

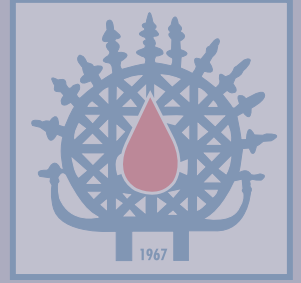
ULUSAL TEDAVİ KILAVUZU 2011

B₁₂ VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

I. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





B₁₂ VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

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 bağlanır. Kobalamin-intrinsik faktör kompleksi ileum mukoza hücreleri üzerinde bulunan CUBAM (cubilin+amnionless) reseptörlerine bağlanarak, hücre içine alınır. Portal dolaşıma salındığında transkobalamine bağlanır. Dokularda, çeşitli kimyasal reaksiyonlar için gereken adenzilkobalamin ve metilkobalamine dönüştürülür.

TANI

Öykü

- Vitamin B₁₂ eksikliğine neden olabilecek tüm etkenler ayrıntılı olarak sorgulanır Tablo-1.
- Beslenme hikayesinde; kırmızı et, süt, deniz ürünleri tüketimi ve vejetaryen beslenme olup olmadığı araştırılır.
- İleal rezeksiyon veya gastrektomi gibi cerrahi işlemler, malabsorpsiyon veya parazitoz 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

Diyetle yetersiz alım: a. Vejeteryan diyet, kötü sosyoekonomik koşullar, malnütrisyon, kötü kontrol edilen fenilketonüri b. Gebelik döneminde kobalamin eksikliği veya pernisiyöz anemi sonucu anne sütünde düzeyin düşmesi
Kobalamin emiliminde bozukluk a. İntrinsik faktör (İF) eksikliği 1. Konjenital İF mutasyonu 2. Pernisiyöz anemi 3. Otoimmün poliendokrinopatilere eşlik eden pernisiyöz anemi 4. Gastrik mukozal hastalıklar i. Kronik gastrit, H. pylori gastriti, gastrik atrofi ii. Korozif madde iii. Gastrektomi iv. 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
Kobalaminin metabolik bozuklukları
Transport bozuklukları- Transkobalamin eksikliği

Belirti ve bulgular

- Solukluk, hafif ikter, takipne, taşikardi gibi anemi bulguları bulunabilir.
- 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 ekstremitede



vibrasyon ve pozisyon hissinin kaybı görülür. Nörolojik ve psikiyatrik bulguların hematolojik bulgular gelişmeden önce de ortaya çıkabileceği akılda tutulur.

- c) Çocuklardaklinik dahafarklıolabilir.Sütçocukluğudöneminde büyüme geriliği, hatta kazanılmış motor hareketlerde gerileme, tremor, iştahsızlık ve apati görülebilir.
- d) Dilde papillaların atrofisi, düz, parlak kırmızı dil saptanabilir.
- e) Beslenmesikötüolanvenöropsikiyatrikbulgularıolanyaşlılar, uzun süredir vejetaryen 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 blokleri 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 tanısıl 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, şistositler ve genç miyeloid 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 satürasyonunda artma, haptoglobinde düşme görülür.
6. B₁₂ vitamini ile ilgili tetkikler (Tablo 2)

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 pmol/l, 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, kullanımı 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 akıldta 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 tedavisine neden araştırması sonuçlandırılmadan başlanıır.
- Nedenin belirlenmesi, tedavi süresine karar verilebilmesi için önemlidir.
- Hikaye, nedeni de araştıracak şekilde alınır.
- Türkiye’de süt çocukluğu döneminde en sık görülen B₁₂ vitamini eksikliği nedeni, annenin 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 antikörlerinin 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.



TEDAVİ

- 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 (Tablo 3):
 - 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 yanıtın takibiyle, uygun dozda B₁₂ vitamini verildiğinden emin olunmasıdır (Tablo 4).
 - 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: parazitöz) tedavi ile bulgular düzeldikten sonra, yaşa uygun günlük B₁₂ vitamini alımı sağlanır. Ancak, bu grupta altta yatan hastalığın tedavisi mümkün değilse 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 µg/gün İM veya SK, 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 µg/gün) haftada bir verilir.	*Hastada malabsorpsiyon varsa tercih edilebilir. *Nörolojik bozukluğu olan olgularda idame tedavisi 2 haftada bir verilir. *Kobalamin metabolizma bozukluklarında kullanılır.
Oral tedavi	250-1000 µg/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.	*Bu tedavi yolu seçilecekse, hastanın yeterli dozu aldığından emin olmak için, periyodik B ₁₂ vitamini düzeylerinin ölçümü yapılır. Ayrıca metil malonik asit ve homosistein düzeylerine de bakılabilir. *Hafif-orta düzeyde B ₁₂ vitamini eksikliği olan yaşlılarda önerilir. *Çocuklarda kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilebilir. *Yüksek dozlarda verildiğinde pasif difüzyon nedeni ile pernisiyöz anemi, İmerslund-Grasbeck sendromu gibi emilim bozukluklarında bile etkindir.

Tablo 4. B₁₂ vitamini tedavisine yanıtın değerlendirilmesi

Bulgu	Yanıt süresi
Kemik iliğinde megaloblastik değişikliklerin düzelmesi	5-6 saat
Serum demir satürasyonunun ilk tanıdaki değer in 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.



Yararlanılan 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, Nexø 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, Nexø 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.