

B12 Vitamin Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu

B12 vitamini (kobalamin), hayvansal gıdalardan özellikle kırmızı ette bulunur. Yiyeceklerle alınan kobalamin proteine bağlıdır, midede asit ve pepsin ile proteinden ayrılır ve tükürük ve gastrik sekresyonlardaki haptokorrine bağlanır. Haptokorrin- kobalamin kompleksindeki kobalamin pankreatik proteazlarla serbest hale gelir. Proksimal ileumda, mideden salgılanan intrinsik faktöre (IF) bağlanır. Kobalamin-intrinsik faktör kompleksi ileum mukoza hücreleri üzerinde bulunan CUBAM (cubilin+amniotin) reseptörlerine bağlanarak, hücre içine alınır. Portal dolaşıma salındığında transkobalamine bağlanır. Dokularda, çeşitli kimyasal reaksiyonlar için gereken adenzilkobalamin ve metilkobalamine dönüştürülür.

Tanı

Hikaye

- Vitamin B₁₂ eksikliğine neden olabilecek tüm etkenler ayrıntılı olarak sorgulanır.
- Beslenme hikayesinde; kırmızı et, süt, deniz ürünleri tüketimi ve vejeteryan beslenme olup olmadığı araştırılır.
- İleal rezeksiyon veya gastrektomi gibi cerrahi işlemler, malabsorpsiyon veya parazitöz gibi hastalıkların bulguları, korozif madde veya uzun süreli histamin 2 reseptör blokeri ve proton pompa inhibitörü tedavisi alımı sorgulanır.

Tablo 1. B12 vitamini eksikliği nedenleri

<p>1. Diyetle yetersiz alım:</p> <p>a. Vejeteryan diyet, kötü sosyoekonomik koşullar, malnütrisyon, kötü kontrol edilen fenilketonüri</p> <p>b. Gebelik döneminde kobalamin eksikliği veya pernisiyöz anemi sonucu anne sütünde düzeyin düşmesi</p>
<p>2. Kobalamin emiliminde bozukluk</p> <p>a. İntrinsik faktör eksikliği</p> <ol style="list-style-type: none">1. Konjenital intrinsik faktör eksikliği (IF mutasyonu)2. Pernisiyöz anemi3. Otoimmün poliendokrinopatilere eşlik eden pernisiyöz anemi4. Gastrik mukozal hastalıklar<ol style="list-style-type: none">i. Kronik gastrit, H. pylori gastriti, gastrik atrofiii. Korozif madde

iii. Gastrektomi
iiii.Zollinger Ellison sendromu
b.İnce barsaklardan emilimin bozulması
1. İleal rezeksiyon veya hastalık
2. Kör urve/barsak sendromu
3. Parazitler
4. Malabsorpsiyon
5. Kobalamin emilim bozukluğu-İmerslund-Grasbeck sendromu
3. Kobalaminin metabolik bozuklukları
4.Transport bozuklukları- Transkobalamin eksikliği

Belirti ve bulgular

- a) Solukluk, hafif ikter, takipne, taşikardi gibi anemi bulguları bulunabilir.
- b) Açıklanamayan parestezi, kol-bacakta hissizlik, kognitif değişiklikler, dengesiz yürüme, ataksi, yaşlılarda açıklanamayan psikiyatrik bozukluklar, demans bulguları v.b. gibi nörolojik belirti ve bulgular varsa şüphelenilir. Omuriliğin posterolateral kolon tutulumunda, alt ekstremitelerde vibrasyon ve pozisyon hissinin kaybı görülür. Nörolojik ve psikiyatrik bulguların hematolojik bulgular gelişmeden önce de ortaya çıkabileceği akılda tutulur.
- c) Çocuklarda klinik daha farklı olabilir. Süt çocukluğu döneminde büyüme geriliği, hatta kazanılmış motor hareketlerde gerileme, tremor, iştahsızlık ve apati görülebilir.
- d) Dilde papillaların atrofisi, düz, parlak kırmızı dil saptanabilir.
- e) Beslenmesi kötü olan ve nöropsikiyatrik bulguları olan yaşlılar, uzun süredir vejeteryan beslenen kişiler (vejeteryanlık, bunun dışında metabolik hastalıklar nedeniyle proteinden kısıtlı diyet alan çocuklar: örn. Fenilketonüri), gastrik veya ince barsak cerrahisi geçiren hastalar, inflamatuvar barsak hastalıkları, uzun süredir histamin 2 reseptör blokeri ve proton pompa inhibitörü tedavisi alan hastalar bir bulgusu olmasa da B₁₂ vitamini eksikliği açısından araştırılır.

Laboratuvar

1. Tam kan sayımı:

- Anemiye eşlik eden makrositoz varlığında B₁₂ vitamini eksikliğinden şüphelenilir. Ancak, tam kan sayımı tek başına tanısal bir tetkik olarak kabul edilmez.
- Eşlik eden demir eksikliği anemisi, talasemi taşıyıcılığı veya inflamatuvar hastalıkların bulunması halinde normositer ve hatta mikrositer değerler görülebilir.
- Özellikle ağır eksikliklerde, lökosit ve trombosit sayısı da azalmış olarak bulunabilir.

2. Periferik kan yayması: Tam kan sayımını destekler şekilde, makrositer oval eritrositler, anizositoz, poikilositoz, şistozitler ve genç myeloid öncüller, nötrofillerde hipersegmentasyon (100 granülositte, 1 tane 6 loblu veya ≥ 5 tane 5 loblu nötrofil görülmesi) görülür.

3. Retikülosit sayısı: Genellikle azalır.

4. Kemik iliği yayması:

- Tanısal zorluk taşıyan olgularda önerilir.
- Megaloblastik hematopoez ve displastik değişiklikler görülür.

5. Biyokimya: Laktik dehidrogenaz, indirekt bilirubin düzeylerinde ve serum demir saturasyonunda artma, haptoglobinde düşme görülür.

6. B₁₂ vitamini ile ilgili tetkikler

Tablo. 2 B₁₂ vitamini eksikliğine özgü laboratuvar testleri

Tetkik	Uygulanması	Özel durum
Serum B ₁₂ vitamin düzeyi	* B ₁₂ vitamin eksikliğini saptamada standart testtir. * Yaygın olarak <200 pg/ml alt düzey olarak kabul edilir.	*Bu test B ₁₂ vitamininin metabolik olarak aktif formunu ölçmez. *Bazen, düzeyler klinikle paralel değildir. *Normal düzeyler laboratuvarlara göre farklı olabilir. *Normal ve anormal değerler arasında büyük bir gri-aralık vardır. Homosistein düzeyine göre 300, metilmalonik asit düzeyine göre 150 pmol/L alt sınırdır. *Oral kontraseptif kullanan kadınlarda, kobalamin taşıyan protein düzeyindeki düşmeden dolayı, düşük düzeyler ölçülebilir. * Klinik olarak şiddetle B ₁₂ vitamini eksikliği düşünülen hastalarda normal değerler bulunabilir.

Serum Holotranskobalamin düzeyi	* B ₁₂ vitamininin metabolik olarak aktif formunu ölçer.	*Yeni kullanıma giren bir test olduğu için, kullanımını henüz çok yaygın değildir.
Serum Homosistein düzeyi	*B ₁₂ vitamini eksikliğinde düzeyi yükselebilir.	*Normal olması tanıyı dışlamaz. *Özellikle B ₁₂ vitamini eksikliği düşünülen, ancak düzeyi normal bulunan hastalarda homosistein düzeyinin yüksek bulunması tanı için oldukça anlamlı kabul edilir. *Bazı edinsel ve genetik hastalıklarda da düzeyin artabileceği akılda tutulur.
Serum ve/veya idrar Metilmalonik asit düzeyi	*B ₁₂ vitamini eksikliğinde düzeyi yükselebilir.	*Normal olması tanıyı dışlamaz *Özellikle B ₁₂ vitamini eksikliği düşünülen, ancak düzeyi normal bulunan hastalarda metilmalonik asit düzeyinin yüksek bulunması tanı için oldukça anlamlı kabul edilir.

7. Nedeni saptamak için yapılan tetkikler

- Neden araştırmak için yapılan tetkikler B₁₂ vitamini tedavisinden etkilenmez. Bu nedenle hastanın tedavisi neden araştırması sonuçlandırılmadan başlanır.
- Nedenin belirlenmesi, tedavi süresine karar verilebilmesi için önemlidir.
- Hikaye, nedeni de araştırarak şekilde alınır.
- Türkiye’de süt çocukluğu döneminde en sık görülen B₁₂ vitamini eksikliği nedeni, gebelik dönemindeki B₁₂ vitamini eksikliğidir. Bu nedenle, B₁₂ vitamini eksikliği tanısı konulan süt çocuklarının annesinde de B₁₂ vitamini eksikliği aranmalıdır.
- Tam idrar tetkiki: Persistan proteinüri, süt çocukluğu döneminde İmerslund-Grasbeck sendromunun bir bulgusu olabilir.
- Schilling testi: Tedarikindeki zorluklar ve daha önce bildirilen HIV bulaşı nedeniyle tüm dünyada terk edilen bir tetkiktir. Son yıllarda, bu testin yerini tutacak yeni yöntemlerin geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir.
- Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve biyopsisi ile gastrik atrofi ve/veya enterokromafin hücre hiperplazisinin saptanması pernisiyöz anemi tanısını destekler. Ayrıca, H.pylori enfeksiyonu da biyopsi ve/veya üre nefes testi ile araştırılır.Anti-intrinsek faktör ve gastrik anti-parietal hücre antikorlarının saptanması pernisiyöz anemi tanısını destekler.
- İmerslund-Grasbeck sendromundan şüpheleniyorsa cubilin ve amnionless reseptör genlerinin mutasyonlarına bakılabilir.
- Pernisiyöz anemi tanısı konulan hastalarda diğer otoimmün hastalıklar da araştırılır.

Tedavi

- a) Hastada doku hipoksisi bulguları ve/veya kalp yetmezliğine neden olacak kadar ağır anemi varsa eritrosit süspansiyonu verilir. Eritrosit süspansiyonu verilirken, hacim yüklenmesi oluşturmayacak şekilde ve yavaş verilmesi önerilir.
- b) Tedavi verilirken hastanın cevabının takip edilmesi tanıyı destekler.
- c) B₁₂ vitamini tedavisi:
 - ❖ B₁₂ vitamini ülkemizde siyanokobalamin formunda 1000 mikrogram'lık ampül veya hidrokobalamin içeren B kompleks ampülü şeklinde piyasada bulunmaktadır. Bu ilaç hem parenteral hem de oral tedavide kullanılır. Çok farklı tedavi rejimleri vardır. Önemli olan tedaviye cevabın takibiyle, uygun dozda B₁₂ vitamini verildiğinden emin olunmasıdır.
 - ❖ B₁₂ vitamini tedavisinin başında (ilk 48 saat) ağır hipokalemi ve/veya yetişkinlerde ani ölüm görülebilir. Bu açıdan hasta takip edilir ve ağır eksikliklerde tedavinin düşük dozlarda başlanması önerilir.
 - ❖ Tedavi süresi nedene göre belirlenir: Diyetle yetersiz alıma bağlıysa, eksiklik bulguları düzeldikten sonra yaşa uygun günlük B₁₂ vitamini alımı (diyetle veya multivitamin desteğiyle) sağlanır. Kobalamin emilim bozukluğu varsa ve altta yatan nedenin tamamen tedavisi mümkünse (örn: parazitoz) tedavi ile bulgular düzeldikten sonra, yaşa uygun günlük B₁₂ vitamini alımı sağlanır. Ancak, bu grupta altta yatan hastalığın tedavisi mümkün değil veya hastada kobalamin metabolizma bozukluğu varsa ömür boyu B₁₂ vitamini kullanımı önerilir.
 - ❖ B₁₂ vitamini eksikliği olan olgularda tek başına folik asit verilmesi nörolojik bulguların ağırlaşmasına neden olabilir.

Tablo 3. B₁₂ vitamini Eksikliğinde Önerilen Tedavi Seçenekleri

Tedavi yolu	Doz ve süre	Özel durumlar
Parenteral tedavi	*100-1000 micg/gün IM veya SC, 1 hafta süreyle her gün, takiben haftada 2 gün 2 hafta süreyle, sonra haftada 1 defa 1-2 hafta süreyle, en son aylık tedavi verilir.*Yüksek dozda (1000 micg/gün) haftada bir verilir.	*Hastada malabsorpsiyon varsa tercih edilebilir. *Nörolojik bozukluğu olan olgularda idame tedavi 2 haftada bir verilir. *Kobalamin metabolizma bozukluklarında kullanılır.

Oral tedavi	250-1000 mcg/gün 1 hafta süreyle her gün, takiben haftada 2 gün 2 hafta süreyle, sonra haftada 1 defa 1-2 hafta süreyle, en son aylık tedavi verilir.	<p>*Bu tedavi yolu seçilecekse, hastanın yeterli dozu aldığından emin olmak için, periyodik B₁₂ vitamini düzeylerinin ölçümü yapılır. Ayrıca metil malonik asit ve homosistein düzeylerine de bakılabilir.</p> <p>*Hafif-orta düzeyde B₁₂ vitamini eksikliği olan yaşlılarda önerilir.</p> <p>*Çocuklarda kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilebilir.</p> <p>*Yüksek dozlarda verildiğinde pasif difüzyon nedeni ile pernisiyöz anemi, İmerslund-Grasbeck sendromu gibi emilim bozukluklarında bile etkindir.</p>
-------------	---	---

Tablo 4. B₁₂ vitamini tedavisine cevabın değerlendirilmesi

Tetkik	Cevap süresi
Kemik iliğinde megaloblastik değişikliklerin düzelmesi	5-6 saat
Serum demir satürasyonunun ilk tamdaki değer yarısına düşmesi	2-3 gün
Retikülositoz	5-7 gün
Hemoglobinin yükselmesi	2-4 hafta
Lökopeni ve trombositopeninin düzelmesi	2-3 hafta
Nörolojik bulguların düzelmesi	Değişkendir.

Kaynaklar

1. Watkins D, Whitehead VM, Rosenblatt DS. Megaloblastic anemia. In Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, Eds. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009:467-520.
2. Green R. Folate, cobalamin, and megaloblastic anemias. In Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligson U, Prchal JT, Eds. The McGraw-Hill Companies, China, 2010:533-564.
3. Oh RC, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. Am Fam Physician 2003;67:979-986.
4. Hvas A-M, Nexo E. Diagnosis and treatment of vitamin B 12 deficiency. An update. Haematologica 2006;91:1506-1512.
5. Bor MV, Cetin M, Aytac S, Altay C, Nexo E. Nonradioactive vitamin B12 absorption test evaluated in controls and in patients with inherited malabsorption of vitamin B12. Clin Chem 2005;51:2151-2155.
6. Bolaman Z, Kadıköylü G, Yükselen V, Yavaşoğlu İ, Barutça S, Şentürk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center. Prospective randomized open-label study. Clin Ther 2003;25:3124-3134.
7. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2003;62-81.
8. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. Blood 2008;112:2214-2221.