

ORIJİNAL YAZI

Çocukluk Çağında Vitamin B12 Eksikliği Klinik Bulgular ve Tedavi

Birol BAYTAN*, **Özlem ÖZDEMİR****, **Gülin ERDEMİR*****, **Adalet Meral GÜNEŞ***

* Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

** Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Bursa.

*** Uludağ Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Vitamin B12 eksikliği gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla diyetle alım kusuruna bağlı gelişir. Bu çalışmamızda çeşitli yakınmalarla çocuk genel polikliniğine başvuran çocuklar arasında vitamin B12 eksikliği saptanan olgular incelendi.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi genel çocuk polikliniğine 2005-2006 yılları arasında değişik nedenler ile başvuran 3980 olgunun 15'inde anamnez, klinik ve laboratuvar bulgular eşliğinde vitamin B12 eksikliği düşünüldü. Olguların %80'ni düşük sosyoekonomik düzeyli ailelerden ve vitamin B12'den fakir beslendiği saptandı.

Vitamin B12 eksikliği sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Erken tanı ve tedavi ile önemli ve kalıcı nörolojik komplikasyonlar engellenebilir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk. Vitamin B12 eksikliği. Anemi.

Vitamin B12 Deficiency: The Clinical Features And Treatment During Childhood

ABSTRACT

Vitamin B12 deficiency is usually due to nutritional problems in developing countries. In this study, clinical and laboratory findings of vitamin B12 deficiency are described in children.

Over a one year period, from 2005 to 2006, vitamin B12 deficiency was diagnosed in 15 children due to the history, clinical and laboratory findings among 3980 cases who were admitted to Uludağ University faculty of Medicine Pediatric polyclinic with different complaints. 80% of patients were in poor socioeconomic conditions and their animal food intake was inadequate.

Vitamin B12 deficiency is an important public health problem among children in developing countries. Early recognition and treatment of vitamin B12 deficiency is important for prevention of irreversible neurologic complications.

Key Words: Children. Vitamin B12 deficiency. Anemia.

Megaloblastik anemiler; DNA sentezindeki bozukluk sonucu oluşan, tüm myeloid ve eritroid seri hücrelerinde çekirdek ve sitoplazma gelişiminin bozulması ile seyreden, periferik kanda karakteristik değişikliklerle bulgu veren bir grup hastalıktır¹. Vitamin B12 eksikliği, çocukluk çağında en sık megaloblastik anemi nedenidir. Sıklıkla diyetle alım kusuruna bağlı gelişir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde anne

sütündeki eksiklik nedeniyle ilk 2 yaş grubunda anemi, nörolojik gelişimde gerilik ile bulgu verir².

Çocukluk çağında vitamin B12 eksikliği düşünülmesi, tanısının konulması ve tedavi edilmesi önemlidir. Tedavi maliyeti oldukça düşük olmasına karşın, tedavide gecikme derin anemi, geri dönüşümsüz nörolojik hasar gibi oldukça ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir³.

Bu çalışmada değişik yakınmalar ile başvuran ve vitamin B12 eksikliği saptanan olguların klinik ve laboratuvar verileri değerlendirilmiştir.

Geliş Tarihi: 07.09.2007

Kabul Tarihi: 07.11.2007

Dr. Birol BAYTAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
Tel: 0224 2950564
Faks: 0224 4428143
e-mail: baytanbirol@yahoo.com

Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi genel çocuk polikliniğine 2005-2006 yılları arasında değişik nedenler

ile başvuran 3980 olgunun 15'inde (%0.03) anamnez, klinik ve laboratuvar bulgular eşliğinde vitamin B12 eksikliği düşünüldü.

Bu olgularda; öykü, ayrıntılı beslenme anamnezi ve fizik muayenenin yanı sıra; tam kan sayımı, periferik yayma, serum vitamin B12, folik asit, açlık serum homosistein düzeyleri, gaytada parazit, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin çalışıldı. Hemoglobin değerinin <11.5 gr/dl olması anemi, lökosit <4500mm³ olması lökopeni ve trombosit sayısının <150 000 mm³ olması trombositopeni olarak tanımlandı. Vitamin B12 düzeyi <200 pg/dl ve folik asit düzeyinin <3 ng/ml olması eksiklik, açlık homosistein düzeyi > 13 gr/dl artmış olarak kabul edildi. Periferik yaymada 100 nötrofilde 5'den fazla beş loblu ya da 6 loblu bir nötrofil görülmesi hipersegmentasyon olarak kabul edildi. Tüm olgularda idrarda proteinüri araştırıldı. Nörolojik bulguları olanlar pediatrik nöroloji tarafından değerlendirildi.

Tedavi; 1000 mikrogram/gün bir-iki hafta süresince her gün IM uygulandıktan sonra, ayda bir IM veya oral 1000 mikrogram/doz vitamin B12, oral 5 mg/gün folik asit ve demir eksikliği saptananlara 6 mg/kg/gün dozunda demir olacak şekilde düzenlendi⁴. Ayrıca tüm olguların annelerine ayrıntılı şekilde diyet eğitimi verildi.

Bulgular ve Sonuçlar

Çalışmaya vitamin B12 eksikliği tanısı konan 15 olgu alındı. Olguların yaş ortalaması 61.60±51.05 (3-156 ay) ay ve kız/erkek:8/7 bulundu.

Olguların tanı anındaki bulguları; solukluk (n:15;%100), dirençli oral aftlar (n:2;%13), hepatosplenomegali (n:2;%13), kolay ekimoz oluşması (n:2;%13), konvulsiyon (n:1;%7.5) idi. Ayrıca bir hastada otoimmün poliendokrinopati-kandidiasis-

ektodermal distrofi (APECED), diğerinde ise kısa bağırsak sendromu saptandı.

Beslenme anamnezleri değerlendirildiğinde; 5 (%33.4) olgu sadece anne sütü alırken, 3 olgu (%20) normal, 7'si (%46.6) etten fakir beslenmekte idi. Anne sütü alan 5 olgunun annelerinde çalışılan serum vitamin B12 değeri ortalama 155±24.3 pg/mL (100-180 pg/mL) ile düşük bulundu.

Ailelerin aylık gelirleri incelendiğinde 12'sinin (%80) < 500 YTL, üçünün (%19) 500-1000 YTL ve birinin (%1) >1000 YTL olduğu saptandı (Tablo I).

Tablo I. Olguların Başvuru Yakınmaları ve Beslenme Durumları

Hasta No	Yaş (Ay)	Başvuru Şikayeti	Demir/SDBK (µgr/dl)	TS (%)	Beslenme
1	18	sık enfeksiyon/kısa barsak sendromu	23/391	5,00	Anamnez yok
2	36	solukluk /geçirilmiş konvülsiyon	70/289	16,00	Anamnez yok
3	39	Dirençli oral aft	44/381	11,00	Et fakir
4	58	Dirençli oral aft	65/382	17,00	Et fakir
5	60	Solukluk	58/352	14,00	Et fakir
6	60	Morarma	yok	yok	Et fakir
7	6	Halsizlik, solukluk	44/251	11,00	Et fakir
8	144	APECED send	yok	yok	Normal
9	20	Solukluk, morarma	27/325	8,00	Et fakir/Anne sütü
10	50	Solukluk	yok	yok	Et fakir
11	36	Solukluk	48/398	12,00	Et fakir
12	12	Morarma	10/498	3,00	Et fakir/Anne sütü
13	6	İshal, konvulsiyon	93/256	20,00	Et fakir/Anne sütü
14	3	Karın şişliği	77/300	20	Et fakir / Anne sütü

Periferik yaymada 9 (%56) olguda hipersegmentasyon saptandı. Olguların 8'ine kemik iliği yapıldı ve hepsinde megaloblastik değişiklikler saptandı.

Tablo II. Olguların Laboratuvar Verileri

Hasta No	Tanı Hb (gr/dl)	Trombosit (mm ³)	MCV (fL)	Lökosit (mm ³)	Vit B12 (pg/ml)	Folik Asit (pg/ml)	Homosistein µmol/L	Tedavi Sonrası Hb
1	11	105 000	105	8300	114	17	yok	13
2	10,8	401000	100	14500	113	1,4	yok	12,8
3	11,2	342000	81	5040	150	20	38	12,8
4	12	350000	82	5470	150	15	35	12,7
5	10,2	225000	111	3300	110	15	50	13
6	4,3	138000	98	12300	150	15	35,4	11
7	4,5	52000	94	2790	158	8	33	12
8	6,1	193000	110	5400	180	9	85	12
9	9	199000	94	6800	180	7,8	17	11
10	4,2	78000	108	3600	150	7,1	yok	10,1
11	5,8	157000	111	4300	176	7,7	28	12
12	9	38000	101	17200	41	7,6	50	10,7
13	7,4	192000	86	6100	150	15	30	11,8
14	6	32000	86	2110	150	10	84	11
15	5	342 000	84	3400	<150	11	34	12,2

Çocukluk Çağında Vitamin B12

Olgularda tanı anında ortalama hemoglobin 8.04 ± 2.55 gr/dl (4.2-12), Ortalama eritrosit hacmi (OEH-MCV): 95.20 ± 10.14 fl (81-111 fl) idi. Beş olguda MCV değerleri normal sınırlarda idi bu olgularda demir eksikliğinin de eşlik ettiği görüldü. Serum vitamin B 12 düzeyi 141.5 ± 31.7 pg/mL (41-180 pg/mL) iken bir olguda da folik asit eksikliği vardı. Plazma homosistein düzeyi tüm olgularda yüksek (36.2 ± 15.9 μ mol/L) (normal: <15 μ mol/L) bulundu (Tablo II).

Konvülsiyon ile gelen olgunun EEG'sinde patoloji saptanmadı. Bir olguda proteinüri saptandı. Olguların 6'sında (%40) demir eksikliği anemisi de vardı. Vitamin B12 tedavisi ile ortalama 7.2 ± 3.1 günde hemoglobin değerlerinde 2.1 ± 1.1 gr/dl'lik artış saptandı ve 15.günde ortalama Hb: 11.89 ± 1.1 gr/dl'ye çıktı. APECED ve kısa barsak sendromu dışındaki olguların diyetleri ayarlandıktan sonra oral ayda bir kez 1000 μ gr vitamin B 12 tedavisi idame olarak verildi.

Tartışma

Gelişmekte olan ülkelerde B12 eksikliği ve buna bağlı megaloblastik anemi genellikle çocuk, gebe ve yaşlıların sorunudur ve nedeni nütrisyonel olarak bildirilmiştir^{1,5}. Hastalarımızın 12'si (%80) et ve et ürünlerini ayda bir kez veya daha az tüketiyordu (Tablo I). Dünyada sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde yapılan çalışmalarda B 12 eksikliği %22-65 arasında bulunurken (1,6-8) ülkemizde Şanlıurfa'da çocuklarda bu oran %41.2, Açkurt ve arkadaşlarının çalışmasında İstanbul-İzmit'de ki gebelerde %48.8 olarak bulunmuştur^{9,10}. Bizim olgularımızın 12'sinin (%80) aylık geliri 500 YTL ve altında idi. Gelişmekte olan ülkelerde önemli bir risk grubu da gebeler ve yenidoğanlardır^{1,11}. Bizim çalışmamızda da sadece anne sütü ile beslenen 5 bebeğin annelerinde de vitamin B12 eksikliği saptandı. Şanlıurfa'da 180 gebe ve bebeklerinden yapılan çalışmada; orta derece B 12 eksikliği (serum vitamin B12 düzeyi: 120-160 pg/dl) gebelerde %24, bu annelerin bebek-lerinde ise %18 oranında bulunmuştur. İleri derecede eksiklik (serum vitamin B 12 düzeyi: <120 pg/dl) ise gebelerde %48 ve bebeklerde %23 olarak saptanmıştır¹².

B12 eksikliği olan olgular hematolojik bulguların yanı sıra nörolojik, psikiyatrik bulgularla da başvuruabilir^{13,14}. Hastalarımız da en sık bulgu solukluk iken diğer bulgular; kolay morarma, dirençli oral aftlar, hepatosplenomegali ve konvülsiyon idi.

Laboratuvar incelemede kan tablosunda, hafif bir anemiden pansitopeniye kadar değişen farklı klinik bulgular saptanabilir^{15,16}. Olgularımızın tümünde anemi varken 5'inde lökopeni (%33) ve 6'sında (%40) trombositopeni saptandı. Megaloblastik anemi tanısında MCV her zaman yol gösterici olmayabilir.

Özellikle demir eksikliğinin de eşlik ettiği olgularda MCV normal sınırlarda bulunabilir^{16,17}. B12 eksikliği klinik ve laboratuvar olarak saptanan 406 hastanın %17'sinde demir eksikliği veya talasemi taşıyıcılığı nedeniyle MCV normal olarak saptanmıştır, Lindenbaum J ve arkadaşları ise nörolojik bulguları olan 141 vitamin B12 eksikliği olan çocuğun %28'inde (40 olgu) MCV değerleri normal sınırlarda bildirmişlerdir^{15,18}. Bizim olgularımızın da 5'inde (%33) B 12 eksikliğine olmasına karşın MCV değerleri normal sınırlarda (80-85 fl) bulundu. Bu olgularda ağır demir eksikliği tabloya eşlik ediyordu. Talasemi taşıyıcılığı ise saptanmadı.

Tüm olgularda serum B 12 eksikliği düzeyi düşük bulundu. Ayrıca açlık serum homosistein düzeyi de yüksekti. B 12 eksikliği tanısında, özellikle erken dönemde, serum B12 düzeyinin düşüklüğü gösterilemeyebilir. Savage ve arkadaşlarının¹⁸ 406 olguluk çalışmalarında tek başına B 12 düzeyi ile %10-26 yanlış tanı konulabileceği belirtilmiş, metilmalonik asit ve homosistein çalışılması ile duyarlılığın % 99.8 ulaşabileceği belirtilmiştir.

Tedavide 100-1000 μ g/doz bir veya iki hafta her gün IM B 12 önerilirken idamesi için ayda bir yine aynı doz IM önerilmektedir^{4,19}. Ancak nütrisyonel eksiklik saptandığında en etkin tedavi diyetin düzenlenmesidir. Tedavi ile hematolojik bulgular hızla düzelir. Bizim olgularımızda da tedavi ile ortalama 7.2 ± 3.1 günde hemoglobin değerinde yeterli artış saptandı ve 15.günde ortalama Hb: 11.89 ± 1.1 gr/dl'ye çıktı. Uzun süre tedavi verilmeyen olgularda nörolojik ve psikiyatrik bulgular kalıcı olabilir, bu nedenle tedaviye en kısa sürede etkin olarak başlanmalıdır²⁰.

Çocukluk çağında anemi veya sitopeni veya nörolojik gelişimde gecikme ile gelen olgularda MCV değerleri normal bile olsa vitamin B12 eksikliği düşünülmelidir. Klinik bulgular B12 eksikliğini düşündürdüğünde, serum vitamin B12 düzeyi normal bulunduğunda, plazma homosistein düzeyi ile eksiklik araştırılmalıdır. Bu olgularda tedavinin yanı sıra anne sütü alanlarda annelere vitamin B12 verilmesi ve diyetin B12 vitamininden zengin olarak düzenlenmesi çok önemlidir.

Kaynaklar

1. Stabler S. P, Allen R.H. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. Annu. Rev. Nutr 2004;24:299-326.
2. Roschitz B, Plecko B, Huemer M, ark. Nutritional infantile vitamin B12 deficiency: pathobiochemical considerations in seven patients. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005;90:281-2.
3. Brocadello F, Levedianos G, Piccione F, Manara R, Pesenti FF. Irreversible subacute sclerotic combined degeneration of the spinal cord in a vegan subject. Nutrition 2007;23:622-4.
4. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. Am Fam Physician 2003;67:979-86.

5. Maktouf C, Bchir A, Louzir H, ark. Megaloblastic anemia in North Africa. *Haematologica* 2006;91:990-1.
6. Allen LH, Rosado JL, Casterline JE, ark. Lack of hemoglobin response to iron supplementation in anemic Mexican preschoolers with multiple micronutrient deficiencies. *Am. J. Clin. Nutr* 2000;71:1485-94.
7. Chandra J, Jain V, Narayan S, ark. Folate and cobalamin deficiency in megaloblastic anemia in children. *Indian Pediatr* 2002;39:453-7.
8. Wright JW, Bialostosky K, Gunter EW, ark. Blood folate and vitamin B12: United States, 1988-94. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 1998;11:243-7.
9. A.Koç, A.Koçyiğit, M.Ulukanlıgil, N.Demir.Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş grubu çocuklarda B12 vitamini ve folik asit eksikliği sıklığı ile bağırsak solucanlarıyla ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 308-15.
10. Ackurt F, Wetherilt H, Loker M, Hacibekiroglu M. Biochemical assessment of nutritional status in preand postnatal Turkish women and outcome of pregnancy. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:613-22.
11. Guerra-Shinohara EM, Paiva AA, Rondo PH, ark. Relationship between total homocysteine and folate levels in pregnant women and their newborn babies according to maternal serum levels of vitamin B12. *BJOG* 2002;109:784-91.
12. Health A. Koc, A.Kocyiğit, M.Soran 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;45:291-7.
13. 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.
14. von Schenck U, Bender-Gotze C, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B-12 deficiency in infancy. *Arch Dis Child.* 1997;77:137-9.
15. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, ark. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318:1720-8.
16. Andres E, Affenberger S, Zimmer J, ark. Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. *Clin Lab Haematol* 2006;28:50-6.
17. Draisma A, MacKenzie MA. A patient with pancytopenia and microcytic megaloblastic anaemia. *Neth J Med.* 2003;61:370-7.
18. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994;96:239-46.
19. Whitehead, V. M, Rosenblatt, D. S, Cooper, B. A. Megaloblastic anemia. *Hematology of Infancy and Childhood.* In: Nathan, D. G, Oski, F. A. (eds). *Pediatrics haematology.* 6 th. edition. WB Saunders, Philadelphia; 2003. 419-55.
20. Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B 12 deficiency in infants. *J Pediatr* 1992;121:710-4.