

6-18 Yaş Arası Çocuklarda Nutrisyonel Vitamin B₁₂ Eksikliğinde Oral Kobalamin Tedavisinin Etkinliğinin Retrospektif Değerlendirilmesi

A Retrospective Evaluation of the Effectiveness of Oral Cobalamin Treatment in Children Aged 6-18 Years with Nutritional Vitamin B₁₂ Deficiency

Ali PEHLİVAN^a, Erol ERDURAN^b, Ayşenur BAHADIR^b, Gökçe Pınar REİS^b

^aAkçaabat Haçkalı Baba Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Trabzon, Türkiye

^bKaradeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD, Trabzon, Türkiye

ÖZET Amaç: Oral yol ile verilen B₁₂ vitamini tedavisi çocukların tedaviye uyumu için daha uygun bir seçenektir. Çalışmamızda, nutrisyonel B₁₂ vitamini eksikliği olan, 6-18 yaş arası çocuklara uygulanan oral B₁₂ vitamini tedavisinin [siyanokobalamin (Dodex ampul)[®] 1.000 µg/amp, oral yol ile aç karına, ilk 1 hafta her gün 1.000 µg, daha sonraki hafta gūnaşırı 1.000 µg, ardından 2 hafta süresince haftada 2 gün 1.000 µg, takiben 4 ay süresince haftada bir gün 1.000 µg oral B₁₂ idame tedavisi verilmiştir] 4 ay süresince haftada bir gün 1.000 µg olarak verilmesinin etkinliğinin retrospektif değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri ABD, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalında, Ocak 2010-Ocak 2018 tarihleri arasında B₁₂ vitamini eksikliği tanısıyla takip ve tedavi edilen 6-18 yaş grubu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. **Bulgular:** En sık saptanan başvuru şikâyeti baş ağrısı (%28,8) idi. Hastaların %24,1'inde eritrosit dağılım genişliği yüksekliği, %18,8'inde anemi, %7,5'inde lenfopeni, %3,1'inde makrositoz, %2,8'inde nötropeni, %2,7'sinde trombositopeni ve %30,1'inde homosistein yüksekliği, %15,6'sında idrar metilmalonik asit yüksekliği bulunmuştur. Tedavi sonrası vitamin B₁₂ seviyesi ve hemoglobin değerleri tedavi öncesine göre anlamlı derecede yüksek (p<0,05) saptanmakla beraber ortalama serum B₁₂ seviyeleri 191,4 pg/mL (<200 pg/mL) olarak sonuçlandı. İdame tedavide, 4 ay süre ile verilen haftalık 1.000 mcg siyanokobalamin tedavisinin başarı oranı %27,7 idi. **Sonuç:** Oral yol ile verilen tedavinin etkili olmakla beraber, 6-18 yaş grubu hastalarda 4 aylık, haftada bir gün verilen idame tedavinin yeterli olmadığı kanaatine varılmıştır, bu nedenle oral yoldan verilecek B₁₂ vitamini idame tedavisinin haftada bir günden daha sık verilmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

ABSTRACT Objective: Orally administered vitamin B₁₂ treatment is a more suitable option for children to adapt to the treatment. In this study, it was aimed to retrospectively evaluate the effectiveness of oral vitamin B₁₂ treatment [cyanocobalamin (Dodex ampoule)[®] 1,000 µg/amp, orally on an empty stomach, 1,000 µg every day for the first week, 1,000 µg every other day for the next week, then 1,000 µg twice a week for two weeks, then 1,000 µg once a week for 4 months oral B₁₂ maintenance therapy] conducted on children aged 6-18 years with nutritional vitamin B₁₂ deficiency. **Material and Methods:** The files of 6-18 age group patients who were followed up and treated with the diagnosis of vitamin B₁₂ deficiency at Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Hematology and Oncology between January 2010 and January 2018 were analyzed retrospectively. **Results:** The most common complaint was: headache (28.8%). Patients were diagnosed with high red cell distribution width in 24.1%, anemia in 18.8%, lymphopenia in 7.5%, macrocytosis in 3.1%, neutropenia in 2.8% and thrombocytopenia in 2.7%. Homocysteine elevation was found in 30.1% and urinary methylmalonic acid elevation in 15.6% of the patients. Serum vitamin B₁₂ levels which are evaluated after treatment and hemoglobin values increased. Although these values were found to be significantly higher (p<0.05) compared to the values before the treatment, the mean serum B₁₂ levels were 191.4 pg/mL (<200 pg/mL). In maintenance treatment, the success rate of 1,000 mcg cyanocobalamin treatment given for 4 months, once-a-week was 27.7%. **Conclusion:** Although oral treatment is effective, it has been concluded that a 4-month, once-a-week maintenance treatment is not sufficient in 6-18 age group patients. Therefore, we believe that it will be more appropriate to offer an oral vitamin B₁₂ maintenance treatment more frequently than once a week.

Anahtar Kelimeler: B₁₂ vitamini eksikliği; çocuk; oral tedavi

Keywords: Vitamin B₁₂ deficiency; child; oral treatment

Correspondence: Ali PEHLİVAN

Akçaabat Haçkalı Baba Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Trabzon, Türkiye

E-mail: alipehliyan61@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

Received: 24 May 2022

Received in revised form: 14 Aug 2022

Accepted: 27 Sep 2022

Available online: 13 Oct 2022

2146-8990 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

İnsanlar ve çok hücreli bitkiler kobalamin sentezleyemediklerinden ötürü, insanların ihtiyacı olan B₁₂ vitamini, hayvansal gıdalar tarafından sağlanır. B₁₂ vitamininin en önemli işlevleri; DNA sentezi üzerinden hücre bölünmesi, s-adenozil metiyonin sentezi üzerinden sinir sistemi miyelinizasyonu ve gastrointestinal sistem epitelizasyonunda rol almıştır.¹

B₁₂ vitamini eksikliği, hematolojik bulgularının (pansitopeni/bisitopeni) yanı sıra nörogelişimsel bozukluklara, sinirlilik, hâlsizlik, hipotoni, ataksi, apati, titreme ve erken tedavi edilmezse nöbetlere dahi yol açan sinir sistemi bozukluklarına neden olur.²

Günlük alınması gereken B₁₂ vitamini, bebeklik döneminde 0,4 µg/gün iken adölesan döneme doğru artış göstererek 2,4 µg/gün seviyesine çıkmaktadır.³ Yeterli miktarda hayvansal gıda ile beslenemeyenlerde (düşük sosyoekonomik düzey, vejetaryenler vb.) B₁₂ vitamini eksikliğinin ortaya çıkma riski yüksektir ve B₁₂ vitamini eksikliği bulguları, alım eksikliği başladıktan yıllar sonra görülebilmektedir.

B₁₂ vitamini eksikliğinin ağır derecede ve uzun süredir mevcut olduğu hastalarda mental, nörolojik ve gelişimsel hasarlar kalıcı olabilmektedir.⁴ Bu nedenle B₁₂ eksikliğinin etkin bir şekilde tedavi edilmesi çok önemlidir.

Literatürde, çocuklarda B₁₂ vitamini eksikliğinin tedavisiyle ilgili çok farklı tedavi rejimleri bulunmaktadır. Oral yol ile verilen B₁₂ vitamini tedavisi çocukların tedaviye uyumu için daha uygun bir seçenektir. Nütrisyonel B₁₂ vitamini eksikliği olan çocuklarda oral B₁₂ vitamini tedavisinin etkinliğinden bahseden çalışma sayısı kısıtlıdır. Bahadır ve ark.nın bölümümüzde yaptıkları çalışmada, oral yol ile verilen B₁₂ vitamini tedavisinin etkin bir yöntem olduğu gösterilmesine rağmen 7-18 yaş grubu çocuklarda, idame tedavide 4 veya 8 ay süresince haftada bir defa oral 1.000 µg vitamin B₁₂ tedavisinin yetersiz olduğu bulunmuştur.⁵

Bu çalışmada, nütrisyonel B₁₂ vitamini eksikliği olan, 6-18 yaş arası 882 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastalara, siyanokobalamin (Dodex ampul®, Deva, Türkiye) 1.000 µg/amp, oral yol ile aç karnına, ilk 1 hafta her gün 1.000 µg, daha sonraki hafta günün başında 1.000 µg, ardından 2 hafta süresince haftada 2

gün 1.000 µg, takiben 4 ay süresince haftada bir gün 1.000 µg olarak verildiği tespit edilmiş olup, oral B₁₂ idame tedavisinin, 4 ay süresince haftada bir gün 1.000 µg olarak verilmesinin etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri ABD, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalında, Ocak 2010-Ocak 2018 tarihleri arasında B₁₂ vitamini eksikliği tanısıyla takip ve tedavi edilen 6-18 yaş grubu hastaların dosyaları geriye dönük olarak (retrospektif) incelendi. Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 31 Aralık 2018 tarihli onayı (protokol no: 2018/317, sayı: 24237859-20) alındı. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı.

ÇALIŞMA GRUBUNUN ÖZELLİKLERİ

Seçilen hastaların bilgilerine, dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ve hastane otomasyon sistemi kayıtları kullanılarak ulaşıldı. Nütrisyonel B₁₂ vitamini eksikliği olan hastalar (ek kronik hastalığı olmayan, proteinüri saptanmayan) çalışma grubu olarak belirlendi. B₁₂ vitamini eksikliği tanısı için serum B₁₂ vitamini düzeyi <200 pg/mL olarak kabul edildi. Bu yöntemle 882 hasta belirlendi ve dosyaları tarandı. Sekiz yüz seksen iki hastanın 575'i (%65,2) tedavileri başladıktan sonra poliklinik takiplerine devam etmeyerek takipten çıkmış olduğundan sadece başvuru verileri değerlendirilebildi. Poliklinik takibine devam eden 307 hastanın (%34,8) ise tedaviye yanıtları ve mevcut diğer verileri değerlendirildi.

ÇALIŞMA GRUBUNDA İNCELENEN PARAMETRELER

Vitamin B₁₂ eksikliği tespit edilen vakalarda; başvuru yaşı, cinsiyet, başvuru şikâyeti, fizik muayene bulguları, serum B₁₂ vitamini düzeyleri (başvuruda ve 4 aylık tedavi bitiminden sonra takip eden 1-3 ay içinde bakılan), tam kan sayımı ve parametreleri, idrar metilmalonik asit (MMA) ve serum homosistein değerleri, tam idrar tahlilinde proteinüri verileri kaydedildi. Periferik yayma bulguları, hasta dosyalarında net olarak kayıt altına alınmadığı görüldüğünden, çalışma kapsamına alınamadı.

Hemoglobin (Hb) için alt sınırlar; 6-11 yaş için 11,5 g/dL, 12-14 yaş için ve >15 yaş kızlarda 12 g/dL, >15 yaş erkeklerde 13 g/dL olarak kabul edildi. Yaşa göre Hb değerinin düşük olması anemi olarak değerlendirildi.⁶ Nötrofil ve lenfosit sayısı için alt sınır; 6-18 yaş için 1.500/mm³, trombosit sayısı için ise 150.000/mm³ kabul edildi.⁷ Nötropeni, lenfopeni, trombositopeni durumları değerlendirildi. Ortalama eritrosit hacmi [mean corpuscular volume (MCV)] normal değerleri; 6-9 yaş için 76-90 fL, 10-18 yaş için 78-95 fL olarak kabul edildi.⁷ Yaşa göre MCV değerinin yüksek olması makrositoz olarak değerlendirildi. Eritrosit dağılım genişliği [red cell distribution width (RDW)] >%14, anizositoz olarak kabul edildi.⁸ Serum homosistein değerinin >15 µmol/L, idrar MMA düzeyinin >3,6 µmol/mmol kreatin olması yüksek olarak değerlendirildi.⁹

Hastalara; siyanokobalamin (Dodex ampul)[®] 1.000 µg/amp, oral yol ile aç karnına, ilk 1 hafta her gün 1.000 µg, daha sonraki hafta günün başında 1.000 µg, ardından 2 hafta süresince haftada 2 gün 1.000 µg, takiben 4 ay süresince haftada bir gün 1.000 µg olarak verilmişti.⁵

Serum B₁₂ vitamini düzeylerine göre hastalar; 60 pg/mL'den küçük olanlar 1. grup, 60-150 pg/mL arasında olanlar 2. grup, 150-200 pg/mL arasında olanlar 3. grup olarak değerlendirilerek Hb, MCV, RDW, homosistein düzeyleri karşılaştırıldı.

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

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen sonuçlar SPSS (IBM CORP., Armonk, NY, USA) programına aktarılıp istatistiksel analizleri yapıldı. Verilerin analizinde SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Verilerin özetlenmesinde sayısal veriler için ortalama ve standart sapma, niteliksel veriler için sayı ve yüzde kullanıldı. Yapılan analizlerle, verilerin normal dağılım gösterdiği anlaşıldı ve parametrik testlere uygunluğu saptandı. Gruplar arasındaki farklılıkların tespitinde t-testi ve varyans analizi, değişkenler arasındaki ilişkilerin tespitinde ise korelasyon analizine başvuruldu. İki'den fazla gruplar arasındaki farklılıkların kaynağını tespit etmek amacıyla da "post hoc" testlerinden varyansların eşit dağılımı durumunda Scheffe, eşit olmadı-

ğında ise Games-Howell testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak verilerin aritmetik ortalama±standart sapmaları hesaplandı. Sonuçların yorumlanmasında p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 882 hasta; 474 (%53,8) kız, 408 (%46,2) erkek çalışma grubunu oluşturdu. Yakınmaları kaydedilmiş olan 756 hastanın, sık görülen başvuru yakınmaları **Tablo 1**'de görülmektedir.

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

Daha nadir olarak gözlenen bulgular olarak; anksiyete, gözlerde kararma, dikkat eksikliği, iştahsızlık, yaygın vücut ağrısı, kilo alamama, konuşma bozukluğu, öğrenme güçlüğü gibi şikâyetlerin de her biri <%1 sıklıkta saptandı. Yakınması olmayan 70 (%9,3) hastada rastlantısal olarak B₁₂ vitamini eksikliği saptandığı görüldü. Fizik muayene bulguları incelendiğinde, patolojik bulgusu olan 3 hasta mevcuttu; bunlardan 2 tanesinde Romberg bulgusu pozitif, 1'inde ise koreoatetoz hareketler saptanmıştı.

Kızlar (127,2±32,6) ile erkeklerin (125,7±30,4) serum B₁₂ vitamini ortalaması arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Hastaların başvuru esnasında tedavi öncesi bakılan; serum B₁₂ vitamini ortalaması 126,5±31,6 pg/mL (30-196), Hb ortalaması 13,1±1,8 g/dL (4,3-17,9), MCV ortalaması 84,5±7,1 (50,5-122,3 fL), RDW ortalaması %13,7±2,3 (11,3-42,1), homosistein ortalaması 17,1±28,7 (3-428) µmol/L, idrar MMA ortalaması 2,4±4,4 (0-39) µmol/mmol kreatin idi. Tam

TABLO 1: Hastaların sık görülen *başvuru yakınmaları.

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

* Hastalarda birden fazla şikâyet mevcuttu.

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

Anemi, nötropeni, lenfopeni, trombositopeni, RDW yüksekliği olan ve olmayan hastaların serum B₁₂ vitamini ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmazken (p>0,05), makrositozu olan hastaların serum B₁₂ vitamini ortalaması makrositozu olmayan hastalara göre anlamlı derecede düşük saptandı (p: 0,001). Sonuçlar **Tablo 2**'de görülmektedir.

Serum B₁₂ vitamini düzeyi ile Hb, RDW, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı arasında anlamlı bir korelasyon yok iken serum B₁₂ vitamini düzeyi ile MCV arasında anlamlı negatif yönde bir korelasyon saptandı (p: 0,000, r: -0,149). Serum B₁₂ vitamini düzeyi azaldıkça MCV artmaktaydı.

Hastaların yaşlarına göre MCV değerleri göz önüne alındığında; MCV yüksekliği olanların serum vitamin B₁₂ düzeyleri diğerlerine göre anlamlı olarak düşüktü (p<0,05). Sonuçlar **Tablo 3**'te Grupların Hb değerleri karşılaştırıldığında; 2. grup Hb değeri 3. gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu (p: 0,001). 1. grup, 2. grup ve 3. grup kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Grupların MCV ortalamalarına bakıldığında, 1. grup MCV değeri; 2. grup ve 3. gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p: 0,003 ve p: 0,001). 2. grup MCV değeri, 3. gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu (p: 0,028). Grupların RDW

yüksekliğine bakıldığında, 1. grup RDW değeri 2. grup ve 3. gruptan yüksek bulunurken (sırasıyla p: 0,001 ve p: 0,04); 2. grup RDW değeri ile 3. grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05). Grupların homosistein yüksekliğine bakıldığında, 1. grup homosistein değeri 2. grup ve 3. gruptan yüksek bulunurken (sırasıyla p: 0,019 ve p: 0,013); 2. grup homosistein değeri ile 3. grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05). 1., 2. ve 3. grupların Hb, MCV, RDW, serum homosistein düzeyleri karşılaştırmaları **Tablo 4**'te görülmektedir.

Tedavi öncesi ve sonrası, 13-18 yaş arası grubundaki hastaların serum vitamin B₁₂ seviyesi, 6-12 yaş grubundan anlamlı derecede düşük saptandı (p: 0,000). Sonuçlar **Tablo 5**'te görülmektedir.

Homosistein düzeyleri yüksek olan vakaların serum B₁₂ vitamini seviyeleri (110,4±33,6 pg/mL), normal olan vakalara (128,3±30,1 pg/mL) göre anlamlı derecede düşük saptandı (p: 0,000).

İdrar MMA düzeyleri yüksek olan vakaların serum B₁₂ vitamini düzeyleri (123,7±32,9 pg/mL) ile normal aralıkta olan vakaların serum B₁₂ vitamini seviyeleri (122,9±31,7 pg/mL) arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

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

Tedavi sonrası bakılan serum vitamin B₁₂ seviyesi ve Hb değerleri, tedavi öncesine göre anlamlı derecede yüksek saptandı (p: 0,000). Sonuçlar **Tablo 6**'da verilmiştir.

TABLO 2: Tam kan sayımı ve eritrosit indekslerinde patolojik bulgusu olan ve olmayan vakaların serum B₁₂ vitamini ortalamalarının karşılaştırılması.

Bulgu	(+ vakaların serum vitamin B ₁₂ ortalaması (pg/mL))		(-) vakaların serum vitamin B ₁₂ ortalaması (pg/mL)		p değeri
	$\bar{X} \pm SS$	Minimum-maksimum	$\bar{X} \pm SS$	Minimum-maksimum	
Anemi (n=166)	124,7±35,3	(30-196)	126,9±30,7	(50-195)	0,447
Nötropeni (n=25)	126,7±31,4	(50-187)	120,2±38,1	(30-196)	0,312
Lenfopeni (n=81)	122,6±35	(30-196)	126,9±31,2	(34,9-193)	0,240
Trombositopeni (n=24)	124,6±31,5	(55-178)	126,5±31,6	(30-196)	0,767
Anizositoz (n=233)	126,8±33	(30-196)	126,4±31,1	(50-194,9)	0,852
Makrositoz (n=27)	97,7±42,7	(30-194,3)	127,4±30,7	(35-196)	0,001

SS: Standart sapma.

TABLO 3: MCV değerlerine göre vakaların serum B₁₂ vitamini seviyeleri.*

Vakalar (n=882)	B ₁₂ vitamini (pg/mL)
	$\bar{X} \pm SS$
MCV düşük (n=86)	132,4±28,6 ^a
MCV normal (n=769)	126,8±31,1 ^b
MCV yüksek (n=27)	99,6±42,5 ^c

*MCV değerleri için yaşa göre referans aralıkları kullanıldı.⁷ a-b: p=0,205; a-c: p=0,002; b-c: p=0,009; MCV: Ortalama eritrosit hacmi; SS: Standart sapma.

HASTALARIN TAKİP VE TEDAVİ SONUÇLARI

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

(%58,5) poliklinik takiplerine gelmediği gözlenmiştir.

Sekiz yüz seksen iki hastanın 575'i (%65,2) ise tedavileri başladıktan sonra poliklinik takiplerine devam etmeyerek takipten çıkmıştır.

Dört aylık, haftalık oral 1.000 µg B₁₂ vitamini tedavisi verilip tedavi kesildikten 1-3 ay sonra bakılan serum B₁₂ vitamini düzeyleri <200 pg/mL olan 92 (%41,5) hasta poliklinik izlemelerine devam etmiştir. Poliklinik takip durumuna göre hastalar Şekil 1'de şematize edilmiştir.

TARTIŞMA

B₁₂ vitamini eksikliği, küresel ölçekli bir sağlık problemidir. Gelişmiş ülkelerde, çocuklarda %1-3'lük bir yaygınlık bildirilmişken, gelişmekte olan ülkelerde yetersiz beslenme nedeniyle çocuklarda görülme sıklığı %40'a kadar çıkabilmektedir.^{10,11} Bölümümüzde,

TABLO 4: Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 hastalarının Hb, MCV, RDW, homosistein düzeyleri karşılaştırılması.

Gruplar	Hb (g/dL) ($\bar{X} \pm SS$)	MCV (fL) ($\bar{X} \pm SS$)	RDW ($\bar{X} \pm SS$)	Homosistein (µmol/L) ($\bar{X} \pm SS$)
Grup 1 (n=16)	11,6±4,1 (a)	98,5±13,9 (d)	18,1±8,7 (g)	59,3±45,3 (j)
Grup 2 (n=652)	13,2±1,7 (b)	84,6±6,5 (e)	13,6±1,8 (h)	16,7±27,2 (k)
Grup 3 (n=214)	12,8±1,6 (c)	83,1±7,1 (f)	13,8±2,1 (i)	13,5±27,6 (l)

a-b: p=0,289; d-e: p=0,003; g-h: p=0,001; j-k: p=0,019; a-c: p=0,513; d-f: p=0,001; g-i: p=0,004; j-l: p=0,013; b-c: p=0,001; e-f: p=0,028; h-i: p=0,468; k-l: p=0,558; Hb: Hemoglobin; MCV: Ortalama eritrosit hacmi; RDW: Eritrosit dağılım genişliği; SS: Standart sapma.

TABLO 5: Yaş gruplarına göre, tedavi öncesindeki ve sonrasındaki serum B₁₂ vitamini ortalamaları karşılaştırması.

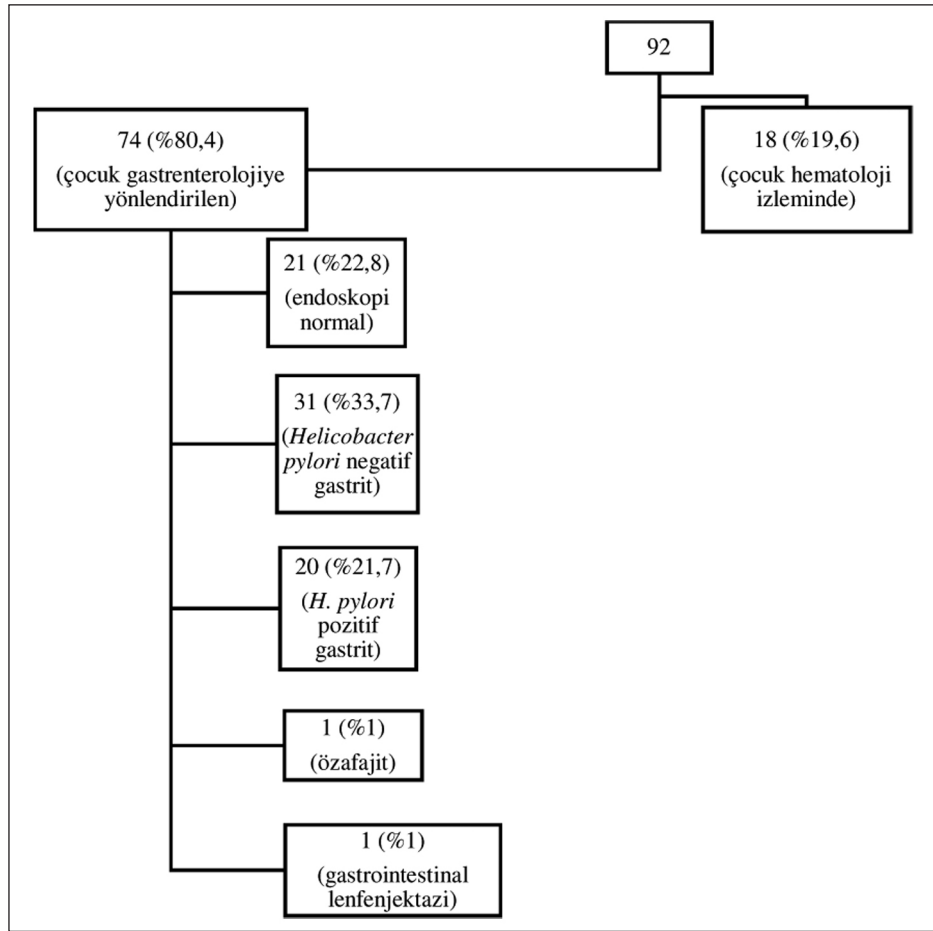
Yaş grupları	B ₁₂ vitamini (pg/mL)	
	Tedavi öncesi $\bar{X} \pm SS$ (minimum-maksimum)	Tedavi sonrası $\bar{X} \pm SS$ (minimum-maksimum)
6-12 yaş (n=258)	135,4±30,4 (50-196)	210,6±103,7 (77-659)
13-18 yaş (n=624)	122,8±31,4 (30-194,3)	182,9±79,7 (74-572)
p değeri	0,000	0,000

SS: Standart sapma.

TABLO 6: Vakaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum vitamin B₁₂ seviyesi ve Hb değerleri.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
Vitamin B ₁₂ (pg/mL) (n=307)	$\bar{X} \pm SS$ (minimum-maksimum) 122,8±31,9 (30-196)	$\bar{X} \pm SS$ (minimum-maksimum) 191,4±88,5 (74-659)	0,000
Hb (g/dL) (n=318)	$\bar{X} \pm SS$ (minimum-maksimum) 13,1±1,5 (6,3-17,0)	$\bar{X} \pm SS$ (minimum-maksimum) 13,5±1,3 (9,1-17)	0,000

Hb: Hemoglobin; SS: Standart sapma.



ŞEKİL 1: Tedavi sonrası serum vitamin B₁₂ seviyesi <200 pg/mL tespit edilip poliklinik izlemine devam eden vakaların takip durumu.

ülkemiz Doğu Karadeniz Bölgesi ortaokul çocukları üzerinde yapılan bir çalışmada ise B₁₂ vitamini eksikliği prevalansı %61,8 gibi yüksek oranda bulunmuştur.¹² Çocuklarda B₁₂ vitamini eksikliğinin erken dönemde saptanması ve etkin şekilde tedavi edilmesi, anemi ve ilişkili komplikasyonlar ile kalıcı nörolojik bozuklukların önlenmesi için çok önemlidir. B₁₂ vitamini eksikliğinin en yaygın nedeni yetersiz alımdır.¹³ Çalışmamızda, 6-18 yaş arası çocuklarda nütrisyonel B₁₂ vitamini eksikliğinde, oral yolla aç karnına haftada bir 1.000 mcg/gün 4 ay süre ile idame olarak verilen siyanokobalaminin idame tedavide etkinliği incelenmiştir.

Çalışmamızda, en sık saptanan başvuru şikâyetleri sırası ile baş ağrısı (%28,8), baş dönmesi (%11,5), hâlsizlik (%10,8), bayılma (%9,5) gibi nörolojik semptomlar idi. Serin ve Arslan'ın yaptığı ça-

alışmada da çalışmamıza benzer şekilde en sık gözlenen yakınmalar baş dönmesi, bayılma ve hâlsizlik idi.¹⁴ Sezgin Evim ve ark.nın yaptığı diğer bir çalışmada en sık gözlenen yakınmalar ise hâlsizlik, gelişme geriliği ve hematolojik yakınmalar idi.¹⁵ Çalışmamızda, 6-18 yaş arası hastalar değerlendirmeye alındığından, büyük çocuklarda baş ağrısı, baş dönmesi gibi şikâyetleriyle başvurunun daha sık görülüyor olmasının, yaş seviyesine göre bilinçlilik düzeyi ve kendini ifade yetisinin daha iyi olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Calik ve ark.nın, baş ağrısı ile B₁₂ vitamini eksikliği ilişkisini inceledikleri çalışmada, B₁₂ vitamini eksikliği ile baş ağrısı yakınması arasında anlamlı ilişki bulunmuş ve verilen tedavi ile şikâyetlerin anlamlı derecede gerilediğini göstermişlerdir.¹⁶ Bu sonuçlar, benzer nörolojik yakınma ve bulguları olan çocukla-

rın, B₁₂ vitamini eksikliği açısından da mutlaka değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Literatürde yapılan birçok çalışmada, B₁₂ vitamini eksikliği ile cinsiyet, yaş arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır.¹⁷ Çalışmamızda da kız ve erkek cinsiyetlerde B₁₂ vitamini eksikliği açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda, hastaların %24,1'inde RDW yüksekliği, %18,8'inde anemi, %7,5'inde lenfopeni, %3,1'inde makrositoz, %2,8'inde nötrojeni, %2,7'sinde trombositopeni tespit edildi. RDW yüksekliğinin yaygın oranda gözlenmesi literatürle uyumlu bulundu.^{18,19} Anemi, nötrojeni, lenfopeni, trombositopeni, RDW yüksekliği olan ve olmayan hastaların serum B₁₂ vitamini ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmazken (p>0,05), makrositozu olan hastaların serum B₁₂ vitamini ortalaması makrositozu olmayan hastalara göre anlamlı derecede düşük saptandı (p<0,05). Makrositozun, B₁₂ vitamini eksikliğinin önemli bir göstergesi olduğunu düşünüyoruz ve bu hastalarda mutlaka serum vitamin B₁₂ seviyesine bakılmasını öneriyoruz.

Düşük serum demir düzeyi olan vakalarda makrositoz maskelenebilir, ayrıca demir eksikliği ile birlikte B₁₂ vitamin eksikliği olması sonucunda, MCV'nin normal ya da düşük olması tanıya yanılığa neden olabilir.¹⁸ B₁₂ vitamini eksikliği ile ilgili yapılan çalışmalarda, B₁₂ vitamini eksikliğinin hemogram parametrelerine her zaman yansımayaabileceği gözlenmiştir.²⁰ Bu bağlamda çalışmamızda, vakaların sadece %3,1 gibi düşük bir kısmında makrositoz olması dikkat çekicidir. Buradan hareketle, asemptomatik hastalarda bile tam kan sayımı bulguları yorumlanırken MCV'ye göre karar verilmemesi, makrositoz gözlenmesi de B₁₂ vitamini eksikliğinin olabileceğinin düşünülmesi gerekmektedir. Anemi gelişmeden de farklı ve nonspesifik klinik özellikler görülebildiğinden, özellikle az gelişmiş ülkelerdeki çocuklarda ciddi klinik hastalıklardan kaçınmak için farkındalık ve temkinli yaklaşım şarttır.

Çalışmamızda, homosistein düzeyleri yüksek olan vakaların normal olan vakalara göre serum B₁₂ vitamini seviyeleri anlamlı derecede düşük saptandı (p<0,05). Ayrıca hastaların %30,1'inde homosistein

yüksekliği tespit edildi. Literatürde de birçok çalışma ile bu bulgumuz desteklenmektedir.^{21,22}

Çalışmamızda, B₁₂ vitamini düzeylerine göre hastalar gruplandırıldığında, (0-60 pg/mL 1. grup, 61-149 pg/mL 2. grup, 150-199 pg/mL 3. grup), MCV, RDW ve homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında; 1. grubun MCV, RDW ve homosistein ortalamaları anlamlı derecede yüksekti. 2. grubun MCV ortalaması da 3. gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanırken homosistein ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0,05). Serum B₁₂ vitamini düzeyleri 60 pg/mL'den küçük olanlarda serum homosistein düzeyi seviyelerinin normalin 3-10 katı kadar arttığı bulundu. Yapılan bir çalışmada, serum B₁₂ vitamini düzeyleri 60 pg/mL'den küçük olan vakalarda, nörolojik bozuklukların daha sık görüldüğü raporlanmıştır.²³ Plazma homosistein düzeylerinde, 15-20 µmol/L aralığında orta dereceli yükselmelerin bile vasküler hastalık için önemli bir risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur.²⁴ Yüksek homosistein seviyeleri; ateroskleroz, serebrovasküler hastalık ile nörodegeneratif bozukluklara neden olabilir ve genellikle B₁₂ vitamin takviyesi ile normalleştirilebildiğinden, klinisyenlerin dikkatinde olmalıdır.²⁵ Böylece B₁₂ eksikliğinin erken dönemde yakalanması, homosistein düzeyleri aşırı derecede yükselmeden etkin şekilde tedavi edilebilmesi, olası birçok komplikasyonun önlenmesinde uygun maliyetli bir yaklaşım olacaktır. Ayrıca, RDW değerlerinin 1. grupta daha yüksek oluşu, RDW yüksekliği gözlenen olgularda olası ağır B₁₂ vitamini eksikliği açısından daha dikkatli olması gerekliliğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, idrar MMA düzeyleri yüksek olan vakaların normal olan vakalara göre serum B₁₂ vitamini seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Ayrıca hastaların %15,6'sında idrar MMA düzeyleri yüksekliği tespit edildi. İdrar MMA testi, kobalamin eksikliği tanısı için oldukça spesifiktir ve doku düzeyindeki eksikliği de önemli ölçüde yansıtmaktadır.^{26,27} Çalışmamızdaki tüm hastaların serum B₁₂ vitamini düzeyi düşük (<200 pg/mL) olmasına rağmen hastaların sadece %15,6'sında idrar MMA yüksekliği tespit edilmesi, serum B₁₂ vitamini düzeyi düşük olsa bile hücresel düzeyde eksiklik olabileceğini gösterebilir. Literatüre bakıldığında, serum kobalamin seviyesi, eksiklik için tarama testi olarak

yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak büyük sınırlamaları vardır. Birçok araştırmacı, düşük serum kobalamin düzeyine sahip hastaların önemli bir kısmının gerçek vitamin eksikliğine ya da eksikliğe yatkınlığa neden olabilecek altta yatan bozukluklara sahip olmadığını göstermiştir.^{22,28} Bununla birlikte, serum kobalamin seviyeleri normal olsa bile klinik olarak kobalamin eksikliği olabileceği ve bunun metabolit ölçümleriyle değerlendirilmesi gerektiğini öneren çalışmalar da mevcuttur.²⁹ Metabolit ölçümlerinin, tarama testleri olarak kullanılabilirliğini belirlemek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda, yaş gruplarına göre hastalar 2 ayrı gruba ayrılarak incelendiğinde, tedavi öncesi ve sonrasındaki 6-12 yaş arası grubundaki hastaların serum vitamin B₁₂ seviyesi, 13-18 yaş grubundan anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0,05). 6-12 yaş grubunda tedavi başarı oranı %34 iken 13-18 yaş grubunda %24 idi. Bahadır ve ark.nın, oral yol ile verilen B₁₂ tedavisini değerlendirdiği çalışmada, 2 yaş altındaki hastalarda tedaviye yanıtın 6-18 yaş arasındakilere göre daha iyi olduğu gözlenmişti. Bunun nedeni olarak da idame tedavide haftalık 1.000 mcg siyanokobalamin tedavisinin etkin olmakla beraber 6-18 yaş grubunda bu dozun yetersiz olabileceği ileri sürülmüştür.⁵

Çalışmamızda, tüm hastalar yaş gruplarından bağımsız olarak değerlendirildiğinde ise tedavi sonrası bakılan serum vitamin B₁₂ seviyesi ve Hb değerleri artış göstererek, tedavi öncesine göre anlamlı derecede yüksek (p<0,05) saptanmakla beraber ortalama serum B₁₂ seviyeleri 191,4 pg/mL olarak (<200 pg/mL) sonuçlandı. İdame tedavide, 4 ay süre ile verilen haftalık 1.000 mcg siyanokobalamin tedavisinin başarı oranı %27,7 olarak gözlemlendi.

Literatüre bakıldığında, oral B₁₂ vitamini tedavisi ile ilgili verilerin çoğu erişkinlerde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir ve oral tedavinin parenteral tedavi kadar etkin ve daha az maliyetli olduğu gösterilmiştir.^{5,30} Çocuklarda yapılan çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Altay ve Cetin., 14 vakalık bir vaka serisinde, Imerslund-Gräsbeck sendromu olan hastaları, sağlıklı kontrol grupları ile kıyasladıklarında, idame tedavide 2 haftada bir verdikleri oral 1.000

mcg siyanokobalamin tedavisi ile etkinlik açısından fark bulmamışlardır.³¹

Verma ve ark.nın Hindistan'da yaptıkları, 6 ay-18 yaş arası megaloblastik anemisi ve B₁₂ vitamini eksikliği olan 28 hastayı içeren bir çalışmada, hastalara 30 µg/kg/gün dozunda 1 ay süre ile oral metilkobalamin tedavisi verilmiş, 1 aylık tedavi sonrasında holotranskobalamin ve serum B₁₂ vitamini düzeylerinde anlamlı artış, total plazma homosistein düzeylerinde anlamlı düşüş göstermişlerdir.³² Bununla birlikte, Hb seviyelerini yaşa uygun şekilde normalleştirmek için 1 aydan fazla süreyle oral metilkobalamin uygulanması gerekebileceğini önermişler ve toplam tedavi süresi konusunda bir önerileri olmamıştır.

Hollanda'da yapılan, 3-17 yaş arası 10 hastayı içeren bir çalışmada, intranazal yol ile sprey formunda verilen hidroskobalamin tedavisiyle, 46-266 gün arasında değişen kontrol değerlendirmeler ve farklı doz rejimleriyle serum B₁₂ vitamini düzeylerinde anlamlı artış saptanmakla beraber tedavi rejimi ve dozu önerisinde bulunulmamıştır.³³

Oral yol ile verilen B₁₂ tedavisi, parenteral uygulamalara göre maliyet etkin bir yöntemdir.³⁴ Ağrılı olmaması, uygulama için sağlık personeli ve sağlık kuruluşuna başvuru gerektirmemesi nedeniyle tedavi uyumunu artırabilir.

Artan vegan beslenme tarzı ve hayvansal gıdaların göreceli yüksek maliyeti koruyucu önlemlerin geliştirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.³⁵

Çalışmamızda tüm hastalara; siyanokobalamin (Dodex ampul)[®] 1 mg/amp, oral yol ile aç karnına, ilk 1 hafta her gün 1.000 µg, daha sonraki hafta günün başında 1.000 µg, ardından 2 hafta süresince haftada 2 gün 1.000 µg, takiben 4 ay süresince haftada bir gün 1.000 µg olarak verilmişti.⁵ Sonuçlar incelendiğinde, 4 ay süre ile haftada bir olarak verilen tedavinin yetersiz olduğunu düşündürmüştür. İdame tedavi süresinin 8 ay olması ya da 4 aylık idame tedavi boyunca haftada bir gün yerine 2 gün şeklinde tedavi protokolleri ile prospektif çalışmalar planlanabilir.

Çalışmamızda değerlendirilen toplam 882 hastanın 575'i (%65,2) tedavileri başladıktan sonra poliklinik takiplerine devam etmeyerek takipten çıkmıştı. Bu oranın yüksekliği oldukça dikkat çeki-

cidir. Bu durum, hasta ve yakınlarının, henüz tedavi başlangıcındayken, tedavi uyumu için aydınlatılması gerekliliğini ve poliklinik kontrollerine devam edilmemesi hâlinde de olası komplikasyonlar açısından farkındalık oluşturulması gerektiğini göstermektedir.

SONUÇ

Nütrisyonel B₁₂ vitamini eksikliği tedavisinde oral yol ile verilen tedavinin etkili olmakla beraber, 6-18 yaş grubu hastalarda 4 aylık, oral yol ile haftada bir gün 1000 µg verilen idame tedavinin yeterli olmadığı kanaatine varılmıştır. 6-12 yaş grubunda, 13-18 yaş grubuna göre tedaviye yanıtın daha yüksek olması:

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

b) Yaş-kilo durumu göz önünde bulundurularak daha yüksek doz ya da daha uzun süreli idame tedavisi gereksinimi olabileceği, sonucunu ortaya koymaktadır.

ÖNERİLER

1. 13-18 yaş grubunda tedaviye yanıtın daha düşük olması, 4 ay süre ile haftada bir idame olarak verilen tedavinin yetersiz olduğunu düşündürmektedir.

2. Nütrisyonel B₁₂ vitamini eksikliğinde tedaviden ziyade, koruyucu yaklaşım daha önem arz etmektedir. Nütrisyonel eksikliklerin çocuklarda önlenmesi için ebeveynlerin yeterli ve dengeli beslenme hususunda bilgilendirilmesi, özellikle anne sütü alan bebeklerde de annelerde eksikliklerin önlenmesi ve eksiklik söz konusu ise uygun yaklaşımlarda bulunulması gerekmektedir.

3. Koruyucu yaklaşımda;

i. İlk 6 ay sadece anne sütü (annenin serum B₁₂ vitamini düzeyi mutlaka değerlendirilmelidir) ile beslenme teşvik edilmelidir.

ii. Tamamlayıcı beslenmede ek besinler anne sütünden ayrı öğünlerde verilmelidir.

iii. B₁₂ vitaminince zengin hayvansal gıdalar (kırmızı et, karaciğer, balık, yumurta, süt vb.) diyeteye eklenmelidir.

iv. Koruyucu yaklaşımda, en sık tüketilen gıdaların (ekmek, su, meyve suyu, formül mamalar) B₁₂ vitamini açısından zenginleştirilmesinin ve bu zenginleştirme çalışmalarının devlet politikası hâline getirilmesinin etkili olacağını düşünüyoruz.

4. Asemptomatik vakaların yüksek olabilmesi nedeniyle B₁₂ vitamini eksikliği açısından uygun sıklıkta tarama testleri yapılmalıdır. Olası eksiklerde geri dönüşümsüz hasarların önüne geçebilmek için bu durum oldukça önem arz etmektedir.

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

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Erol Erduran, Ali Pehlivan; **Tasarım:** Ali Pehlivan, Erol Erduran; **Denetleme/Danışmanlık:** Erol Erduran; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Ali Pehlivan, Erol Erduran; **Analiz ve/veya Yorum:** Ali Pehlivan, Erol Erduran, Ayşenur Bahadır, Gökçe Pınar Reis; **Kaynak Taraması:** Ali Pehlivan; **Makalenin Yazımı:** Ali Pehlivan; **Eleştirel İnceleme:** Erol Erduran, Ayşenur Bahadır, Gökçe Pınar Reis.

KAYNAKLAR

- Hall CA. Function of vitamin B12 in the central nervous system as revealed by congenital defects. *Am J Hematol.* 1990;34(2):121-7. [Crossref] [PubMed]
- Hartmann H, Das AM, Lücke T. Re: Honzik T, Adamovicova A, 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(4):488-95. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15(4):377; author reply 378. [Crossref] [PubMed]
- World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition.* 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1998. 2005. p.284. Erişim tarihi: 27.07.2020 Erişim linki: [Link]
- 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. [Crossref] [PubMed]
- 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. [Crossref] [PubMed]
- World Health Organization. *Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity.* Geneva, Switz: World Health Organization; 2011. [Link]
- Lo SF. Reference intervals for laboratory tests and procedures. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JV, Schor NF, Behrman RE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 19th ed. Philadelphia, PA,; Elsevier Inc.; 2011. p.2466. [Crossref]
- Brugnara C. Reference values in infancy and childhood. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux IV S, eds. *Nathan & Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* 8th ed. Philadelphia, PA,; Elsevier Inc.; 2009. p.1769-96.
- Rasmussen K, Nathan E. The clinical evaluation of cobalamin deficiency by determination of methylmalonic acid in serum or urine is not invalidated by the presence of heterozygous methylmalonic-acidaemia. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1990;28(6):419-21. [Crossref] [PubMed]
- Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr.* 2001;138(1):10-7. [Crossref] [PubMed]
- Demir N, Koc A, Üstüyl 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. [Crossref] [PubMed]
- Şahin A. Doğu Karadeniz Bölgesi ortaokul çocuklarında nutrisyonel anemi prevalansı [Uzmanlık tezi]. Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi; 2016. Erişim tarihi: 27.07.2020 Erişim linki: [Link]
- Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annu Rev Nutr.* 2004;24:299-326. [Crossref] [PubMed]
- Serin HM, Arslan EA. Neurological symptoms of vitamin B12 deficiency: analysis of pediatric patients. *Acta Clin Croat.* 2019;58(2):295-302. [PubMed] [PMC]
- Sezgin Evim M, Erdöl Ş, Özdemir Ö, Baytan B, Güneş AM. Long-term outcome in children with nutritional vitamin B12 deficiency. *Turk J Haematol.* 2011;28(4):286-93. [Crossref] [PubMed]
- Calik M, Aktas MS, Cecen E, Piskin IE, Ayaydin H, Omek Z, et al. The association between serum vitamin B12 deficiency and tension-type headache in Turkish children. *Neurol Sci.* 2018;39(6):1009-14. [Crossref] [PubMed]
- Aydođdu Çolak A, Anil M, Toprak B, Köse E, Üstüner F. Çocuklarda B12 vitamin düzeyi ve periferik tam kan sayımı değerleri ile ilişkisi [B12 vitamin level in children and its relationship with complete blood count parameters]. *J Dr Behcet Us Child Hosp.* 2012;2(2):75-9. [Crossref]
- Bhatia P, Kulkarni JD, Pai SA. Vitamin B12 deficiency in India: mean corpuscular volume is an unreliable screening parameter. *Natl Med J India.* 2012;25(6):336-8. [PubMed]
- Aktas G, Alcelik A, Tekce BK, Sit M, Savli H, Tekce H. Could mean platelet volume and red cell distribution width predict vitamin b12 deficiency? *British Journal of Medicine & Medical Research.* 2014;4(31):4965-71. [Crossref]
- Kartal Ö. Çocuklarda Vitamin B12 düzeyleri ile tam kan parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi [Evaluation of the relationship between vitamin B12 levels and whole blood parameters in children]. *J Contemp Med.* 2020;10(1):82-5. [Crossref]
- Vogiatzoglou A, Smith AD, Nurk E, Berstad P, Drevon CA, Ueland PM, et al. Dietary sources of vitamin B-12 and their association with plasma vitamin B-12 concentrations in the general population: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(4):1078-87. [Crossref] [PubMed]
- 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. [Crossref] [PubMed]
- Asma S, Erdođan F, Ünsal A, Bođa C, Özdođdu H, Gerekliođlu Ç, et al. Detection of vitamin B12 levels with the aid of some hematological and biochemical parameters that are more sensitive. *Marmara Pharmaceutical Journal.* 2010;14:125-9. [Link]
- Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med.* 1999;131(5):363-75. [Crossref] [PubMed]
- Diaz-Arrastia R. Homocysteine and neurologic disease. *Arch Neurol.* 2000;57(10):1422-7. [Crossref] [PubMed]
- Norman EJ. Urinary methylmalonic acid to detect vitamin B12 deficiency. *JAMA.* 1995;273(18):1420. [Crossref] [PubMed]
- Matchar DB, McCrory DC, Millington DS, Feussner JR. Performance of the serum cobalamin assay for diagnosis of cobalamin deficiency. *Am J Med Sci.* 1994;308(5):276-83. [Crossref] [PubMed]
- Moelby L, Rasmussen K, Jensen MK, Pedersen KO. The relationship between clinically confirmed cobalamin deficiency and serum methylmalonic acid. *J Intern Med.* 1990;228(4):373-8. [Crossref] [PubMed]
- Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol.* 1990;34(2):99-107. [Crossref] [PubMed]
- Lin J, Kelsberg G, Safranek S. Clinical inquiry: Is high-dose oral B12 a safe and effective alternative to a B12 injection? *J Fam Pract.* 2012;61(3):162-3. [PubMed]
- Altay C, Cetin M. Vitamin B12 absorption test and oral treatment in 14 children with selective vitamin B12 malabsorption. *Pediatr Hematol Oncol.* 1999;16(2):159-63. [Crossref] [PubMed]
- 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). [Crossref] [PubMed]
- 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. [Crossref] [PubMed]
- van Walraven C, Austin P, Naylor CD. Vitamin B12 injections versus oral supplements. How much money could be saved by switching from injections to pills? *Can Fam Physician.* 2001;47:79-86. [PubMed] [PMC]
- Schürmann S, Kersting M, Alexy U. Vegetarian diets in children: a systematic review. *Eur J Nutr.* 2017;56(5):1797-817. [Crossref] [PubMed]