

Vitamin B12 Eksikliği

Meral MARALCAN¹, Ender ELLİDOKUZ²

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı¹, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Afyon

İlk olarak 1948'de tanımlanan ve hemen ardından pernisiyöz anemi (PA) tedavisinde etkili olduğu gösterilen vitamin B12 kobalamin olarak da bilinir. Toplumda kobalamin eksikliğinin % 3 ile % 40 arasında olduğunun anlaşılmasıyla, son zamanlarda vitamin B12'ye olan ilgi artmıştır. Vitamin B12 eksikliği makrositik aneminin sık görülen bir nedenidir ve bir grup nöropsikiyatrik hastalıkla ilişkilidir (1). Ayrıca hiperhomosisteinemi ve aterosklerozun başlamasında vitamin B12 eksikliğinin rolü günümüzde anlaşılmıştır (2). Vitamin B12 eksikliğinin tanısı tipik olarak serum vitamin B12 seviyelerinin ölçülmesine dayalıdır; bununla birlikte subklinik hastaların yaklaşık % 50'sinin B12 seviyeleri normaldir. Vitamin B12 eksikliğinin erken döneminde artan metilmalonik asit (MMA) ve homosistein seviyelerinin ölçülmesi vitamin B12 eksikliğinin taramasında daha hassas bir yöntemdir. Pernisiyöz aneminin saptanması için kullanılan Schilling testi çoğunlukla yerini parietal hücre ve intrinsek (IF) faktör antikörlerinin serolojik tespitine bırakmıştır (3).

Vitamin B12, korin halkası içine yerleşmiş bir kobalt atomundan oluşan karmaşık bir organometalik bileşiktir. Bu yapı porfirine benzerdir (porfirinden hem sentezlenir) ancak hemin aksine kobalamin insan vücudunda sentezlenemez ve diyetle alınmalıdır. Vücudun günlük minimum vitamin B12 ihtiyacı 2.5 µg'dır (4). Vitamin B12 mikroorganizmalar tarafından sentezlenir ve esas vitamin B12 kaynağı bakteriyel sentezdir. Özellikle hayvansal orjinli proteinlerden sağlanan; böbrek, karaciğer ve kalp vitamin B12 yönünden çok zengindir; diğer kaslar, deniz ürünleri, yumurta, peynir ve süt daha az vitamin B12 ihtiva eder; sebzelerde ise çok az vitamin B12 bulunur (5).

Vitamin B12'nin iki ticari formu vardır: siyanokobalamin kristalin Amerika'da mevcuttur, hidroksikobalamin kristalin Avrupa'da mevcuttur. Aktif molekülü elde etmek için siyano grubunun enzimatik olarak ayrılması gereklidir (1).

VİTAMİN B12'NİN EMİLİM, DEPOLANMA VE ELİMİNASYONU

Vitamin B12'nin emiliminde aktif ve pasif mekanizmalar söz konusudur. İnce barsaklara suprafizyolojik miktarlarda vitamin B12 ulaştığında direkt olarak jejunum ve ileumdan pasif absorpsiyon gerçekleşir. Aktif mekanizma için gastrik intrinsek faktör gereklidir ve gıdalardaki fizyolojik miktarda vitamin B12'nin absorpsiyonu bu yolla gerçekleşir (5). Gastrik sindirim sırasında yiyeceklerdeki kobalamin serbestleşir ve gastrik R proteini ile stabil bir kompleks oluşturur, duodenumda bu kompleks sindirilir. Serbestleşen kobalamin intrinsek faktöre bağlanır. İntrensek faktör 50 kDa ağırlığında glikoprotein yapıdadır, midenin parietal hücrelerinden HCl ile birlikte salgılanır. Kobalamin-IF kompleksi proteolitik sindirime dirençlidir. Distal ileuma geldiğinde mukoza yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanan kobalamin-IF kompleksi emilir. Reseptöre bağlı kobalamin-IF kompleksi ince barsak mukoza hücrelerine alındığında kobalamin, IF'den serbestleşir ve diğer bir taşıyıcı protein olan transkobalamin II'ye (TK-II) transfer edilir. TKII-kobalamin kompleksi dolaşıma salınır, hızla karaciğer, kemik iliği ve diğer hücreler tarafından emilir. Normalde 2 mg kobalamin karaciğerde, diğer 2 mg kobalamin ise vücudun diğer yerlerinde depolanır. Kobalamin eksikliği geliştiğinde vücudun ihtiyacı olan vitamin B12 3-6 yıl depolardan karşılanabilir (4). Üç çeşit vitamin B12'yi taşıyıcı plazma

proteini tanımlanmıştır. Dolaşımdaki vitamin B12'nin % 90'ı taşıyıcı proteinlere bağlıdır, yalnızca TK-II hücre içine alınabilir (6).

Vitamin B12 başlıca safra ile itrah edilir. Safradaki vitamin B12 barsaklardan emilir ve böylece enterohepatik sirkülasyona girer. Absorbe edilmeyen ve kalın barsaklarda sentez edilen vitamin B12 gayta ile, az bir kısmı da idrarla atılır (5).

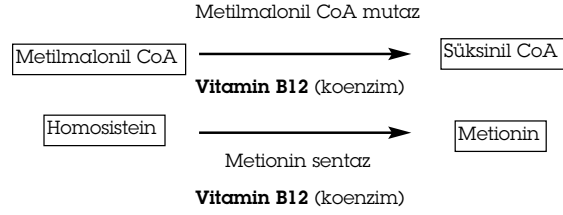
EMİLİMİ ETKİYELEN DURUMLAR

Eskiden vitamin B12 eksikliğinin en sık nedeni olduğuna inanılan pernisiyöz anemi vakaların sadece küçük bir yüzdesini kapsar. Eksiklik en sık gastrik disfonksiyona bağlı gıda-kobalamin malabsorbsiyonu nedeniyle ortaya çıkar ve asiditeyi azaltan ajanların (Proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör antagonistleri) kullanımıyla artabilir. Bazı diğer ilaçlar (kolestiramin, P-aminosalisilat, metformin hidroklorid, kolşisin) ileal mukoza veya membran reseptörleri üzerindeki etkileri veya başka yollarla malabsorbsiyona neden olurlar (1). Vitamin B12 emilimini bozan durumlar Tablo 1'de verilmiştir.

B12'ye bağımlı iki enzimatik reaksiyon vardır. İlki metilmalonil CoA'nın süksinil CoA'ya çevrilmesi ikincisi homosisteinden metionin sentezlenmesidir (Şekil 1). Bu nedenle B12 eksikliği serumda MMA ve homosistein artışına neden olur (7).

VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNDE KLİNİK BULGULAR

Vitamin B12 eksikliği sıklıkla makrositik anemi ve bir grup nöropsikiyatrik hastalıkla ilişkilidir. Hiperhomosisteinemi ve aterosklerozun başlamasında vitamin B12 eksikliğinin rolü ancak günümüzde anlaşılabilmektedir (3).



Şekil 1. Vitamin B12 nin koenzim olarak görev aldığı reaksiyonlar

Vitamin B12 eksikliğinde birçok hematolojik değişiklikler ortaya çıkabilir: Megaloblastik anemi, makrositoz (MCV>100), artmış bilirubin ve LDH seviyeleri, düşük ya da normal retikülosit sayısı, düşük beyaz küre ve trombosit sayıları, makroovalositler ve hipersegmente nötrofiller. Bu bulguların ayırıcı tanısı özellikle yaşlı hastalarda folat eksikliği ve myelodisplaziyi içerir. Tanı için Kİ incelemesi genellikle gerekli değildir fakat tipik olarak hipersegmente ile beraber megaloblastik değişiklikleri ve büyük eritroid prekürsörlerinin aşırı artışını ortaya koyar. Anemi, makrositoz ve nörolojik hastalıklar B12 eksikliği ile ilişkili klasik bulgular olsa da bütün hastalarda görülmezler. Eritrosit hacmindeki artışlar, eşlik eden demir eksikliği veya alfa talassemi trait varlığı ile maskelenebilir bu nedenle B12 eksikliği olan hastaların üçte birinde normal MCV seviyeleri olabilir. B12 tedavisine klinik yanıt veren hastalarla yapılan bir çalışmada, hastaların sadece % 20'sinde hematokrit değerinin % 25'in altına düştüğü ciddi anemi saptanmıştır. B12 eksikliğine bağlı nöropsikiyatrik anormallikleri olan hastalarla yapılan bir başka çalışmada; hastaların % 28'inin anemi veya makrositozu bulunmamıştır. Aneminin varlığı ile nörolojik hastalığın şiddeti arasındaki ters bir ilişki bazı yayınlarda bildirilmiştir ve da-

Tablo 1. Vitamin emilimini bozan durumlar

Durum	Neden
Yiyeceklerdeki eksiklik	Vejeteryan diyet
Gıda proteinini sindirmedeki yetersizlik	Gastrik asit azlığı
İntrensek faktör eksikliği	Pernisiyöz anemi, gastrektomi
R proteinini sindirmedeki yetersizlik	Pankreas hastalıkları
Uyumsuz emilim	İnce barsak rezeksiyonu, Crohn hastalığı
Azalan barsak yarılanımı	Bakterial çoğalma, Parazit (D. latum)
Diğer malabsorbsiyon sendromları	HIV enfeksiyonu, Multiple skleroz
Konjenital hastalıklar	Transkobalamin eksikliği
Mukoza veya reseptör defektleri	Bazı ilaçlar

ha yüksek hematokrit düzeyi olan hastaların daha ciddi nöropatilerinin olduğu bulunmuştur (7). Vitamin B12 eksikliğinde görülen nöropsikiyatrik değişiklikler dorsal ve lateral spinal kolonların subakut kombine dejenerasyonunu içerir. Bu bulgu vitamin B12 eksikliğine özgüdür, myelin oluşumundaki bir kusur ve bunun neticesinde aksonal dejenerasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Bu kolonların tutulumu simetrik ve bacaklar kollardan daha çok tutulur, parestezi, ataksi, kuvvet kaybı, vibrasyon ve pozisyon duyusunun azalması, spastisite, klonus, hafıza kaybı, huzursuzluk, demans, kişilik değişiklikleri ve tat, koku veya görme duyularındaki anormallikler görülebilir (1).

Vitamin B12, monoaminlerin katabolizmasında anahtar rol alır. Çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklar ve sıklıkla psikiyatrik hastalarda B12 eksikliği ile beraberlik görülebilir. Lerner ve arkadaşları nispeten genç bir hastada (52 y), vitamin B12 eksikliğine sekonder deliriumlu akut demans vakası yayınlamışlardır. Kobalamin eksikliğinin diğer klinik bulgular gözlenmeyen hastada B12 ve folat replasmanı ile semptomların düzeldiği bildirilmiştir. Yazarlar yaşlarına ve önceki sağlık durumuna bakılmaksızın psikiyatrik hastaların ilk başvurularda serum vitamin B12 ve folik asit seviyelerinin rutin tarama testi olarak kullanılmasını önermişlerdir (8). Buchman ve arkadaşları dört yıldır remisyonunda olan kronik şizofren 65 yaşında bir hastada pnömوني takiben ortaya çıkan psikotik semptomların vitamin B12 eksikliğine bağlı olduğunu tespit etmişler, hastaya vitamin B12 ve folik asit tedavisi verilmesinden 5 gün sonra, psikozunun düzeldiğini bildirmişlerdir. Psikogeriatrik hastalarda özellikle ciddi enfeksiyon ve organik mental semptomlar varlığında vitamin B12 seviyelerinin ölçülmesinin önemini vurgulamışlardır (9). Parestezi, vitamin B12 eksikliğinde sık karşılaşılan bir yakınmadır, tedavi ile kısmen geri dönüşümlüdür. Bu nedenle tanı atlanmamalıdır (10). Erken tanı ve tedavi ciddi anemi ve irreversible sinir hasarını önler. Pittock ve arkadaşları serum vitamin B12 seviyeleri sınırda düşük, perisiyöz anemili 34 yaşında erkek hastada vitamin B12 tedavisi ile myelopatinin klinik ve MRI bulgularının hızla düzeldiğini bildirmişlerdir (11).

Vitamin B12 eksikliğinde hematolojik bozukluklar ve nöropsikiyatrik hastalıkların dışında nadiren ortostatik hipotansiyon, impotans, kabızlık ve idrar retansiyonu gibi otonomik sinir sistemi disfonksiyonuna bağlı bozukluklar görülebilir. Yağcı ve arkadaşları tarafından vitamin B12 eksikliği olan hasta-

larda gastrik boşalmanın uzadığı ve bunun vitamin B12 replasman tedavisinden sonra düzelmediği bildirilmiştir. Bu çalışmada vitamin B12 seviyesi, radyonüklid gastrik boşalma çalışmalarıyla ölçülen otonomik sinir sistemi disfonksiyonunun derecesi ile ilişkili bulunmamıştır (12).

Vitamin B12 eksikliğinde gastrointestinal sistem bulgular hızla proliferen olan gastrointestinal epitel hücrelerdeki DNA sentezinin yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Bulgular ve semptomlar arasında anoreksi, atrofik glossite bağlı dilde ağrı (düz kırmızı dil görülür) ve ishal sayılabilir (4).

Yiyeceklerdeki kobalaminin malabsorbsiyonu ile *Helicobacter pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Diagnostik koroner arteriografi yapılan hastalarda yürütülen bir çalışmada *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile plazma vitamin B12, folik asit ve homosistein seviyelerinin ilişkisi araştırılmıştır. 93 hastada endoskopi ve mide biyopsisi, açlık plazma homosistein, vitamin B12 ve folik asit seviyeleri tespiti yapılmış. Hastalar *H. pylori* enfeksiyonu varlığına göre iki gruba ayrılmış (mide biyopsi örneklerinde *H. pylori* bakılmış). Atrofik gastritin endoskopik olarak derecelendirilmesi yapılmış (0-6 arasında). Gastrik atrofi skorlarının *H. pylori* enfeksiyonlu hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiş. *H. pylori* enfeksiyonlu hastaların vitamin B12 ve folat seviyeleri daha düşük, homosistein seviyeleri daha yüksek saptanmış ve homosistein seviyesi ile atrofik skorlar arasında pozitif ilişkili bulunmuş. Yazarlar *H. pylori*'nin neden olduğu kronik atrofik gastritin plazma vitamin B12 ve folik asit seviyelerini düşürdüğü ve homosistein seviyelerini artırdığı sonucuna varmışlardır (13). Bir başka klinik çalışmada, etnik köken (Latin Amerikalı ve zenciler), *H. pylori* enfeksiyonu, gastrin seviyesi (yüksekliği malabsorpsiyonla ilişkili) ve daha az oranda da yaşın kobalamin malabsorbsiyonuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (14).

Vitamin B12 eksikliği etiyojisi, çocuklarda erişkinlerden farklıdır. Sıklıkla perisiyöz anemi, katı vejeteryan diyet, düşük sosyoekonomik durumu olan annelerin bebeklerinde görülür. Hipotoni, apati, azalan görsel temas, adinami ve letarji ve hatta komaya kadar giden ciddi nörolojik bulgular anemiye eşlik edebilir (15). Katı vejeteryan ailelerin bebekleri kobalamin eksikliğine bağlı komplikasyonlar açısından klinik, biyokimyasal ve metabolik yönlerden izlenmelidir (16).

Kobalamin eksikliği olan hastalarda nitroz oksit tehlikeli bir anestezi maddesidir. Felmet ve arkadaşları kobalamin eksikliği olan bir infantın nitroz oksite maruz kalması sonrasında nörolojik bozukluklar ve pansitopeni geliştiğini, vitamin B12 replasmanı ile hematolojik düzelme, nörolojik bozukluklarda kısmi gerileme olduğunu bildirmişlerdir (17).

TARAMA VE TANI

Tanısal testler ikiye ayrılabilir; vitamin B12 eksikliğini taramaya yönelik olanlar ve eksikliğin sebeplerini saptamaya yönelik olanlar. Doktorun tercihi, testin ücreti ve sağlık kurumu test seçimini etkiler. Buradaki asıl zorluk vitamin B12 eksikliğinin preklinik evrede iken yani tedavi ile komplikasyonları önlemek mümkün iken saptanmasıdır.

Tanı ve tedavi yaklaşım şunları içerir

- Semptomlar ortaya çıkana kadar hiç bir şey yapmamak
- Geleneksel yaklaşım olan seçici tarama ve tedaviye devam etmek
- Düşük vitamin B12 seviyeli bütün hastaların tedavi etmek
- Bu seviyelere bakmaksızın bütün hastaların tedavi etmek
- Yiyeceklere vitamin B12 eklenmesi

Dharmarajan ve arkadaşlarının vitamin B12 eksikliğinin tanısı ve taraması için önerdikleri yaklaşım, kolay anlaşılır ve amaca uygun bir yaklaşımdır (Tablo 2).

Tarama testlerinin seçimi kolay erişilebilirliğine, ücretine, doktorun tecihine göre kişiselleştirilmelidir (1). Bazı durumlarda yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik söz konusudur. Yalancı negatiflik görülen durumlar: aktif karaciğer hastalığı, lenfoma, otoimmün hastalıklar ve myeloproliferatif hastalıklardır. Yalancı pozitiflik görülebilen durumlar: folat eksikliği, gebelik, multipl myelom ve aşırı C vitamini alımıdır.

B12 seviyeleri 100 pg/ml altında ise ölçümler oldukça spesifiktir fakat 100-400 pg/ml arasındaki değerlerde spesifikliği düşüktür (18). Değerler bu aralığa düştüğünde serum veya idrar MMA ve homosistein seviyeleri ölçülmelidir. Eğer MMA seviyeleri artmışsa tedavi başlanmalıdır. Eğer homosistein seviyeleri artmışsa artışa neden olabilecek diğer sebepler (örneğin eşlik eden folat eksikliği)

Tablo 2. Vitamin B12 eksikliğinin tanısı ve taraması için yaklaşım

A. Yaşa bakmaksızın eksikliğe meyilli bütün insanların ilk fırsatta taranması
Otoimmün hastalıklar
Kronik pankreatit
Crohn hastalığı
Mide veya incebarsak cerrahi öyküsü
Gastrit öyküsü
HIV enfeksiyonu
Malabsorbsiyon sendromları
Multiple Skleroz
Katı vejeteryan diyet
H2 reseptör antagonisti veya PPI kullanımı
Tiroid hastalıkları
Açıklanamayan anemi
B. 50 yaşındaki bireylerin taranması ve serum B12 seviyeleri 400 üzerinde ise 5 yılda bir tekrarlanması
C. 65 yaşından sonra bütün hastaların yıllık taranması
D. Serum vitamin B12 seviyesi 400 den az ise aşağıdaki testler yapılmalıdır
Başlangıçta:
Serum total homosistein seviyesi
Serum MMA seviyesi
Serum holotranskobalamin 2 seviyesi
İkincil olarak:
Eğer homosistein seviyesi artmışsa diğer nedenleri ekarte et
Kemik iliği incelemesi, periferik yayma
B12 eksikliğinin sebebini bulmaya yönelik ilave testler

ekarte edilmelidir. Serum MMA ve homosistein ölçümleri pahalıdır (1). B12 eksikliği olan her hastada serum MMA seviyeleri artacaktır. Klinik olarak saptanmış B12 eksikliği olan 406 hastalık (tedavi ile düzelen anemi ve nöropsikiyatrik bozuklukları olan) büyük bir çalışma grubunda % 98.4 oranında MMA ve % 95.9 oranında homosistein seviyelerinde artış saptanmış, sadece bir hastada bu seviyelerin normal olması araştırmacıların MMA ve homosistein seviyeleri normal olanlarda klinik olarak belirgin B12 eksikliğini ekarte edilebileceği yargısına neden olmuştur (19). 1990'da yapılan bir başka çalışmada düşük B12 seviyeli fakat normal metabolitleri olan hastaların klinik olarak B12 tedavisine cevap vermediği bildirilmiştir (20). Bu da yine metabolitler artmadan düşük serum B12 seviyelerinin nadiren gerçek B12 eksikliği ile uyumlu

olabileceğini göstermektedir. Serum metabolitleri ile nörolojik hastalık veya anemi arasındaki pozitif ilişki bildirilmiştir. Metabolitlerin hassas bir B12 eksikliği belirleyicisi olduğuna dair diğer kanıt hematolojik relaps sırasında B12 seviyeleri subnormal seviyelere düşmeden önce metabolit seviyelerinin artmasıdır. Klinik olarak eksikliği olan hastaların çoğunun MMA seviyeleri 500 nmol/l veya üzerindedir (normal sınır: 73-376). Metabolitler B12 ve folat eksikliklerini ayırt etmede yararlı olabilir. Folat eksikliğinde homosistein seviyesi artarken MMA artmaz. Dolayısıyla artmış bir MMA seviyesi B12 eksikliği için oldukça spesifik bir bulgudur. Artmış homosistein seviyeleri ile birlikte B12 eksikliği olan hastalarda tek başına folat tedavisi homosistein seviyelerini düzeltmeyecektir. Folatın B12 eksikliğindeki hematolojik bozuklukları B12'den bağımsız aynı bir yolla düzelterebileceğini bilmek çok önemlidir. Böyle bir durumda tanı konmamış ve tedavi edilmemiş B12 eksikliğine bağlı hasar ilerlemeye devam edebilir (7). Vitamin B12 eksikliği tanısında tarama testi olarak plazma MMA seviyeleri artışı kullanılmalıdır (21).

Volüm açığı ve renal yetmezlik durumunda serum MMA seviyeleri yanlış olarak yüksek çıkar (diyalizdeki hastalarda olmaz). Antibiyotik tedavisi sırasında barsak florası azalarak MMA seviyelerinde düşme görülebilir. Alkolizm, vitamin B6 eksikliği, bozulmuş renal fonksiyon, hipotiroidizm ve yaşlanmada homosistein seviyeleri artar bu nedenle B12 veya folat eksikliği tanısı için homosistein seviyelerinin tek başına düşük bir spesifitesi vardır. Bu nedenle sınırda veya düşük-normal B12 seviyeleri olan veya nörolojik yakınmaları olan hastalarda B12 eksikliğinin tanısı için MMA ve homosistein seviyelerinin kullanılması önerilmektedir. Çünkü en az bir metabolitin yükselmesi % 94 sensitif, % 99 spesifiktir (7).

IF antikoran PA için spesifiktirler fakat sadece hastaların % 50-70 inde tespit edilirler. Antiparietal hücre antikoran, PA'li hastaların % 85 inde pozitif fakat spesifitesi iyi değildir. Sağlıklı insanlarda % 3-10 oranında ve diğer otoimmün hastalığı olanlarda pozitiflik görülebilir (1). Schilling testi günümüzde tartışmalıdır. PA tanısını doğrulamada rutin ihtiyaç olmadığı düşünülmektedir. Schilling testi oral verilen kristalin vitamin B12'nin, absorpsiyon defektini gösterir. Birinci basamakta oral radyoaktif B12 verilir ve 24 saatlik idrarda atılan radyoaktif vitamin B12 seviyesi ölçülür. Eğer normalden az tespit edilirse oral B12'nin absorpsiyonunda defekt olduğunu gösterir. İkinci basamakta radyoaktif vi-

tamin B12 ile birlikte IF de verilir. Sonuçların normalleşmesi vitamin B12 eksikliğinin nedeninin PA olduğunu doğrular. Eğer sonuçlar anormal ise testin üçüncü basamağı uygulanır, antibiyotik eklenir. Sonuçların normalleşmesi B12 malabsorpsiyonunun nedeninin bakteriyel aşın çoğalma olduğunu gösterir. Antibiyotik tedavisi sonrasında da normalleşme olmaması sprue, pankreatik yetersizlik, ileitis gibi diğer nedenleri gösterir. Schilling testi sonucu tedaviyi değiştirmemektedir bu testin kullanımını sınırlamaktadır.

VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNİN TEDAVİSİ

Yedi gün süreyle günde 1000 µg dozda intramuskuler kobalaminle parenteral tedavi, daha sonra iyileşme başlayınca haftalık enjeksiyon sonra ise ömür boyu aylık enjeksiyon; standart önerilen tedavi yöntemi olmuştur. Günlük hap alımına göre uyum da daha iyi olabilir.

Oral B12, Avrupa'da günümüze kadar kullanılmıştır, örneğin İsveç'te 25 yıldan fazla süredir kullanılmaktadır. İntrasek faktöre bağlı olmayan ikinci bir B12 transport sisteminin varlığı nedeniyle, yüksek dozdaki oral B12 günlük ihtiyacı karşılayabilir (günde sadece 2 µg). Oral B12 dozu günlük 1000-2000 µg olmalıdır, çünkü dozun sadece % 1'i pasif olarak absorbe edilir. Ayrıca oral kristalin B12'nin absorpsiyonu için asidik bir gastrik ortam gerekli olmayabilir. Parenteral tedavi ile oral tedavinin karşılaştırıldığı (ağızdan günde 2000 µg'a karşılık 1000 µg aylık intramuskuler) randomize kontrollü bir çalışmada, hematolojik ve nörolojik remisyonu sağlamada her iki rejimin de aynı oranda etkili olduğunu gösterilmiştir. Oral ve parenteral tedaviyi hasta kabulü, uyum, fiyat ve takip açısından karşılaştıran yeterli çalışmalar yoktur. Günlük oral tedavi, kendi kendine yapılan enjeksiyonlardan daha pahalı olabilir. Oral ilaçlar henüz FDA tarafından düzenlenmemiştir. Ayrıca birçok ilaç alan ya da demanslı hastalarda bir başka günlük ilaca uyum güç olabilir. Bu nedenle ciddi klinik bozuklukları ya da gastrointestinal semptomları olanlarda oral tedaviye geçişi düşünmeden önce yeterli yanıt alınıncaya kadar parenteral tedavinin kullanılması mantıklıdır (7).

FDA'nin yeni onayladığı intranasal B12, Avrupa'da haftada 500 µg dozda yıllardır kullanılmaktadır. Nazal hastalıklarda ve diğer intranasal medikasyonlarla beraber kullanımı kontrendikedir ve emilimi düzensiz olabilir (1).

Nörolojik değişikliklerin düzelmesi yavaş olup altı

ayı geçebilir, iyileşmenin derecesi tedaviden önceki hastalığın şiddeti ve süresi ile ilişkilidir. Vitamin B12 tedavisi nörolojik hastalığın ilerlemesini durdurur. Retikülositöz yedinci günde pik yapar, CBC 4-8 haftada, MVC 3 ayda normale döner. Metabolit düzeyleri tedavi başladıktan 7-14 gün sonra normale döner ve eğer uyum iyi değilse ye-

niden anormalleşen ilk değerlerdir. Bu nedenle bazı uzmanlar tedaviyi etkili şekilde takip edebilmek için serum MMA seviyesini kullanırlar fakat bu rutin bir strateji olmamalıdır (18). Eğer anemi düzelmezse eşlik eden demir eksikliği ya da kronik hastalık hematopoezi bozan faktörler olarak düşünülmelidir (7).

KAYNAKLAR

1. Dharmarajan TS, Norkus EP. Approaches to vitamin B12 deficiency; early treatment may prevent devastating complications. *Postgraduate Med* 2001; 110: 99-105.
2. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood*. 1997; 90(1): 1-11.
3. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*. 2003; 67(5): 993-994.
4. Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic anemias, In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Section 2. Disorders of hematopoiesis, 15th ed. New York. McGraw-Hill Companies 2003; 674-680.
5. Dündar S. Megaloblastik anemiler, İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S Editörler. *İç Hastalıklar. Bölüm 10. Hematolojik hastalıklar*, 2. Baskı. Ankara. Güneş Kitabevi 2003; 1795-1799.
6. Linker CA. *Blood*, In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, Editors. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. 42nd ed. New York. McGraw-Hill Companies 2003; 474-476.
7. Crayn, Elizabeth MD. Vitamin B12 deficiency; recognition and management. *Primary Care Case Reviews* 2002; 5(2): 53-60.
8. Lerner V, Kanevsky M. Acute dementia with delirium due to vitamin B12 deficiency: a case report. *Int J Psychiatry Med* 2002; 32(2): 215-220.
9. Buchman N, Mendelsson E, Lerner V, Kotler M. Delirium associated with vitamin B12 deficiency after pneumonia. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22(6): 356-358.
10. Larner AJ. Missed diagnosis of vitamin B12 deficiency presenting with paraesthetic symptoms. *Int J Clin Pract* 2002; 56(5): 377-378.
11. Pittock SJ, Payne TA, Harper CM. Reversible myelopathy in 34-year-old man with vitamin B12 deficiency. *Mayo Clin Proc* 2002; 77(3): 291-294.
12. Yağcı M, Yamaç K, Acar K, et al. Gastric emptying in patients with vitamin B12 deficiency. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(9): 1125-1127.
13. Tamura A, Fujioka T, Nasu M. Relation of Helicobacter pylori infection to plasma vitamin B12, folic acid, and homocysteine levels in patients who underwent diagnostic coronary arteriography. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(4): 861-866.
14. Carmel R, Aurangzeb I, Qian D. Associations of food-cobalamin malabsorption with ethnic origin, age, Helicobacter pylori infection, and serum markers of gastritis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(1): 63-70.
15. Avcı Z, Turul T, Aysun S, Ünal I. Involuntary movements and magnetic resonance imaging findings in infantile cobalamin. *Pediatrics* 2003; 112(3): 684.
16. Smolka V, Bekarek V, Hildkova E, et al. Metabolic complications and neurologic manifestations of vitamin B12 deficiency in children of vegetarian mothers. *Cas Lek Cesk* 2001; 140(23): 732-735.
17. Felmet K, Robins B, Tilford D, Hayflick SJ. Acute neurologic decompensation in an infant with cobalamin deficiency exposed to nitrous oxide. *J Pediatr* 2000; 137(3): 427-428.
18. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1289-1298.
19. 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: 239-246.
20. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990; 76: 871-881.
21. Hvas AM, Ellegaard J, Nexø E. Increased plasma methylmalonic acid level does not predict clinical manifestations of vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med* 2001; 161(12): 1534-1541.