105. Kwong JC, Carr D, Dhalla IA, et al. Oral vitamin B12 therapy in the primary care setting: a qualitative and quantitative study of patient perspectives. *BMC Fam Pract.* 2005; 6: 8.
106. Quentin C, Huybrechts S, Rozen L, et al. Vitamin B12 deficiency in a 9-month-old boy. *Eur J Pediatr.* 2012; 171: 193-95.

107. Estourgie-van Burk GF, Van der Kuy PHM, de Meij TG, Benninga MA, Kneepkens CMF. Intranasal treatment of vitamin B12 deficiency in children. *Eur J Pediatr.* 2020; 179 (2): 349-52.
108. Metaxas C, Mathis D, Jeger C, Hersberger KE, Arnet I, Walter P. Early biomarker response and patient preferences to oral and intramuscular vitamin B12 substitution in primary care: a randomised parallel-group trial. *Swiss Med Wkly.* 2017; 147: w14421.
109. Berlin H, Berlin R, Brante G. Oral treatment of pernicious anemia with high doses of vitamin B12 without intrinsic factor. *Acta Med Scand.* 1968; 184 (4): 247-58.
110. Castelli MC, Friedman K, Sherry J, Brazzillo K, Genoble L, Bhargava P et al. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B12 formulation and intermittent intramuscular vitamin B12 in normalizing low cobalamin levels: A Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study. *Clin Ther.* 2011; 33 (3) : 358-71.
111. Nyholm E, Turpin P, Swain D, Cunningham B, Daly S, Nightingale P et al. Oral vitamin B12 can change our practice. *Postgrad Med J.* 2003; 79 (930): 218-20.
112. Vanderbrink BA, Cain MP, King S, et al. Is oral vitamin B12 therapy effective for vitamin B12 deficiency in patients with prior ileocystoplasty? *J Urol.* 2010; 184: 1781-85.
113. Mijares Zamuner MB, González V, Abad et al. Intranasal cyanocobalamin; an effective and safe therapeutic alternative.[Article in Spanish]. *Nutr Hosp.* 2014; 30: 462-65.
114. Kim HI, Hyung WJ, Song KJ et al. Oral vitamin B12 replacement: an effective treatment for vitamin B12 deficiency after total gastrectomy in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18: 3711–17.
115. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1167–72.
116. 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-e72.
117. Keskin EY, Keskin M. Severe vitamin B₁₂ deficiency in a 15-year-old boy: presentation with haemolysis and pancytopenia. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015: bcr2015209718.
118. Kerem T, E. Zeynep TV, Işık G, Memet TE Pansitopeni ile seyreden bir vitamin B12 eksikliği anemisi olgusu. *Jour Turk Fam Phy* 2018; 09 (4): 114-18.
119. Sal E, Yenicesu İ, Eroltekin Z, Kaya Z, Kocak U et al. Hemolysis and pancytopenia related vitamin B12 deficiency: A Case Report. *J Hematol Transfus* 2016; 4 (1): 1043.
120. İncecik F, Hergüner MO, Altunbaşak S, Leblebisatan G. Neurologic findings of nutritional vitamin B12 deficiency in children. *Turk J Pediatr.* 2010; 52 (1): 17-21.
121. Birol B , Özlem Ö, Gülin E, Adalet Meral G Çocukluk çağında vitamin B12 eksikliği klinik bulgular ve tedavi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 33 (2): 61-4.
122. Akcaboy M, Malbora B, Zorlu P, Altınel E, Oguz MM, Senel S. Vitamin B12 deficiency in infants. *Indian J Pediatr.* 2015; 82(7): 619-24.

123. Arıcan P, Bozkurt O, Cavusoglu D, Gencpınar P, Haspolat S, Duman O et al. Various neurological symptoms with vitamin B12 deficiency and posttreatment evaluation. *J Pediatr Neurosci*. 2020; 15 (4): 365-9.
124. 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; 96 (3): 239-46.
125. Atay E, Akin M, Ozhan B, Osman O, Karakus YT, Erdogan F. Frequency of hematological findings associated with severe plasma vitamin B12 deficiency in infants and adolescents. *Clin Lab*. 2014; 60 (4): 659-62.
126. Sarbay H, Ay Y. Evaluation of children with macrocytosis: clinical study. *Pan Afr Med J*. 2018; 31: 54.
127. Kaur S, Goraya JS. Dermatologic findings of vitamin B12 deficiency in infants. *Pediatr Dermatol*. 2018; 35 (6): 796-99.
128. Goraya JS, Kaur S, Mehra B. Neurology of nutritional vitamin B12 deficiency in Infants: Case series from India and literature review. *J Child Neurol*. 2015; 30 (13): 1831-7.
129. Hanumante NM, Wadia RS, Deshpande SS, Sanwalka NJ, Vaidya MV, Khadilkar AV. Vitamin B12 and homocysteine status in asymptomatic Indian toddlers. *Indian J Pediatr*. 2008; 75 (7): 751-3.
130. Halıcıoğlu O, Asik Akman S, Sutcuoglu S, Atabay B, Turker M, Akbay S, Yaprak I. Nutritional B₁₂ deficiency in infants of vitamin B₁₂-deficient mothers. *Int J Vitam Nutr Res*. 2011; 81 (5): 328-34.
131. Öncel K, Özbek MN, Onur H, Söker M, Ceylan M. Diyarbakır ilindeki çocuklarda ve adölesanlarda vitamin B12 ve folik asit düzeyleri. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33: 163-9.
132. Umasanker S, Bhakat R, Mehta S, Rathaur VK, Verma PK, Bhat NK et al. Vitamin B12 deficiency in children from Northern India: Time to reconsider nutritional handicaps. *J Family Med Prim Care*. 2020; 9 (9): 4985-91.
133. Ayfer Aydoğdu Çolak, Murat Anıl, Burak Toprak, Engin Köse, Füsün Üstüner. B12 vitamin level in children and its relationship with complete blood count parameters. *Behcet Uz Çocuk Hast Derg*. 2012; 2(2): 75-9.
134. Varkal MA. Genel pediatri polikliniği vakalarında B12 vitamini eksikliği. *Çocuk Dergisi - Journal of Child*. Published online September 21, 2021.
135. Cuevas-Nasu L, Mundo-Rosas V, Shamah-Levy T, Méndez-Gómez Humaran I, Avila-Arcos MA, Rebollar-Campos Mdel 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 .
136. Wright JD, Bialostosky K, Gunter EW, Carroll MD, Najjar MF, Bowman BA, Johnson CL. Blood folate and vitamin B12: United States, 1988-94. *Vital Health Stat* 11. 1998; (243): 1-78.
137. Koc A, Kocyigit A, Soran M, Demir N, Sevinc E, Erel O et al. High frequency of maternal vitamin B12 deficiency as an important cause of infantile vitamin B12 deficiency in Sanliurfa province of Turkey. *Eur J Nutr*. 2006; 45(5): 291-7.

138. Harleen Kaur, Amarjeet Singh Bhatia High prevalence of vitamin B12 deficiency in preschool children 2019; 4: 57-60.
139. Taneja S, Bhandari N, Strand TA, Sommerfelt H, Refsum H, Ueland PM et al. Cobalamin and folate status in infants and young children in a low-to-middle income community in India. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86 (5): 1302-9.
140. Gomber S, Kumar S, Rusia U, Gupta P, Agarwal KN, Sharma S. Prevalence & etiology of nutritional anaemias in early childhood in an urban slum. *Indian J Med Res.* 1998; 107: 269-73.
141. Tomas H, Adamovicova M, Smolka V, Magner M, Hrubá E, Zeman J. Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B12 deficiency-what have we learned? *Eur J Paediatr Neurol.* 2010; 14 (6): 488-95.
142. Jain R, Singh A, Mittal M, Talukdar B. Vitamin B12 deficiency in children: a treatable cause of neurodevelopmental delay. *J Child Neurol.* 2015;30 (5): 641-3.
143. Chandelia S, Chandra J, Narayan S, Aneja S, Chawla HM, Sharma S, Mrig S. Addition of cobalamin to iron and folic acid improves hemoglobin rise in nutritional anemia. *Indian J Pediatr.* 2012; 79 (12): 1592-6.
144. Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tedavi Kılavuzu 2011.
145. Okuda K, Yashima K, Kitazaki T, Takara I. Intestinal absorption and concurrent chemical changes of methylcobalamin. *J Lab Clin Med.* 1973; 81 (4): 557-67.
146. Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *J Pediatr.* 1992; 121 (5 Pt 1): 710-4.
147. Grattan-Smith PJ, Wilcken B, Procopis PG, Wise GA. The neurological syndrome of infantile cobalamin deficiency: developmental regression and involuntary movements. *Mov Disord.* 1997; 12 (1) :39-46.
148. Roschitz B, Plecko B, Huemer M, Biebl A, Foerster H, Sperl W. Nutritional infantile vitamin B12 deficiency: pathobiochemical considerations in seven patients. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90 (3): F281-2.
149. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev.* 2008; 66 (5): 250-5.
150. Von Schenck U, Bender-Götze C, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B12 deficiency in infancy. *Arch Dis Child.* 1997; 77 (2): 137-9.
151. 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; (3): CD004655.
152. Isakov VA, Bogdanova AA, Bessonov VV, Sentsova TB, Tutelyan VA, Lin Y et al. Effects of multivitamin, multimineral and phytonutrient supplementation on nutrient status and biomarkers of heart health risk in a Russian population: A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study. *Nutrients.* 2018; 10 (2): 120.
153. Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, et al. Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia.* 2008; 51 (1): 29-38.

154. Jadhav M, Webb J K, Vaishnava S, Baker SJ. Vitamin B12 deficiency in Indian infants. A clinical syndrome. *Lancet*.1962; 2: 903-7.
155. Agrawal S, Nathani S. neuro-regression in vitamin B12 deficiency. *BMJ Case Rep*. 2009; 2009: bcr06.2008.0235.
156. Zengin E, Sarper N, Kilic SC. Clinical manifestations of infants with nutritional vitamin B12 deficiency due to maternal dietary deficiency. *Acta Paediatrica*. 2009; 98: 98-102.
157. 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.
158. Esnafoğlu E, Yaman E. Vitamin B12, folic acid, homocysteine and vitamin D levels in children and adolescents with obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2017; 254: 232-7.
159. Pepper MR, Black MM. Vitamin B12 in fetal development. *Semin cell dev biol*. 2011; 22 (6): 619-23.
160. Black MM. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food Nutr Bull*. 2008; 29(2 Suppl): S126-31.
161. Folstein M, Liu T, Peter I, Buell J, Arsenault L, Scott T, Qiu WW. The homocysteine hypothesis of depression. *Am J Psychiatry*. 2007; 164 (6): 861-7.
162. Taskesen M, Yaramis A, Pirinccioglu AG, Ekici F. Cranial magnetic resonance imaging findings of nutritional vitamin B12 deficiency in 15 hypotonic infants. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012; 16 (3): 266-70.
163. Lövblad 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; 27 (2): 155-8.
164. Erol I, Alehan F, Gümüs A. West syndrome in an infant with vitamin B12 deficiency in the absence of macrocytic anaemia. *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49 (10): 774-6.
165. Chandra J, Jain V, Narayan S, Sharma S, Singh V, Batra S, et al tremors and thrombocytosis during treatment of megaloblastic anaemia. *Ann Trop Paediatr*. 2006; 26 (2): 101-5.
166. Pearson AG, Turner AJ. Folate-dependent 1-carbon transfer to biogenic amines mediated by methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature*. 1975; 258 (5531): 173-4.
167. Katar S, Nuri Ozbek M, Yaramiş A, Ecer S. Nutritional megaloblastic anemia in young Turkish children is associated with vitamin B-12 deficiency and psychomotor retardation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006; 28 (9): 559-62.
168. Korenke GC, Hunneman DH, Eber S, Hanefeld F. Severe encephalopathy with epilepsy in an infant caused by subclinical maternal pernicious anaemia: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2004; 163 (4-5): 196-201.
169. Biancheri R, Cerone R, Rossi A, Schiaffino MC, Caruso U, Minniti G, Perrone MV, Tortori-Donati P, Veneselli E. Early-onset cobalamin C/D deficiency: epilepsy and electroencephalographic features. *Epilepsia*. 2002; 43 (6): 616-22.

170. Gräsbeck R. Intrinsic factor and the other vitamin B12 transport proteins. *Prog Hematol.* 1969; 6: 233-60.
171. Gräsbeck R, Simons K, Sinkkonen I. Isolation of intrinsic factor and its probable degradation product, as their vitamin B12 complexes, from human gastric juice. *Biochim Biophys Acta.* 1966; 127 (1): 47-58.
172. Chalouhi C, Faesch S, Anthoine-Milhomme MC, Fulla Y, Dulac O, Chéron G. Neurological consequences of vitamin B12 deficiency and its treatment. *Pediatr Emerg Care.* 2008; 24 (8): 538-41.



10. EKLER

