

Bebeklerin nöro-motor, sosyal ve fiziksel gelişmeleri üzerine B₁₂ vitamini eksikliğinin etkileri

Tahsin Ertaş¹, Ahmet Koç², Abdurrahim Koçyiğit³, Turgay Baz⁴

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Profesörü, ³Klinik Biyokimya Profesörü, ⁴Pediyatri Araştırma Görevlisi

SUMMARY: Ertaş T, Koç A, Koçyiğit A, Baz T. (Department of Pediatrics, Harran University Faculty of Medicine, Şanlıurfa, Turkey). The effects of vitamin B₁₂ deficiency on neuro-motor, social and physical development of children. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54: 62-69.

It has been reported that physical and neuro-motor developmental delay were shown in children with anemia resulting from vitamin B₁₂ deficiency. There have not yet been enough studies on the effects of vitamin B₁₂ deficiency on the physical, social and neuro-motor development of infants who have no complaint and appear healthy. In our prospective study, 211 healthy infants aged 6-12 months who were brought to four different health centers for vaccination and for well-baby check-up were enrolled. At the initial visit, weight, length and head circumference of children were measured and percentile values were recorded. The Ankara Development Surveillance Inventory (AGTE) test was used to evaluate the neuro-motor and social development of the children. Vitamin B₁₂ deficiency was found in 84 (39.8%) of the children. The rate of children whose weight and head circumference percentiles were <10th percentile was significantly higher in the vitamin B₁₂-deficient group. While there was no significant difference in hemoglobin levels between the two groups (deficient or normal vitamin B₁₂), AGTE T-point (AGTETP) scores of the first group with vitamin B₁₂ deficiency were statistically lower than in the vitamin B₁₂ normal group (33.29±7.61 and 47.91±6.72, respectively) and the rate of children with low AGTETP score was higher (77.38% and 13.39%, respectively). The children with vitamin B₁₂ deficiency were treated; three months after treatment, 84.2% of these children's AGTETP scores had increased to normal levels, and the weight and head circumference percentiles had improved significantly. To conclude, our study has shown that vitamin B₁₂ deficiency in 6-12-month-old healthy infants can disturb the physical, social and neuro-motor development of children before hematologic disorders develop.

Key words: vitamin B₁₂ deficiency, Ankara Development Surveillance Inventory (AGTE), neuro-motor development, social development, physical development.

ÖZET: B₁₂ vitamini eksikliğine bağlı anemisi olan çocuklarda fiziksel ve nöro-motor gelişme geriliğinin de olduğu bildirilmiştir. Bir yakınması olmayan ve sağlıklı görünen süt çocuklarında B₁₂ vitamini eksikliğinin fiziksel, sosyal ve nöro-motor gelişim üzerine etkileri ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Prospektif olarak planlanan çalışmamıza, dört ayrı sağlık ocağına aşı ve sağlıklı çocuk muayenesi için getirilen, yaşları 6-12 ay arasında olan 211 çocuk alındı. Başlangıçta tüm çocukların ağırlık, boy ve baş çevreleri ölçüldü ve persentil değerleri bulundu. Nöro-motor ve sosyal gelişimlerinin değerlendirilmesinde Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) anketi uygulandı. Çocukların 84'ünde (%39.8) B₁₂ vitamini eksikliği saptandı. B₁₂ vitamini eksikliği olan grupta ağırlık ve baş çevresi persentilleri onuncu persentilden daha düşük olan çocukların oranı eksiklik olmayan gruptakinden önemli derecede daha yüksek bulundu. Eksiklik olan ve olmayan iki grup arasında hemoglobin değerleri yönünden anlamlı fark bulunmazken, B₁₂ vitamini eksikliği olan grubun AGTE T-puanı ortalaması (AGTETP) istatistiksel olarak önemli düzeyde daha düşük (33.29±7.61 ve 47.91±6.72) ve AGTETP değeri normalin alt sınırından düşük olan çocuk oranı daha yüksekti (%77.38 ve %13.39). B₁₂ vitamini eksikliği tespit edilen çocuklar tedavi edildi ve tedaviden üç ay sonra ağırlık, boy ve

baş çevresi ölçümleri ve AGTE testi tekrarlandı. Tedavi sonrası çocukların ağırlık ve baş çevresi persentillerinde önemli derecede düzelme olduğu ve AGTETP değeri düşük olan çocukların %84.21'inin AGTETP değerlerinin normal değerlere yükseldiği görüldü. Çalışma sonuçlarımız bölgemizde 6-12 yaş grubundaki çocuklarda B₁₂ vitamini eksikliğinin, hematolojik bozukluklar gelişmeden önce çocukların fiziksel, sosyal ve psikomotor gelişimini önemli derecede bozabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: B₁₂ vitamini eksikliği, Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE), nöromotor gelişim, sosyal gelişim, fiziksel gelişim.

B₁₂ vitamini insan vücudunda sentezlenemeyen ve zorunlu olarak dışarıdan alınması gereken bir vitamindir. Özellikle DNA sentezi üzerinden hücre bölünmesi ve S-adenozil metiyonin sentezi üzerinden sinir sistemi miyelizasyonu üzerinde hayati rol oynar¹⁻³. Çocukluk çağındaki eksikliği megaloblastik anemi yanında, fiziksel, sosyal ve nöro-motor gelişme geriliği; apati, huzursuzluk, ishal gibi bozukluklara yol açar¹⁻⁷. Ancak ağır olmayan eksiklik durumlarında klinik bulguların belirgin ve özgün olmayışı; bulguların başka nedenlere bağlanması gibi nedenlerle öncelikle düşünülmediğinden, tanı doğru sıklıkta konulamamaktadır. Geç tanı konulmuş çocuklarda ise kazanılmış mental ve motor fonksiyonların (yürüme, oturma, konuşma, gülme gibi) kaybına da neden olur^{1,4-9}.

Ülke genelinde görülme sıklığı tam bilinmemekle birlikte, sosyoekonomik düzeyi düşük olan ve paraziter enfeksiyonların sık olduğu Şanlıurfa bölgesinde B₁₂ vitamini eksikliği görülme insidansı yüksektir. İlimizde daha önce yapılan çalışmalarda, B₁₂ vitamini eksikliği sıklığı doğumdan hemen önceki günlerde gebe kadınlarda %72.38 ve yenidoğan bebeklerde %41.2 olarak¹⁰, 9-12 yaş grubu okul çocuklarında ise %10.8 olarak¹¹ bulunmuştur.

B₁₂ vitamini eksikliğinin sosyal ve nöro-motor gelişim üzerine etkileri literatürde genellikle anemisi olan çocuklarda, vaka sunumları ya da küçük vaka serileri şeklinde yayınlanmıştır^{4-9,12-15}. Bir yakınması olmayan ve aileleri tarafından sağlıklı kabul edilen süt çocuklarında B₁₂ vitamini eksikliğinin fiziksel, motor ve sosyal gelişim üzerine etkileri ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, aşılama ve sağlıklı çocuk muayenesi için getirilen ve hastalıkla ilgili yakınması olmayan süt çocuklarında B₁₂ vitamini eksikliğinin, bebeklerin fiziksel, nöro-motor ve psikososyal gelişimleri üzerine

olan etkisinin ortaya konulması, ayrıca ortaya çıkan bozuklukların erken dönemde tedavi ile ne düzeyde düzelebileceğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Prospektif olarak planlanan çalışmamıza, Şanlıurfa il merkezindeki farklı sosyo-ekonomik özelliklere sahip dört ayrı mahalledeki üç ayrı sağlık ocağı ve bir Ana-Çocuk Sağlığı Merkezine aşı ve sağlıklı çocuk muayenesi için getirilen ve aileleri tarafından sağlıklı oldukları kabul edilen, yaşları 6-12 ay arasında olan 211 süt çocuğu alındı. Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay ve çalışmaya alınan çocukların anne veya babalarından bilgilendirilmiş onam alındı.

Tüm çocukların fizik muayeneleri yapıldı, ağırlık, boy ve baş çevreleri ölçüldü ve yaşlarına göre fiziksel gelişmeleri Neyzi ve arkadaşları tarafından geliştirilen persentil değerleri kullanılarak değerlendirildi¹⁶. Tüm çocuklar için aynı hekim tarafından Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) Anketi¹⁷ kullanılarak mental, nöro-motor ve sosyal gelişimleri değerlendirildi.

Bebeklerden EDTA'lı tüpe 2 ml, boş tüpe 3 ml venöz kan alındı. Tam kan sayımları Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda, otomatik kan sayımı cihazı (Celldyn 3500, Abbott, USA) ile çalışıldı. B₁₂ vitamini düzeyleri için alınan kanlar santrifuj edildi, ayrılan serumları -80 °C'de saklandı ve bir ay içinde elektrokemiluminisans yöntemiyle (Elecsys 2010, Roch, Germany) çalışıldı.

B₁₂ vitamini serum düzeyi 200 pg/ml altında olan çocuklar B₁₂ vitamini eksikliği olan çocuk grubunu (Birinci Grup), B₁₂ vitamini serum düzeyi 200 pg/ml üzerinde (normal değerlerde) olan çocuklar ise kontrol grubunu (İkinci Grup)

Tablo I. B₁₂ vitamini eksikliği bulunan ve B₁₂ vitamini normal olan çocukların ortalama AGTETP değeri ve hematolojik değerlerin ve karşılaştırılması.*

	B ₁₂ vitamini eksikliği bulunan çocuk grubu (n=84)	B ₁₂ vitamini normal bulunan çocuk grubu (n=127)	P
B ₁₂ vitamini düzeyi (pg/ml)	137.62±40.35	415.02±187.46	<0.001
AGTETP	33.29±7.61	47.91±6.72	<0.001
Hemoglobin (gr/dl)	10.20±0.98	10.34±0.97	=0.321
Hematokrit (%)	31.43±2.74	31.95±3.32	=0.238
MCV (fl)	70.36±7.61	68.17±5.80	=0.019
MCH (pg)	22.88±3.29	22.12±2.70	=0.049

*Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

AGTETP: Ankara gelişim tarama envanteri T puanı, MCV: (ortalama eritrosit hacmi), MCH: (ortalama eritrosit hemoglobini).

oluşturdular. B₁₂ vitamini eksikliği bulunan çocuklar telefon ve posta yoluyla yeniden sağlık ocaklarına çağrıldı ve tedavi edildi. B₁₂ vitamini (siyanokobalamin 1 mg, Dodex ampul, Deva İlaç) ilk üç gün 100 µg/gün ve dördüncü gününde 500 µg/gün intramusküler verildi. Sonra gūnaşırı 1 mg/gün B₁₂ vitamini beş doz daha yapılarak B₁₂ vitamini depolarının dolması sağlandı.

B₁₂ vitamini tedavisi verilen Birinci Grup'taki çocuklar üç ay sonra kontrole çağrılarak tekrar fizik muayeneleri yapıldı; ağırlık, boy ve baş çevreleri ölçüldü ve yaşlarına göre gelişimleri Neyzi ve arkadaşları tarafından geliştirilen persentil değerleri kullanılarak yeniden değerlendirildi.¹⁶ Sosyal ve nöro-motor gelişimlerdeki değişiklikleri saptamak için aynı hekim tarafından AGTE anketi yeniden uygulandı.

Öyküsünde prematürite, düşük doğum ağırlığı, doğum eylemi ve sonrası dönemde asfiksi öyküsü ve konvülsiyonu olanlar, daha önce merkezi sinir sistemi enfeksiyonu geçirenler, metabolik hastalığı olanlar, kronik hastalığı olanlar ve herhangi bir hastalık nedeniyle hastaneye yatmış olan çocuklar çalışmaya alınmadı.

Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) anketi gelişimsel gecikme ve düzensizlik gösterme açısından risk altında olduğu düşünülen bebek ve çocukların erken dönemde tanınmasını sağlayan bir testtir. AGTE anketi ile 0-6 yaş bebek ve çocukların gelişim ve becerileri annelerden alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirilmektedir. Sorular gelişimin farklı,

ancak birbirleriyle ilişkili alanlarını (dil-bilişsel, ince motor, kaba motor ve sosyal beceri-öz bakım) temsil edecek biçimde düzenlenmiştir. Toplam genel gelişim ham puanları, ortalaması 50, standart sapması 10 olan T puanlarına (AGTETP) dönüştürülmüştür. Bu şekilde, değişik yaş grubundaki çocuklar ortak bir puan türü ile değerlendirilebilmektedir. AGTETP 40-60 arasında ise çocuğun gelişiminin yaşına uygun olduğu söylenebilir¹⁷.

B₁₂ vitamini eksikliği olan ve olmayan grupların ortalama değerlerinin karşılaştırılmaları için bağımsız gruplar için Student t testi, oranların karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. B₁₂ vitamini eksikliği olan çocukların tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonraki ortalama AGTETP değerlerinin karşılaştırılması bağımlı gruplar için Student t testi; tedavi öncesi ve sonrasında ağırlık, boy ve baş çevresi onuncu persentilin altında olan ve AGTETP düzeyi düşük olan çocuk oranlarının karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. Korelasyon analizlerinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Hesaplamalar SPSS 11.0 Windows istatistik programı kullanılarak bilgisayar ortamında yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan çocukların 84'ünde (%39.8) B₁₂ vitamini eksikliği saptandı. B₁₂ vitamini eksikliği olan çocukların 16'sında (%19.0) B₁₂ vitamini serum düzeyi ağır eksiklik olarak kabul edilen 100 pg/ml'nin altında bulundu. B₁₂ vitamini eksikliği bulunan çocukların 42'si kız, 42'si erkek ve yaş ortalaması 8.7±2.0 ay; B₁₂ vitamini eksikliği olmayan çocukların (kontrol grubu) ise 66'sı kız, 61'i erkek ve

yaş ortalaması 8.3±1.8 ay olarak tespit edildi. İki grup arasında çocukların yaş ortalamaları ve cinsiyetleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (her ikisi için de p>0.05).

Çocukların AGTETP değerleri karşılaştırıldığında, B₁₂ vitamini eksikliği olan çocukların ortalama AGTETP değeri (33.29±7.61) kontrol grubundakinden (47.91±6.72) önemli derecede daha düşüktü (p<0.001) (Tablo I). AGTETP'si normalin alt sınırının altında olan çocuk oranı B₁₂ vitamini eksikliği olan grupta %77.4 iken, kontrol grubunda %13.4 idi. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu (p<0.001) (Tablo II).

Eksiklik grubundaki ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümleri onuncu persentil değerinin altında bulunan çocuk oranları (%45.2, %15.5 ve %47.6) kontrol grubundakilerden (%17.3, %9.5 ve %22.1) daha yüksekti. Bu farklılıklar ağırlık ve baş çevresi persentilleri için istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, boy persentil değerleri açısından anlamlı değildi. (Tablo II).

B₁₂ vitamini eksikliği olan ve eksiklik olmayan çocuk gruplarının ortalama hemoglobin ve hematokrit düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önemli değildi (Tablo I). Ortalama MCV ve MCH değerleri eksiklik bulunan grupta daha yüksek olmakla birlikte, her iki gruptaki çocukların hiçbirinde makrositoz görülmedi.

B₁₂ vitamini eksikliği saptanan ve tedavi edilen çocuklardan 73'ü üç ay sonra yeniden değerlendirildi (adres değişikliği, ailenin evde bulunmaması ya da çağrıya cevap vermemesi

gibi nedenlerle 11 çocuk değerlendirmeye alınamadı). Bu çocukların tedavi öncesi ve tedaviden üç ay sonraki ortalama ağırlık, boy ve baş çevresi ölçüm değerleri karşılaştırıldığında bu değerlerde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi. Neyzi ve arkadaşlarının persentil tablosuna göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası buldukları yaşa göre ağırlık, boy ve baş çevresi persentil değerleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası buldukları yaşa göre ağırlık ve baş çevresi onuncu persentil değerlerinin altında olan çocuk sayısında belirgin olarak azalma gözlemlendi (her ikisi için de p<0.001) (Tablo III).

B₁₂ vitamini eksikliği bulunan çocuklarda tedavi sonrasında nöro-motor ve sosyal gelişme bozukluklarının önemli derecede düzeldiği görüldü. Bu çocuklarda tedavi öncesi ortalama AGTETP değeri 33.22±7.50 iken, tedaviden üç ay sonra 48.44±5.75'e yükseldi ve bu fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu (p<0.001) (Şekil 1). Aynı zamanda, ilk AGTETP değeri düşük olan vakaların %84.2'sinde AGTETP değerinin normal sınırlara dönmüş olduğu saptandı (Tablo III). AGTETP değeri normal sınırlara dönmeyen dokuz çocuğun altısında (%66.7) serum B₁₂ vitamini düzeyi ağır eksiklik olarak kabul edilen 100 pg/ml'nin altındaydı.

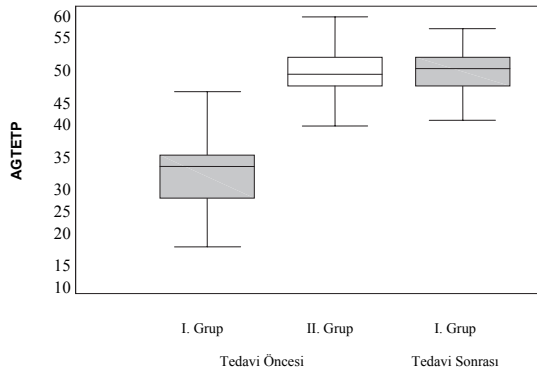
Ortalama AGTETP ile hemoglobin, hematokrit ve MCV değerleri arasında önemli korelasyon görülmezken (sırasıyla, r= 0.139, r= 0.138 ve r= -0.136), B₁₂ vitamini düzeyi ile ortalama AGTETP arasında anlamlı pozitif korelasyon görüldü (r= 0.506, p= 0.001).

Tablo II. B₁₂ vitamini eksikliği bulunan ve B₁₂ vitamini normal olan çocuklar arasındaki AGTETP değerleri ve ağırlık, boy ve baş çevresi persentilleri düşük bulunanlarının sıklığının karşılaştırılması.

	B ₁₂ vitamini eksikliği bulunan çocuk grubu (n=84)	B ₁₂ vitamini normal bulunan çocuk grubu (n=127)	P
AGTETP düşük olanların sıklığı	65 (%77.38)	17 (%13.39)	<0.001
Ağırlık persentili düşük olanların sıklığı*	38 (%45.24)	22 (%17.32)	<0.001
Boy persentili düşük olanların sıklığı*	13 (%15.48)	12 (%9.45)	=0.134
Baş çevresi persentili düşük olanların sıklığı*	40 (%47.62)	28 (%22.05)	<0.001

AGTETP: Ankara gelişim tarama envanteri T puanı.

*Neyzi ve arkadaşlarınca geliştirilen persentil tablosuna göre onuncu persentil değerlerinin altında¹⁶



AGTETP: Ankara gelişim tarama envanteri T puanı.

Şekil 1. B₁₂ vitamini eksikliği bulunan (I. grup) çocukların tedavi öncesi ve tedaviden üç ay sonraki AGTETP değerleri ile B₁₂ vitamini normal olan (II. grup) çocukların AGTETP değerlerinin karşılaştırılması.

Tartışma

Az sayıda vaka ile ve daha çok hasta çocuklarda yapılan çeşitli çalışmalarda, serum B₁₂ vitamini düzeyi düşük olan vakaların, anemi ve fiziksel gelişme geriliği yanında, sinir sistemi gelişimlerinin bozulduğu; sosyal ve psiko-motor gelişme geriliği, hipotoni, mikrosefali ve serebral atrofi gibi bulguların ortaya çıktığı bildirilmiştir^{4-9,12-15,18-21}.

Monagle ve arkadaşlarının²¹ sundukları bir çalışmada B₁₂ vitamini eksikliği bulunan altı çocuğun beşinde mental ve motor retardasyon saptanmıştır. Tedavi sonrası bu çocuklarda haftalar içinde nörolojik gelişimin düzeldiği görülmüştür ve erken tanı ve tedavinin nörolojik problemleri önlediği vurgulanmıştır. Graham ve arkadaşlarının¹² altı vaka ile sınırlı yaptıkları çalışmada tüm çocukların serum B₁₂ vitamini düzeyleri 100 pg/ml altında bulunmuş, çocukların ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümlerinin üçüncü persentilin altında olduğu ve hepsinde mental ve motor gelişme geriliği olduğunu saptamıştır. Kontrolde iki vakada sınırda zeka düşüklüğü olduğu, fakat motor fonksiyonlarının normal olduğu saptanmış, diğer iki vakanın ise mental ve motor gelişimleri normal bulunmuştur. İki vakanın ise kontrolü yapılamamıştır.

B₁₂ vitamini eksikliği tanısıyla literatürde farklı zamanlarda yayınlanan toplam 26 vakayı tek seride toplayan Schneck ve arkadaşları⁶ 24 (%92.3) vakada fiziksel, mental ve motor gelişme geriliği olduğunu, tedavi sonrası 16

(%66.7) vakada tam düzelme olduğunu, altı vakada (%25) ise fiziksel gelişimleri normal olmasına rağmen, geç tanı konulduğundan dolayı nörolojik düzelmenin tam olmadığını; kısmi nörolojik düzelme olanların tanıdaki yaş ortalaması 13 ay iken, tedavi ile tam nörolojik düzelme sağlananların yaş ortalamasının 10 ay olduğunu bildirmişlerdir. İncecik ve arkadaşları⁷ tarafından sunulan bir çalışmada ise B₁₂ vitamini eksikliğine bağlı nörolojik bulguları olan 15 çocuğun hepsinde hipotoni ve nörolojik gelişme geriliği olduğu, %46.6'sında konvülsiyon ve %33'ünde ise tremor bulunduğu bildirilmiştir.

Çalışmamız aileleri tarafından sağlıklı kabul edilen çocuklarda bile B₁₂ vitamini eksikliğinin, çocukların mental, nöro-motor ve sosyal fonksiyonlarında önemli oranda gerilik yaptığını göstermiştir. Çalışmamızda kullanılan Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) anketi, düşük sosyoekonomik düzeydeki toplumdaki çocukların mental, nöro-motor ve sosyal gelişme geriliğini saptamada daha başarılı bulunmuştur¹⁷. Bu da bölgemizdeki çocukların gelişimini takip için uygun bir test olduğunu düşündürmektedir.

Aynı bölgede daha önce Demir²² tarafından yapılan bir çalışmada, B₁₂ vitamini eksikliği nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edilen ve yaşları 6-24 ay arasında olan 30 hasta çocuğun tamamında AGTETP düşük bulunmuş, B₁₂ vitamini eksikliğinin çocukların mental ve motor gelişiminde geriliğe yol açtığı ve geç tanı konanlarda tedaviden üç ay sonraki kontrollerde düzelmenin tam olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda AGTETP ortalama değerinin Demir'in bildirdiği değerden daha iyi olması ve AGTETP'nin çocukların tümünde düşük olmaması bu çocuklara erken dönemde tanı konulduğunu göstermektedir. Tedavi sonrasındaki düzelme oranının Demir²² ile Shneck ve arkadaşlarının⁶ bildirdiğine göre daha iyi olması, çocuklarda erken tanı ve tedavinin nörolojik problemlerin düzelmesinde etkili olduğunu göstermektedir.

B₁₂ vitamini eksikliğinde nörolojik sorunların neden görüldüğü bir çok teori ile açıklanmaya çalışılmıştır. Literatürdeki yayınlarda B₁₂ vitamini eksikliğinde DNA sentezinin baskılandığı, metionin sentaz enziminin aktivitesinin azaldığı, buna bağlı olarak metionin ve S-adenosilmetionin sentezinin azaldığı

Tablo III. B₁₂ vitamini eksikliği olan çocukların tedavi öncesi ve tedaviden üç ay sonraki AGTETP değerleri ve ağırlık, boy ve baş çevresi persentilleri düşük bulunanların sıklığının karşılaştırması.

	Tedavi öncesi (n=73)	Tedaviden 3 ay sonra (n=73)	P
AGTETP düşük olanların sıklığı	57 (%78.05)	9 (15.79)	<0.001
Ağırlığı 10. persentilin altında olanların sıklığı	32 (%43.80)	5 (%6.80)	<0.001
Boyu 10. persentilin altında olanların sıklığı	12 (%16.40)	8 (%10.10)	>0.05
Baş çevresi 10. persentilin altında olanların sıklığı	37 (%50.69)	5 (%6.80)	<0.001

AGTETP: Ankara gelişim tarama envanteri T puanı.

ve miyelinizasyon oluşumu için gerekli olan metilasyon reaksiyonlarının gerçekleşmediği, bu durumda olağan olmayan dallı zincirli C15 ve C17 yağ asitleri sentezlendiği ve bu anormal yağ asitlerinin sinir hücrelerinin zarında yapısal değişikliklere neden olduğu, sonuçta sinir sisteminde demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon ve nöronal ölümün sırasıyla gerçekleştiği öne sürülmüştür^{3,6,12,13,23,24}.

Çocukta myelinizasyonun en hızlı olduğu dönem fetal yaşamın son üç ayıdır. Myelinizasyondaki bu hızlanma doğumdan sonraki ilk bir yıl içinde devam eder. Bu zaman dilimi aynı zamanda beyin hacim, ağırlık ve gelişiminin hızlı artma zamanıdır^{2,25,26}. İnfantil B₁₂ vitamini eksikliğinde sinir sisteminde myelinizasyon yavaşlar; demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon ve nöronal ölüm gerçekleşerek sinir fonksiyonlarının bozulmasına yol açar^{3,12,24}. EEG de diffüz yavaşlama ve beyin atrofi oluşur^{6,8,14,18,19}. Sonuçta mental ve nöro-motor gelişme geriliği meydana gelir. İnfantil B₁₂ vitamini eksikliği tanısı erken konup tedavi edilirse nörolojik semptomlar 3-6 ay gibi kısa sürede düzelmekte, geç tanı konulmuş vakalarda nörolojik bulgular en az altı ay veya daha uzun sürede düzelmekte veya bazı çocuklarda tam düzelmeye olmayabilmektedir^{6,9,13-15,23,27}.

Çalışmamızda B₁₂ vitamini eksikliği grubundaki çocuklar ile kontrol grubundaki çocukların, hemoglobin ve hematokrit ortalama değerleri ve anemi sıklıkları arasında önemli bir fark bulunmadı. Eksiklik grubundaki çocukların MCV ve MCH ortalamaları kontrol grubundan hafifçe daha yüksek bulunmakla birlikte, çocukların MCV değerleri makrositik düzeyde değildi. Bu sonuç AGTE-T puanlarındaki düşüklüğün anemi ile doğrudan ilgili olmadığını, çocuklardaki sosyal ve nöro-motor

gelişme geriliğinin B₁₂ vitamini eksikliğe bağlı olduğunu düşündürmektedir. Bu durum kobalamin eksikliğinin nörolojik bulgularının, makrositik eritrositler veya megaloblastik anemi gelişmesinden çok önce ortaya çıkabildiğini göstermektedir. Erken dönemde B₁₂ vitamin tedavisi ile süt çocuklarındaki nörolojik bozuklukların, büyük çocuklardan ve yetişkinlerden daha hızlı düzelmesinin, DNA sentezine bağlı hücre bölünmesi ve onarımının büyük çocuklara ve erişkinlere göre çok daha hızlı olmasından ve yaşamın ilk yılında sinir sistemi myelinizasyonunun en hızlı olduğu dönem olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

B₁₂ vitamini eksikliğinde DNA sentezinin bozulmasının sonucu olarak hızlı bölünen bütün hücreler etkilenir. Gastro-intestinal sistem mukozasının etkilenmesi nedeniyle glossit, villöz atrofi, ayrıca ince bağırsak villüslerinde kısalma, kriptalardaki mitoz sayısında azalma ve lamina propriada hücre infiltrasyonu arttığından dolayı emilim problemi meydana gelir^{1,28}. Sonuçta çocuğun genel gelişimi etkilenir, büyüme ve gelişme geriliği ağırlaşır. Literatürdeki yayınlarda da ağır B₁₂ vitamini eksikliğinin çocukta büyüme ve gelişme geriliği yaptığı ve tedavi ile düzeldiği bildirilmiştir. Çeşitli vaka çalışmalarında ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümlerinde ve persentillerinde gerileme olduğu, fakat baş çevresi ve ağırlıkta boya göre geriliğin daha fazla olduğu, tedavi ile 3-9 ay arasında normal ölçümlerine ulaştığı bildirilmiştir.^{9, 29-31} Çalışmamızda da B₁₂ vitamini eksikliği olan çocukların ağırlık ve baş çevresi ölçümlerinin boy ölçümüne göre daha çok etkilendiği, tedavi sonrası ağırlık ve baş çevresi ölçümünde, boya göre daha çok düzelmeye olduğu görülmüştür. Bu çocukların

B₁₂ vitamini tedavisi ile üç ay sonraki ağırlık ve baş çevresi ölçülerinin ve persentillerinin % 85 civarında düzelmesi, çocuklardaki gelişme geriliğinin B₁₂ vitamini eksikliğine bağlı olduğunu göstermektedir. B₁₂ vitamini tedavisi ile DNA sentezi normale döner. Bunun sonucu olarak tüm sistemlerde hücre bölünmesi ve çoğalması hızlanır. İntestinal emilim problemi düzelir, beslenme problemleri ortadan kalkar ve sonuçta büyüme ve gelişmenin düzelmesi hızlanır.

B₁₂ vitamini eksikliğine bağlı temel nörolojik bulguları olan hastaların % 5-15'inde hemoglobin ve serum kobalamin düzeyleri normal sınırlarda olabilir. Bu nedenle nörolojik problemleri olan hastalarda kobalamin eksikliğinin tanısı sadece serum kobalamin düzeyi ile değil, aynı zamanda dokudaki kobalamin düzeyini yansıtan ve daha spesifik olan serum homosistein ve metilmalonik asit düzeylerine bakılarak konulmalıdır¹. Çalışmamızda serum B₁₂ vitamini düzeyi normal olan 128 çocuğun 17'sinde (%13) AGTETP düşüktü. Ancak bu çocuklarda metilmalonik asit ve homosistein düzeylerine bakılmadı. Bu çocuklardaki AGTETP düşüklüğünün, tespit edemediğimiz doku düzeyinde B₁₂ vitamini eksikliğine ve/veya başka nedenlere bağlı olabileceği düşünüldü.

Bebeklik dönemindeki B₁₂ vitamini eksikliğinin en önemli nedeni annelerdeki B₁₂ vitamini eksikliğidir. B₁₂ vitamini eksikliği olan annelerden doğan bebeklerde, özellikle yalnız anne sütüyle besleniyorlarsa, hem doğum öncesinde plasenta yoluyla, hem de doğum sonrası anne sütüyle B₁₂ vitamini alımı yetersiz olduğundan, ağır derecede B₁₂ vitamini eksikliği görülebilir^{1,4,10,21,32-34}. Bu durum bebeklerde eksiklik gelişmesini önlemenin en iyi yolunun gebelerde ve süt verme dönemindeki annelerde eksiklik gelişmesini önlemek olduğunu ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamız B₁₂ vitamini eksikliğinin, aileleri tarafından sağlıklı kabul edilen çocuklarda da, anemi ve makrositoz gibi hematolojik bozukluklar ortaya çıkmadan çocukların fiziksel, nöro-motor ve sosyal gelişimlerini önemli derecede bozduğunu, erken dönemdeki nörolojik bulguların aileler tarafından fark edilmediğini ve erken tanı ve tedavi ile bu bozuklukların üç ay gibi kısa sürede önemli derecede düzelebileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Watkins D, Whitehead VM, Rosenblatt DS. Megaloblastic anemia. In: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood (7th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009: 469-521.
2. Hall CA. Function of vitamin B₁₂ in the central nervous system as revealed by congenital defects. Am J Hematol 1990; 34: 121-127.
3. Black MM. Effects of vitamin B₁₂ and folate deficiency on brain development in children. Food Nutr Bull 2008; 29 (Suppl): S126-131.
4. Zengin E, Sarper N, Çakı Kılıç S. Clinical manifestations of infants with nutritional vitamin B₁₂ deficiency due to maternal dietary deficiency. Acta Paediatr 2009; 98: 98-102.
5. Katar S, Nuri Öbek M, Yaramış A, Ecer S. Nutritional megaloblastic anemia in young Turkish children is associated with vitamin B₁₂ deficiency and psychomotor retardation. J Paediatr Hematol Oncol 2006; 28: 559-562.
6. Schenck UV, Bender-Götze C, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B₁₂ deficiency in infancy. Arch Dis Child 1997; 77: 137-139.
7. Incecik F, Hergüner MO, Altunbaşak S, Leblebisatan G. Neurologic findings of nutritional vitamin B₁₂ deficiency in children. Turk J Paediatr 2010; 52: 17-21.
8. Casella EB, Valente M, de Navarro JM, Kok F. Vitamin B₁₂ deficiency in infancy as a cause of developmental regression. Brain Dev 2005; 27: 592-594.
9. Honzik T, Adamovicova M, Smolka V, Magner M, Hruha 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: 488-495.
10. Koc A, Kocyigit A, Soran M, 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: 291-297.
11. Koç A, Koçyiğit A, Ulukanlıgil M, Demir N. Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş grubu çocuklarda B₁₂ vitamini eksikliği sıklığı ve bağırsak parazitleri ile ilişkisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 308-315.
12. Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B₁₂ deficiency in infants. J Paediatr 1992; 121: 710-714.
13. Kühne T, Bubl R, Baumgartner R. Maternal vegan diet causing a serious infantile neurological disorder due to vitamin B₁₂ deficiency. Eur J Paediatr 1991; 150: 205-208.
14. Codazzi D, Sala F, Parini R, Langer M. Coma and respiratory failure in child with severe vitamin B₁₂ deficiency. Paediatr Crit Care Med 2005; 6: 483-485.
15. Şimşek OP, Gönc N, Gümrük F, Çetin M. A child with vitamin B₁₂ deficiency presenting with pancytopenia and hyperpigmentation. J Paediatr Hematol Oncol 2004; 26: 834-838.

16. Neyzi O. Büyüme ve gelişme. In: Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediatri* (3. baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2002: 69-102.
17. Savaşır I, Sezgin N, Erol N. Ankara Gelişim Tarama Envanteri El Kitabı. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1994: 1-27.
18. Avcı Z, Turul T, Aysun S, Ünal I. Involuntary movements and magnetic resonance imaging findings in infantile cobalamine (vitamin B₁₂) deficiency. *Pediatrics* 2003; 112: 684-686.
19. Grattan-Smith PJ, Wilcken B, Procopis PG, Wise GA. The neurological syndrome of infantile cobalamin deficiency: developmental regression and involuntary movements. *Mov Disord* 1997; 12: 39-46.
20. Sandowitz PD, Livingston A, Cavanaugh RM. Developmental regression as an early manifestation of vitamin B₁₂ deficiency. *Clin Pediatr* 1986; 25: 369-371.
21. Monagle PT, Tauro G. Infantile megaloblastosis secondary to maternal vitamin B₁₂ deficiency. *Clin Lab Hematol* 1997; 19: 23-25.
22. Demir N. 6-24 ay arası çocuklarda B₁₂ vitamini eksikliğinin nöromotor gelişim üzerindeki etkisi. Uzmanlık Tezi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa, 2003.
23. Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garret TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* 1991; 70: 229-245.
24. Metz J. Pathogenesis of cobalamin neuropathy: deficiency of nervous system S-adenosylmethionine? *Nutr Rev* 1993; 51: 12-15.
25. Brody BA, Kinney HC, Kloman AS, Gilles FH. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. An autopsy study of myelination. *J Neuropathol Exp Neurol* 1987; 46: 283-301.
26. Gilles FH, Shankle W, Dooling E. Myelinated tracts: growth patterns. In: Gilles FH, Leviton A, Dooling E (eds). *The Developing Human Brain*. Bristol: John Wright, 1983: 117-183.
27. Chalouhi C, Faesch S, Anthoine-Milhomme MC, Fulla Y, Dulac O, Cheron G. Neurological consequences of vitamin B₁₂ deficiency and its treatment. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24: 538-541.
28. Arvanitakis C. Functional and morphological abnormalities of the small intestinal mucosa in pernicious anemia – a prospective study. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttgart)* 1978; 25: 313-318.
29. Sklar R. Nutritional vitamin B12 deficiency in a breast fed infant of vegan-diet mother. *Clin Pediatr* 1986; 25: 219-221.
30. Rachmel A, Steinberg T, Ashkenazi S, Sela BA. Cobalamin deficiency in a breast-fed infant of a vegetarian mother. *Isr Med Assoc J* 2003; 5: 534-536.
31. McPhee AJ, Davidson GP, Leahy M, Beare T. Vitamin B₁₂ deficiency in a breast fed infant. *Arch Dis Child* 1988; 63: 921-923.
32. Davis JR, Goldenring J, Lubin BH. Nutritional vitamin B₁₂ deficiency in infants. *Am J Dis Child* 1981; 135: 566.
33. Hay G, Clausen T, Whitelaw A, et al. Maternal folate and cobalamin status predicts vitamin status in newborns and 6-month-old infants. *J Nutr* 2010; 140: 557-564.
34. Jones KM, Ramirez-Zea M, Zuleta C, Allen LH. Prevalent vitamin B₁₂ deficiency in twelve-month-old Guatemalan infants is predicted by maternal B₁₂ deficiency and infant diet. *J Nutr* 2007; 137: 1307-1313.