

Süt Çocukluğunda Nutrisyonel B₁₂ Vitamini Eksikliği: Üç Olgu Sunumu

NUTRITIONAL VITAMIN B₁₂ DEFICIENCY IN INFANTS: REPORT OF THREE CASES

Ayla ÖZCAN*, Nazan SARPER**, Gizem SAMLI*

* Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi

**Doç.Dr., Pediatrik Hematolog, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Hematoloji BD, KOCAELİ

Özet

Bu makalede hayvansal proteinleri yetersiz tüketen annelerin anne sütü ile beslenen ve zamanında ek gıdalara geçilmeyen bebeklerinde ortaya çıkan B₁₂ vitamini eksikliğine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

Merkezimize altı aylık bir dönemde 8, 9 ve 10,5 aylık üç süt çocuğu derin anemi, pansitopeni, iştahsızlık, büyüme geriliği, etrafla ilgisizlik, hipotoni, tremor, nöromotor gerilik gibi belirti ve bulgularla başvurmuştur. Tam kan sayımı, düşük serum B₁₂ vitamini düzeyleri, periferik yayma ve kemik iliği bulguları ile B₁₂ vitamini eksikliği tanısı almışlardır. Sadece anne sütü ile beslenen bu bebeklerin annelerinde, düşük sosyoekonomik düzey nedeniyle yetersiz hayvansal protein alımı söz konusudur. Anneler gebelik ve emzirme döneminde vitamin desteği de almamışlar ve serum B₁₂ düzeyleri düşük bulunmuştur.

Süt çocukluğunda B₁₂ vitamini eksikliği ciddi hematolojik ve nörolojik sorunlara neden olabilmektedir. Yetersiz hayvansal protein ile beslenen annelere gebelik ve emzirme döneminde B₁₂ vitamini enjeksiyonu yapılmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Süt çocuğu, B₁₂ vitamini, Anne sütü

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2004, 13:153-159

Summary

In this report we want to pay attention on nutritional vitamin B₁₂ deficiency of exclusively breast-fed infants whose mothers consume inadequate animal proteins.

During a period of six months three infants with 8, 9 and 10,5 months of age were admitted with severe anemia, pancytopenia, anorexia, failure to thrive, apathy, hypotonia, tremor and neuromotor retardation. Whole blood counts, peripheral blood and marrow smears and low serum B₁₂ levels confirmed vitamin B₁₂ deficiency. All the infants were exclusively breast-fed and diets of the mothers contained inadequate animal proteins due to poor social and economic status. Mothers had no vitamin supplementation during pregnancy or lactation and maternal serum B₁₂ levels were low.

B₁₂ vitamin deficiency causes severe hematological and neurological problems in infants. We suggest that parenteral vitamin B₁₂ supplementation to pregnant and lactating women consuming inadequate animal protein will be beneficial.

Key Words: Infant, Vitamin B₁₂, Breast milk

DNA sentezinde koenzim olarak rol oynayan B₁₂ vitamininin eksikliği özellikle hematolojik ve nörolojik sistemleri etkiler. Çocukluk çağında eksikliğe en sık nutrisyonel yetersizlik neden olmakla birlikte B₁₂ vitamininin emilim, taşınma ve metabolizmasındaki bozukluklar da yol açabilir (1). Geliş belirti ve bulguları arasında solukluk, iştahsızlık, anemi, lökopeni, trombositopeni gibi megaloblastik anemiye ait hematolojik özelliklerin yanı sıra beyin, spinal kord ve periferik sinirlerin etkilenmesi sonucu oluşan nörolojik bulgular bulunabilir. Altı aylık bir dönemde 3 olguya rastlama-

mız ve ikisinde hematolojik bulgulara nörolojik bulguların da eşlik etmesi nedeniyle süt çocukluğunda megaloblastik anemiye dikkat çekmek istedik. Tanıdaki gecikmeler bazı hastalarda bu nörolojik bulguların kalıcı olmasına yol açabilmektedir.

Olgu 1: Sekiz aylık kız hasta gözlerini tavana dikme, başını sağa sola sallama yakınmaları ile başvurduğu hastanede yatırılarak 8 gün izlendikten sonra hastanemize sevk edildi. TORCH serolojisi negatif olan hastanın EEG'sinde sağda belirgin olmak üzere yaygın paroksizmal bozukluk, kraniyel tomografisinde serebral kortikal atrofi

vardı. Vajinal yolla, 3200 gr doğduğu, asfiksi öyküsü ve anne-baba arasında akrabalık olmadığı öğrenildi. İlk 4 ay sadece anne sütü almıştı, beş aylıktan sonra kahvaltı, çorba, pirinç unu verilme-ye çalışılmış fakat hasta bunları reddetmiş, çok az miktarda verilebilmişti. Halen anne sütü ile beslenen hastanın ailesinin ekonomik durumunun kötü olduğu ve yılda ancak bir kez et alabildikleri öğrenildi. Anne gebelik ve emzirme döneminde vitamin desteği almamıştı. Ailenin ikinci çocuğuydu. İlk çocuk sağlıklıydı. Akraba evliliği yoktu.

Vücut tartısı 7500 gr (25-50.p), boy 68 cm (50.p), baş çevresi 41,5 cm (10-25.p) idi. Soluk görünen hastanın göz teması yoktu, 3.5 aylıkken başını tutabilmişti, halen desteksiz oturamıyordu. Hastada pansitopeni saptandı. Tam kan sayımında Hb 4,5 g/dl, lokosit 1500/mm³, trombosit 83 000/mm³ ve MCV 99,2 fl bulundu. Periferik yayma, kemik iliği bulguları ve serum B₁₂ vitamin düzeyinin düşüklüğü ile megaloblastik anemi tanısı kondu (Tablo 1). Tam kan sayımında annede anemi saptanmadı ancak annenin serum B₁₂ düzeyi düşüktü.

Olgu 2: On buçuk aylık kız hasta gittikçe belirginleşen solukluk, büyümeme, gelişememe yakınmasına, halsizliğinde eklenmesi üzerine hastanemize getirildi. Miyadında vajinal yolla 2800 gr doğduğu, perinatal dönemde asfiksi yaşamadığı ve anne sütü ile beslendiği öğrenilen hastaya 6 aylıkken ek gıdalar başlanmaya çalışılmış ancak bunları almamıştı. Ailenin üçüncü çocuğuydu, kardeşleri sağlıklıydı. Akraba evliliği yoktu ve sosyoekonomik durumları kötüydü.

Vücut tartısı 6600 gr (3.p), boy 67,3 cm (10.p), baş çevresi 41,7 cm (3.p) olarak belirlendi. Soluk ve gelişmesi geri olan hasta halen desteksiz oturamıyordu. Tam kan sayımında Hb 6,2 g/dl, lokosit 7200/mm³, trombosit 150 000/mm³ ve MCV 98,2 fl saptandı. Serum B₁₂ düzeyinin düşük bulunması, periferik yayma ve kemik iliği bulgularının da desteklemesi ile megaloblastik anemi tanısı aldı. Annede anemi saptanmadı ancak serum B₁₂ düzeyi normal sınırların altındaydı. (Tablo 1). Anne gebelikte ve emzirme döneminde vitamin desteği almamıştı.

Tablo 1. Megaloblastik Anemili Olguların Başvuradaki Laboratuvar Bulguları

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Hb (g/dl)	4,5	6,2	3,8
Htc (%)	13,3	16,6	9,6
Eritrosit (M/μl)	1,34	1,69	1,08
Lökosit / mm ³	1.500	7.200	4.600
Granülosit / mm ³	500	1.600	500
Trombosit / mm ³	83.000	150.000	93.000
MCV (70-86 fl)	99,2	98,2	88,5
Serum demiri (68 ± 3,6 ;16-120 μg/dl)	66	164	247
Total demir bağlama kapasitesi (340±40 μg/dl)	253	250	510
Transferin saturasyonu (>%7)	% 26	%65	%48
Ferritin (7-140 ng/ml)	108	120	414
Vit B ₁₂ (200-800 pg/ml)	48,5	44,13	45,56
Folik asit (1,8-9 ng/ml)	13,37	15,11	16,47
LDH (ü/l)	728	881	5982
T. Bilirubin (mg/dl)	0,49	1,53	0,81
Proteinüri	negatif	negatif	negatif
Anne serumundaki B ₁₂ düzeyi (pg/ml)	181,4	177,8	119,9

Olgu 3: Dokuz aylık erkek hasta bir aydan beri günde birkaç kez kusma, ara ara ateşlenme, 1,5 aydır renginin soluklaşması şikayeti ile başvurdu. Vajinal yolla evde zamanında doğmuştu. Doğduğundan beri anne sütü alan hastaya altıncı aydan itibaren ek gıda olarak sadece salatalık verilmişti. Desteksiz olarak yedinci ayda oturabilmişti. Ailenin beşinci çocuğuydu. İlk üç çocuğun sağlıklı olduğu söylendi. Dördüncü çocuğun da bir kez süt çocukluğu döneminde kansızlık nedeniyle kan transfüzyonu aldığı, doktorların ‘‘iyi beslenmediğini, vitaminsiz kaldığını’’ söyledikleri öğrenildi. Bu çocuğun daha sonra sağlığının düzeldiği belirtildi. Sosyoekonomik durumları kötüydü, yılda birkaç kez et alabiliyorlardı. Anne gebelikte ve emzirme döneminde vitamin kullanmamıştı. Anne-baba arasında ikinci derece akrabalık vardı. Vücut tartısı 7500 gr (10.p), boy 70 cm (25-50.p), baş çevresi 44 cm (10-25.p) olarak belirlendi. Soluk ve zayıf olan hastada pansitopeni saptandı. Tam kan sayımında Hb 3,8 g/dl, lokosit 4600/mm³, trombosit 93000/mm³, MCV 88,5 fl olan hastaya serum B₁₂ düzeyinin düşüklüğü ve periferik yayma ve kemik iliği bulgularının da desteklemesi ile

megaloblastik anemi tanısı kondu. Annede anemi saptanmadı, ancak serum B₁₂ düzeyi düşüktü (Tablo 1).

Hastaların periferik yaymalarında çok iri ve oval eritrositler (makroovalosit), anizositoz, poikilositoz ve nötrofillerde hipersegmentasyon görüldü. Hastaların kemik iliği incelemelerinde eritroid seride hiperplazi, normoblastlarda Howell-Jolly cisimcikleri, özellikle intermediate normoblastlarda çekirdek olgunlaşmasında gecikme, eritrositlerde bazofilik noktalanmalar, dev metamiyelositler ve bantlar, hipersegmente nötrofiller ve megaloblastik eritropoez saptandı. Megakaryositlerin normalden daha az olduğu görüldü. Hastaların idrarlarında proteinüri saptanmadığından Imerslund-Grasbeck sendromu düşünülmedi.

Eritrosit süspansiyonu bir kez transfüze edildikten sonra hastalara 150 µg dozunda B₁₂ vitamini tedavisi intramüsküler yoldan ilk hafta gün aşırı, ikinci hafta, haftada iki kez, üçüncü ve dördüncü hafta haftada bir kez ve 15 gün sonra 1 doz daha uygulanıp sonlandırıldı. İkinci hafta sonunda tedaviye 5mg/kg dozunda oral demir eklendi. Ailelere beslenme konusunda eğitim verildi. Annelere tek doz 1000 µg B₁₂ vitamini intramüsküler yoldan uygulandı. Hastaların ilk 48 saat içinde etrafla ilgileri arttı, göz temasları, aktiviteleri belirgin olarak düzeldi. İlk hafta içinde ek gıdaları isteyerek aldılar. Olgu 1'de konvülsiyon olarak değerlendirilen hareketler tedaviden sonra gözlenmedi. Tüm hastaların trombosit ve lökosit sayıları ilk hafta içinde hızla normal sınırlara geldi. Sekizinci günde olguların lökosit sayıları sırasıyla 7400/mm³, 7600/mm³ ve 8200/mm³ ve trombosit sayıları 275000/mm³, 290000/mm³ ve 240000/mm³ bulundu. Bir buçuk ay sonunda tüm hastaların hemoglobinin düzeyleri 12g/dl ve üzerine yükseldi. Olguların tedavinin 45. günündeki kan sayımları Tablo 2'de verilmiştir. Somatik ve nöromotor gelişimleri hızla normale ulaşan hastaların sekiz aylık izlemlerinde kan sayımları normal değerlerini korumuştur.

Tartışma

Olgularımız hayvansal proteinden eksik beslenen, gebelik ve emzirme döneminde vitamin des-

Tablo 2. Olguların Tedavinin 45. Günündeki Kan Sayımları

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Hb (g/dl)	13,1	13,9	12
Htc (%)	38,2	41,5	35,9
Eritrosit (M/µl)	5,02	4,74	4,47
Lökosit / mm ³	17.300	9.000	15.500
Trombosit / mm ³	457.000	279.000	338.000
MCV (fl)	76,1	87,5	80,4

teği almamış, sosyo-ekonomik durumları kötü annelerin bebekleriydi. Son aylarda anne sütüne ek gıdalar başlanmak istendiğinde hastalar ek besinleri reddetmişti. Anne sütündeki eksikliğin yanı sıra, gerekli ek gıdalara altıncı aydan itibaren geçilememesi, B₁₂ vitamini depolarının boşalmasına, hematolojik, nörolojik ve gastrointestinal belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur. B₁₂ vitamini eksikliğinde, halsizlik, iştahsızlık, büyüme-gelişme geriliği, glossit, ciltte hiperpigmentasyon, kusma, ishal, sistolik üfürüm, ikter gibi semptomların yanı sıra nöromotor gelişme geriliği, parestezi, hipotoni, konvülsiyon, ataksi, demans, hafıza kaybı, kişilik değişikliği, okul başarısında azalma, depresyon gibi nöropsikiyatrik semptomlar görülebilmektedir. B₁₂ vitamini eksikliğinde aneminin yanısıra iki olgumuzda olduğu gibi trombositopeni ve lökopeni de görülebilir. Kemik iliğindeki olgunlaşma kusuru ve eritrosit yaşam süresinde azalma hafif bilirubin artışının nedenidir. Aynı nedenlerle laktat dehidrojenaz da artmıştır (1).

Negatif vitamin B₁₂ dengesinde önce holo-transkobalamin II 50 pg/ml'den 40 pg/ml'ye düşer. Bundan sonra plazmada B₁₂ normal değeri olan 200 pg/ml'nin altına düşmeye başlar. Bir sonraki aşamada eritropoez bozulur, holo-TCII ve B₁₂ daha da azalır ve nötrofillerde hipersegmentasyon başlar. Son olarak hemoglobinin düzeyi düşer ve makrositik anemi gelişir (2).

Megaloblastik anemi saptanan olgularımızda serum folik asit düzeyleri normal sınırlarda, B₁₂ düzeyleri ise çok düşüktü. Çocukluk çağındaki B₁₂ vitamini eksikliği etyolojisinde diyetdeki eksiklik veya annedeki eksiklik, emilim kusuru (intrensek faktör eksikliği, juvenil pernisiyöz anemi,

malabsorbsiyon, gastrektomi, bağırsak rezeksiyonu, Imerslund-Grasbeck sendromu), taşınma kusuru (transkobalamin eksikliği), metabolizma kusuru (B₁₂ vitaminin aktif şekle geçmesini sağlayan enzimlerde eksiklik) rol oynamaktadır. Hastalarımız anne sütü dışında ek besin almamışlardı. Annelerinde anemi saptanmamakla birlikte serum B₁₂ düzeyleri düşüktü ve annelerin beslenme öykülerinden yetersiz hayvansal kaynaklı ürün tükettikleri anlaşılmaktaydı. Hastalarımızda B₁₂ vitamini eksikliğinin ortaya çıkış yaşının 6-12 ay döneminde olması da anne kaynaklı eksikliği desteklemektedir. Juvenil pernisiyöz aneminin 36 aydan sonra, transkobalamin eksikliğinin 12-36 ay arasında belirti verdiği bilinmektedir (2). Transkobalamin II eksikliğinde serum B₁₂ düzeyi normaldir. Transkobalamin I eksikliğinde ise B₁₂ eksikliğine karşın anemi yoktur. Etyolojiyle ilişkili olarak B₁₂ eksikliğinin klinik belirti verme yaşları Tablo 3'te verilmiştir. Maternal nedenli eksiklikte, eksikliğin gebelikte de olması nedeniyle bebeklerin B₁₂ vitamini depoları yetersiz olarak doğdukları, buna anne sütündeki eksikliğin de eklenmesi ile klinik belirtilerin ilk yaşta ortaya çıktığı belirtilmektedir (2). Transkobalamin II eksikliği gibi durumlarda eksikliğin doğumdan sonra başlaması nedeniyle bebekteki depolar 1-3 yıl eksiklik belirtilerinin çıkmasını önlemektedir. Transkobalamin II eksikliğinde ancak çok yüksek dozda ve sık tekrarlanan B₁₂ tedavisinin etkili olduğu bilinmektedir (1,2). Bu durumda hücrelerin taşıyıcı proteine gereksinim duymadan B₁₂ yi kullanabildikleri düşünülmektedir (2). Hastalarda proteinüri olmaması selektif B₁₂ emilim kusuru olan Imerslund-Grasbeck sendromunu düşündürmemektedir. İlk yaşta belirti vermesi beklenen metabolizma kusurlarının çok az sayıda olguda bildirildiği ve tedavisiz yaşamla bağdaşmadıkları bilinmektedir (1). Bu enzim eksikliklerinin rutin laboratuvarlarda gösterilmesi olanağı yoktur. Hastalarımızın tedaviden sonra parenteral B₁₂ vitamini desteği yapılmayan 8 aylık dönemde bir daha megaloblastik anemi geliştirmemeleri metabolizma kusuru olasılığını ortadan kaldırmaktadır. Hastalarımızda genel malabsorbsiyonu düşündürecek kronik ishal öyküsü bulunmamaktadır. Tedaviyi takiben iştahlarının düzelmesi

Tablo 3. Süt Çocuklarında Etyoloji ile İlişkili Olarak Vitamin B₁₂ Eksikliğinin Belirti Verme Yaşları (2)

Eksiklik nedeni	Eksikliğin belirti verme yaşı
Maternal vejeteryanizm	4-6 ay
Maternal pernisiyöz anemi	4-12 ay
İnfant pernisiyöz anemi	36 ay
İnfant TCII eksikliği	12-36 ay

Tablo 4. Vitamin B₁₂ Tüketim Standartları (3)

	Günlük Miktar (m μ)
0-12 ay	0,3
1-3 yaş	0,9
4-9 yaş	1,5
10 yaş ve yukarı	2,0
Gebelik için ek	1,0
Emziren anne için ek	0,5

ve anne sütü dışındaki besinleri yemeye başlamaları ile hızla kilo aldıkları gözlenmiştir.

Hayvan kaynaklı ürünlerle beslenen toplumlar günde 3-32 μ g, sıkı vejeteryanlar günde 0-0,25 μ g B₁₂ vitamini tüketirler. B₁₂ vitamini karaciğer başta olmak üzere böbrek, kalp, et ve balıkta, daha az miktarda da süt, peynir ve yumurta sarısında bulunur (1,2). Anne sütüyle beslenen bebekler için önerilen günlük miktar 0,45 μ g/gündür. Son dönemlerde 0,3 μ g/güne düşürülmüştür. Bu miktar iyi beslenen annelerin sütünde 450 pmol/L B₁₂ vitamini bulunmasına dayanarak saptanmıştır. Anne sütündeki vitamin B₁₂ düzeyi 362 pmol/L (0,49 μ g/L)'nin altına düştüğünde bebeklerin idrarında metil malonik asit atılımı artmaktadır. Vitamin B₁₂ için tüketim standartları Tablo 4'de gösterilmiştir (3).

Önceleri gebelik ve emzirme dönemindeki kadınlarda sadece uzun süreli sıkı vejeteryanlık sonucunda B₁₂ eksikliği ortaya çıktığı sanılırken daha sonra sadece birkaç yıldır sıkı vejeteryan olanlarda, hatta hayvansal kaynaklı ürünleri az miktarda tüketenlerde de B₁₂ vitamini eksikliğinin klinik veya biyokimyasal bulguları ortaya çıktığı

gösterilmiştir. Bu durumun sıklığının gelişmekte olan ülkelerde arttığı bildirilmektedir. Gebe olmayan veya emzirmeyenlerde ise depoların tükenmesinin 20 yıl kadar uzun bir süreyi gerektireceği bilinmektedir (2). Hastalarımızın annelerinde anemi veya nörolojik bulgular ortaya çıkmamakla birlikte serum B₁₂ düzeylerinin düşük olduğu gözlenmiştir. B₁₂ vitamini plasenta yoluyla fetusa geçmektedir. İlk trimester sonunda sağlıklı gebelerin B₁₂ düzeyinin hemodilüsyonla açıklanamayacak derecede düştüğü gösterilmiştir. Son trimesterde ise plasenta ile aktif transport gerçekleşmektedir. Anne sütündeki B₁₂ düzeyi anne serumuna paralellik göstermekle birlikte, anne sütündeki miktarın annenin halen tüketmekte olduğu besinlerdeki B₁₂ miktarından da etkilendiği gösterilmiştir (2). Pernisyöz anemili kişilerde günde 0,1 µg parenteral B₁₂ verilmesinin dahi hematolojik cevap oluşturduğu bildirilmektedir (1). Büyümekte olan bebeğin gereksinimi ise günde 0,3 µg düzeyindedir (3). Bu bilgiler doğrultusunda hastalarımızın annelerinin aldığı kısıtlı B₁₂ vitaminin kendi hematopoezlerini sağlamak için yeterli olduğu ancak sütlerinde yeterli miktarda B₁₂ bulunmadığı sonucu çıkmaktadır. Ya da yeterli folik asit aldıkları için anemik değildirler. Sadece hematolojik parametrelere dayanarak B₁₂ vitamini eksikliği tanısı konursa, erişkinlerde olguların %30'unun atlanacağı, demir eksikliğinin makrositozu maskeleyebileceği bildirilmektedir (4). Erişkin için 2 µg olan günlük gereksinime gebelikte ilave 1µg ve emziren annelere ilave 0,5 µg önerilmektedir (3).

Yetersiz et tüketildiğinde B₁₂ vitamini eksikliğine demir eksikliğinin de eşlik etmesi beklenebilir. Ancak annelerin kan sayımlarında mikrositer anemiye rastlanmadı. Bebeklerin anne sütü alması, anne sütündeki demir emiliminin iyi olması, hastaların büyüme hızlarının yavaş olması demir eksikliğinden koruyucu bir etken olabilir. Ancak megaloblastik aneminin hematopoeze dolayısıyla demir kullanımına engel olarak demir eksikliği anemisini maskeleyesi daha olası gözükmektedir. Hastalarımızın transferrin saturasyonları demir eksikliğini desteklememektedir. Ferritin değerleri de normal veya yüksektir. Demir eksikliği tanısın-

da demir ve demir bağlama kapasitesi değerlerinin sınırlı olduğu bilinmektedir. Serum demirinin, demir emilimi, demirin hemoglobin sentezinde kullanımı, eritrositlerin yıkımı ile açığa çıkan demir ve demir depolarının büyüklüğü gibi çeşitli faktörler arasındaki dengeyi yansıttığı bilinmektedir. Dolaşıma giren ve dolaşımı terkeden demirden de etkilenmektedir. Açlık-tokluk durumu da serum demirinde günde 100 µg/dl'ye varan değişimlere yol açmaktadır. Yine hafif geçici enfeksiyonlarda bile serum demiri düşmektedir. Bu açıdan ferritin akut faz reaktanı olarak artsa da enfeksiyon olmadığında demir depolarını yansıtan daha iyi bir parametredir. Tam kan sayımında belirlenen mikrositer aneminin periferik kan yayması, beslenme veya kan kaybı öyküsü ile desteklenmesi ile demir eksikliği anemisi tanısının konması ve tanının doğruluğunu destekleyen altın standardın da 3-4 haftalık oral demir tedavisine en az 1-2 mg/dl hemoglobin artışı olarak alınan cevap olduğu belirtilmektedir (1,5). Biz de pratik uygulamalarımızda bu yaklaşımı sürdürmekteyiz. B₁₂ vitamini tedavisinin ikinci haftasında hastalarımıza demir vermeye başlanmasının nedeni, hematopoezin hızlanması ile demir gereksiniminin artmaya başlaması, demir verilmezse bir süre sonra B₁₂ tedavisine rağmen yeterli eritrosit yapımının gerçekleşemeyeceği düşüncesi idi. B₁₂ vitamini tedavisine başlanmasıyla hastaların iştahlarının artışı ve hızlı kilo almaya başlamaları da demir gereksinimini arttırmaktaydı.

İnfantil tremor 6 ay-2 yaş arasında gelişme eğilimi ve ağır malnütrisyonu olan çocuklarda görülebilen bir tablo olup generalize veya bir ya da daha çok ekstremitelerde hızlı, ritmik, uykuda kaybolan tremor ile karakterizedir; etiyojide B₁₂ vitamini veya Mg eksikliği yer alabilir (6). Olgu 1'de başını sağa sola sallama, gözlerini bir noktaya dikme başvuru nedenlerindendi. B₁₂ vitamini eksikliğinde bazı vakalarda hiperglisinüri geliştiği ve glisin spinal kord ve beyin sapında inhibisyon, serebral kortekste ise N-metil-D-aspartat glutamat reseptörleri aracılığıyla eksitasyon yaptığı bildirilmekte, tremor gibi anormal hareketlerden hiperglisineminin sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (7).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde 15 yıllık dönemde tanı koyulan 56 megaloblastik anemili çocuğun yedisinde nörolojik bulguya rastlanmış, 5 hastada Immerslund-Gresbeck sendromu, 2 hastada nutrisyonel eksiklik tanımlanmıştır (8).

Olgularımızla aynı etyolojiye bağlı olarak geliştiği öne sürülen megaloblastik anemili süt çocukları ülkemizden rapor edilmiştir (9). Meram Tıp Fakültesine 2002 yılında altı aylık bir sürede başlayan, nutrisyonel vitamin B₁₂ eksikliğine bağlı megaloblastik anemi tanısı almış 7 vaka bildirilmiştir. Annelerin uzun süredir hayvansal kaynaklı gıdaları tüketmediği, bebeklerin sadece anne sütü ile beslendiği, hastaların üçünde vitamin B₁₂ eksikliğine ek olarak folik asit eksikliği de saptandığı rapor edilmiştir (10).

Meksika Ortak Beslenme Araştırma Destek Programında 1982 ile 1986 yılları arasında Solis Vadisi Bölgesinde yapılan çalışmada, tüm gruplarda Vitamin B₁₂ eksikliği prevalansının yüksek olduğu rapor edilmiştir. Hamile olmayan ve emzirmeyen kadınların %19'u, hamile kadınların %15'i ve emziren kadınların %30'unda B₁₂ plazma konsantrasyonları düşük bulunmuştur. Düşük eritrosit sayıları ve bazılarında makrositoza yakınlık eşlik etmektedir (11).

Guatemala'da yapılan bir çalışmada annelerin %46,7'sinde plazma vitamin B₁₂ düzeyi, %32,3'ünde holo transkobalamin II düzeyi, %31'inde anne sütündeki vitamin B₁₂ düzeyi düşük bulunmuş, bebeklerin %12,2'sinin idrarında metil malonik asit atılımı artmıştır (12).

Hindistan'da 18-38 yaş arasında düşük sosyo ekonomik düzeydeki 50 annenin süt ve serumunda vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri saptanmış, vejeteryan olmayanlarda laktovejeteryanlara göre süt ve serum vitamin B₁₂ değerleri yüksek bulunmuştur (13). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan benzer bir çalışmada da vejeteryan annelerin sütlerindeki vitamin B₁₂ düzeyleri düşük bulunmuştur (14).

Ağır megaloblastik anemili vakalarda B₁₂ vitamini uygulaması ile serebral trombotik olaylar ve hipokalemi ile ölüm bildirilmiştir. Tromboz etiyolojisi iyi açıklanamamıştır. Tedavi başlanması

ile potasyum hücre içinde tutulmaktadır. Bu nedenle acil tedavi olarak transfüzyon yapılmalı ve B₁₂ vitamini tedavisi basamaklı uygulanmalıdır. Tedavi ile gastrointestinal ve hematolojik bulgular hızla düzelerken ağır nörolojik bulguların düzelmesi 6 ayı alabildiği gibi kalıcı da olabilmektedir (15).

Vitamin B₁₂ eksikliğinin etiyolojisi ile ilgili laboratuvar testlerinden özellikle emilimin değerlendirilmesini sağlayan Schilling testi pahalıdır ve yapılması süt çocuklarında teknik olarak güçtür. Radyoaktif işaretli B₁₂ vitamini sağlanmasını, yirmi dört saat idrar toplanmasını, idrarın dışkı ile kontamine olmamasını ve idrarda radyoaktif işaretli B₁₂ vitamini miktarının ölçülmesini gerektirmektedir (1,15).

İntrensek faktör eksikliğinin neden olduğu emilim kusuru erişkinlerde B₁₂ vitamini eksikliğinin en sık nedenidir. Adölesanlarda ve 10 yaş altında ise bu durum çok nadirdir (15,16). Nutrisyonel olduğu düşünülen olgulardan ziyade tedaviye yanıtız veya tedaviye bağımlı hastalarda daha ileri tetkikleri yapmak pratik bir yaklaşım olabilir (9).

Sonuç olarak hayvansal kaynaklı proteinleri yeterince tüketmeyen annelerin sadece anne sütü ile beslenen bebeklerinde, 4. aydan başlayarak B₁₂ vitamini eksikliğine bağlı megaloblastik aneminin yanı sıra, beyinde atrofiye kadar giden nörolojik bulgular gelişebilir. Bu hastaların erken tanı ve tedavisi, kobalamin eksikliğine duyarlı olan gelişme sürecindeki beynin kalıcı hasara uğramaması yönünden önem taşır. İyi beslenemeyen gebelere ve emziren annelere vitamin B₁₂ replasmanı yapılmalıdır. Ağır vakaların sağlık kuruluşlarına ulaştırılması ve tanı konduğunu, daha hafif düzeyde etkilenen çok sayıda olgunun ise gözden kaçtığını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kamen BA, Meyers PA. Megaloblastic anemia. In: Miller D.R, Baehner R.L, Miller L.P, eds. Blood diseases of infancy and childhood. 7th ed. St Louis: Mosby Company, 1990: 220-40.
2. Allen LH. Vitamin B₁₂ metabolism and status during pregnancy, lactation and infancy. In: Allen LH, King J, Lönnerdal BO, eds. Nutrient regulation during pregnancy, lactation and infant growth. New York: Plenum Press 1994: 173-86.

3. Baysal A. Beslenme. 5.Baskı, Ankara: Öztekin Matbaası, Hacettepe Üniversitesi yayınları: A/61. 1990 :200-5.
4. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B₁₂ deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001; 138:10-7.
5. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 35-50.
6. Menkes JH. Textbook of Child Neurology. 5. ed. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, 1995: 598-634.
7. Emery ES, Homans AC. Vitamin B₁₂ deficiency: A cause of abnormal movements in infants. *Pediatrics* 1997; 99: 255-6.
8. Kalaycı Ö, Çetin M, Kirel B, Özdirim E, Yetgin S, Aysun S, Gürgey A. Neurologic findings of Vitamin B₁₂ deficiency: Presentation of 7 cases. *Türk J Pediatr* 1996; 38: 67-72.
9. Sarper N, Yılmaz Y, Ceran Ö, İnalan M, Bozaykut A, İnan S. Süt çocukluğunda B₁₂ vitamini eksikliği: Dört olgu sunumu. *Türk Pediatri Arşivi* 2000; 35:169-73.
10. Uçar C, Çalışkan Ü. Maternal nütrisyonel vitamin B₁₂ eksikliğine bağlı infantil megaloblastik anemi vakaları. XXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi bildiri özetleri. *Türk J Haematol (supplement)* 2002; 19: 75.
11. Lindsay AH, Rosado J, Casterline J, Martinez H, Lopez P, Munoz E et al. Vitamin B₁₂ deficiency and malabsorption are highly prevalent in rural Mexican communities. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:1013-19.
12. Casterline JE, Allen LH, Ruel MT. Vitamin B₁₂ deficiency is very prevalent in lactating Guatemalan women and their infants at three months postpartum. *J Nutr* 1997; 127: 1966-72.
13. Bijur AM, Desai AG. Composition of breast milk with reference to vitamin B₁₂ and folic acid in Indian mothers. *Indian J Pediatr* 1985; 52 :147-50.
14. Specker B, Black A, Allen L, Morrow F. Vitamin B₁₂: Low milk concentrations are related to low serum concentrations in vegetarian women and to methylmalonic aciduria in their infants. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 1073-6.
15. Cooper BA, Rosenblatt DS, Whitehead VM. Megaloblastic anemia. In: Nathan DG, Oski FA, ed. Hematology of Infancy and Childhood. 4th edition. Mexico: WB Saunders, 1992: 354-90.
16. Aschenazi S, Weitz R et al. Vitamin B₁₂ deficiency due to a strictly vegetarian diet in adolescence. *Clin Pediatr* 1987; 26: 662-5.

Geliş Tarihi: 21.11.2002

Yazışma Adresi: Dr.Nazan SARPEN
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Hematoloji BD
Derince, KOCAELİ
Nazan_Sarper@hotmail.