

Çocuklarda B12 vitamin düzeyi ve periferik tam kan sayımı değerleri ile ilişkisi

B12 vitamin level in children and its relationship with complete blood count parameters

Ayfer AYDOĞDU ÇOLAK¹, Murat ANIL², Burak TOPRAK¹, Engin KÖSE², Füsün ÜSTÜNER¹

¹İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Biyokimya Bölümü, İzmir

²İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Çocuk Hastalıkları Kliniği, İzmir

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda polikliniğe başvuran 1-5 yaş arası çocuklarda B12 vitamini düzeyini ve tam kan sayımı parametreleri ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Yöntemler: İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesine 2008-2012 yılları arasında başvuran, bilinen bir kronik hastalığı olmayan 1-5 yaş arasındaki çocuklardan B12 eksikliği düşünülen olgular çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların serum B12 vitamini, folik asit düzeyleri ve tam kan sayımı ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 404 çocuk (ortalama yaş: 3,2±1,1 yıl; ortanca yaş: 4 yıl; yaş aralığı: 1-5; 183 kız/221 erkek) dahil edildi. Toplam 94 (%23,3) çocukta B12 vitamin eksikliği saptandı. B12 vitamin eksikliği saptanan ve saptanmayan olgular karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, folik asit eksikliği ve aneminin sıklığı ve tam kan sayımı parametreleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Olguların serum B12 vitamin düzeyleri ile tam kan sayımı parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p>0,05).

Sonuç: Vitamin B12 eksikliği çocuklarda sık görülen bir durumdur. Tam kan sayımı ölçümü, çocuklarda B12 vitamin eksikliği öngörmede yetersiz kalmaktadır.

Anahtar kelimeler: B12 vitamini, tam kan sayımı, anemi, çocuk

ABSTRACT

Objective: In our study, we aimed to determine the level of vitamin B12, and the relationship between complete blood count parameters and vitamin B12 level in children aged 1-5 years admitted to our outpatient clinic.

Methods: Children aged 1-5 years who were consulted to İzmir Tepecik Training and Research Hospital between 2008-2012 without chronic disease, but thought to have B12 vitamin deficiency were included in the study. Serum vitamin B12, folic acid levels and complete blood counts were measured in all cases.

Results: A total of 404 children (mean age: 3.2±1.1 years, median age: 4 years, age range: 1-5; 183 females/221 males) were included. Ninety-four (23.3%) children had vitamin B12 deficiency. Patient's age, gender, the frequency of folic acid deficiency, and anemia and the levels of complete blood count parameters were not significantly different in cases with and without B12 deficiency (p>0.05). Serum vitamin B12 levels were not significantly correlated with the complete blood count parameters (p>0.05).

Conclusion: Vitamin B12 deficiency is a common condition in children. Measurement of complete blood count is insufficient to predict vitamin B12 deficiency in children.

Key words: B12 vitamin, complete blood count, anemia, child

Alındığı tarih: 12.07.2012

Kabul tarihi: 17.07.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ayfer Aydoğdu Çolak, S.B. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Biyokimya Laboratuvarı, İzmir
e-mail: ayfercolak@gmail.com

GİRİŞ

Gelişmekte olan ülkelerde B12 vitamini ve folik asit eksikliği çocukluk çağı megaloblastik aneminin en sık nedenlerindendir. B12 vitamini korrinler sınıfından olup suda eriyen, yapısında kobalt iyonu bulunan ve insanlar tarafından sentezlenemeyen bir vita-

mindir ^(1,2). Kaynağı hayvansal gıdalardır. DNA sentezi üzerinden hücre bölünmesi ve S-adenozil metiyonin sentezi üzerinden sinir sistemi miyelizasyonu- nunda önemli rol oynamaktadır ^(3,4). Normalde bir çocuk birinci yaşının sonuna kadar yetecek miktarda B12 vitamini deposu ile doğmaktadır ⁽⁵⁾. Çocukluk çağı B12 vitamini eksikliği nedenleri genellikle

yetersiz alım, emilim bozukluğu ve vitaminin taşınma ve metabolizmasındaki doğuştan bozukluklardan kaynaklanmaktadır. B12 vitamin ve folik asit eksikliği insidansı toplumdan topluma, farklı yaş guruplarına, sosyoekonomik düzeye, beslenme alışkanlıklarına göre farklılıklar gösterir. Dünyada B12 vitamini ve folik asit prevelansı ile ilgili toplum tabanlı çalışmalar sınırlı sayıdadır. Literatürdeki kısıtlı verilere göre, bu iki vitaminin eksikliği dünyada bir halk sağlığı sorunu olabilecek kadar büyük olduğunu tahmin ettirmektedir. B12 ve folik asit vitamin eksikliği sıklığını belirlenmesinin önemi, erken tanı ve tedavi ile megaloblastik aneminin kalıcı etkileri ve nörolojik sistemlerde oluşabilecek olumsuz sonuçların önlenilebilir olmasıdır⁽⁶⁻⁸⁾. Çalışmamızda hastanemize başvuran bilinen kronik hastalığı olmayan 1-5 yaş arasındaki çocuklarda B12 vitamin düzeyleri ve tam kan sayımı sonuçları ile olan ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

2008-2012 tarihleri arasında S.B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine ilk defa başvuran, bilinen bir kronik hastalığı olmayan ve hastayı değerlendiren hekim tarafından serum B12 vitamini ve folik asit düzeyi ölçülmesine karar verilen olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta bilgileri hastane bilgi sistemi üzerinden geriye dönük olarak incelenmiştir. Tüm olgularda serum B12 vitamini ve folik asit düzeyleri kemilüminesan enzim immünoimetrik yöntemi ile Siemens Healthcare Diagnostics (Siemens Diagnostics Inc. Los Angeles, USA) kitleri kullanılarak Immulite 2000 cihazında ölçülmüştür (B12 vitamini ve folik asit için analitik duyarlılık sırasıyla 125 pg/mL ve 0,8 ng/mL'dir. Gün içi ve günler arası % CV değerleri sırasıyla 7,0 ve 6,0; 4,1 ve 5,7'dir). Çocuklarda, folik asit için 3 ng/dL'nin altı; B12 vitamini için 160-200 pg/mL arası eksiklik, 160 pg/mL'in altı ise ağır eksiklik olarak değerlendirilmiştir^(9,10). Yaş guruplarına göre periferik tam kan sayımı sonuçları kabul edilmiş gün-

cel standartlar kullanılarak değerlendirilmiştir⁽¹¹⁾. Hastane bilgi sisteminden elde edilen veriler standart bir forma aktarıldı. Verilerin analizinde SPSS 16.0 istatistik programı kullanıldı. Rakamsal veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca ve dağılım aralığı olarak ifade edilirken; kategorik veriler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Parametrik özellik gösteren veriler Student t test, kategorik veriler için ise ki-kare testi kullanıldı. Rakamsal veriler arasındaki bağlantı Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 1-5 arasında değişen (ortalama yaş: $3,2 \pm 1,1$ yıl; ortanca yaş: 4 yıl) 183'ü kız, 221'i erkek olmak üzere toplam 404 çocuk alınmıştır. Bu çocuklardan, 94'ünde (%23,3) B12 vitamini, altısında (%1,5) ise folik asit eksikliği saptanmıştır. Çocukların B12 vitamin eksikliği durumu ile yaş (istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmamasına rağmen, yaş guruplarına göre farklılık var), cinsiyet, serum folik asit düzeyi ve periferik tam kan sayımı sonuçları arasındaki ilişki Tablo 2'de gösterilmiştir. Yalnızca serum folik asit düzeyi açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,006$). Olguların yaşlarına göre B12 vitamin eksikliği durumu değerlendirildiğinde 1 yaşında 6/36 (%16,6), 2 yaşında 23/82 (%28), 3 yaşında 14/76 (%18,4), 4 yaşında 50/151 (%33,1) ve 5 yaşında 1/59 (%1,6) olarak saptanmıştır ($p<0,001$).

Yapılan pearson korelasyon analizinde serum B12 vitamini ile parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 2).

Olgular serum B12 vitamini düzeyine göre 3 gruba ayrıldı (normal, eksiklik, ağır eksiklik). Ardından bu guruplar yaş, cinsiyet, serum folik asit düzeyi ve periferik tam kan sayımı sonuçlarına göre yeniden değerlendirildi. Guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 1. Serum B12 vitamini eksikliği durumuna göre olguların yaş, cinsiyet, serum folik asit düzeyi ve periferik tam kan sayımı değerleri.

	B12 Vitamin Eksikliği (+) (<200 pg/mL) n=94	B12 Vitamin Düzeyi Normal (≥ 200 pg/mL) n=310	P
Cinsiyet kız/erkek	44/50	139/171	0,737
Yaş, yıl, (ort. $\pm$ SS)	3,1 $\pm$ 1,0	3,3 $\pm$ 1,2	0,339
Folik Asit (ng/ml)	16,3 $\pm$ 5,2	14,5 $\pm$ 5,8	0,006
Serum Folik Asit Düşüklüğü (+) n, (%) (<3 pg/ml)	1 (1,1)	5 (1,6)	0,700
BKS */(mm ³)	10763,8 $\pm$ 4437,8	10799,7 $\pm$ 4448,4	0,945
Normal BKS, n, (%)	79 (84,1)	258 (83,2)	0,303
Lökositöz	13 (13,8)	42 (13,5)	
Lökopeni	2 (2,1)	10 (3,2)	
KKS **/(mm ³)	4.099.040 $\pm$ 721	4.198.000 $\pm$ 584	0,177
Hgb (g/dl)	10,8 $\pm$ 1,7	11,0 $\pm$ 1,5	0,188
Anemi (+), n, (%)	51 (54,3)	143 (46,1)	0,167
OEH*** (fL)	79,2 $\pm$ 9,9	78,8 $\pm$ 9,0	0,668
Normal MCV, n, (%)	63 (63)	237 (76,5)	0,173
Yüksek MCV	19 (20,2)	42 (13,5)	
Düşük MCV	12 (12,8)	31 (10)	
Trombosit (/mm ³)	361414,9 $\pm$ 135	344774,2 $\pm$ 110,8	0,228
Normal Trombosit sayısı, n, (%)	64 (68,1)	241 (77,7)	0,092
Trombositopeni	4 (4,3)	15 (4,8)	
Trombositöz	26 (27,7)	54 (17,7)	

*BKS:Beyaz Küre Sayısı; **KKS:Kırmızı Küre Sayısı; ***OEH: ortalama eritrosit hacmi

Tablo 2. Serum Vitamin B12 düzeyi ile hasta yaşı, serum folik asit ve periferik tam kan sayımı parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları.

Parametre	p	r
Yaş	0,362	-0,046
Serum Folik Asit	0,135	-0,074
Beyaz Küre Sayısı	0,696	0,019
Hemoglobin	0,663	0,022
Kırmızı Küre Sayısı	0,432	0,039
OEH	0,684	-0,020
Trombosit	0,520	-0,032

Tablo 3. Serum B12 vitamini eksikliği durumuna göre 3 gruba ayrılmış olguların yaş, cinsiyet, serum folik asit düzeyi ve periferik tam kan sayımı değerleri açısından karşılaştırılması.

	Normal B12 vitamin düzeyi (≥ 200 pg/mL) n=310	B12 vitamin eksikliği (160-200 pg/ml) n=40	B12 vitamininin ağır eksikliği (<160 pg/ml) n=54	P
Cinsiyet (erkek/kadın)	171/139	20/20	30/24	0,819
Serum Folik Asit eksikliği (<3 ng/ml)	5	0	1 (1,9)	0,709
Normal BKS*, n, (%)	258	34 (85)	45 (83,3)	0,980
Lökopeni	10	1 (2,5)	1 (1,9)	
Lökositöz	42	5 (12,5)	8 (14,8)	
Anemi (+), n, (%)	143	19 (47,5)	32 (59,3)	0,204
Normal OEH**, n, (%)	237	25 (62,5)	38 (70,4)	0,114
Yüksek OEH	42	7 (17,5)	12 (22,2)	
Düşük OEH	31	8 (20)	4 (7,4)	
Normal Trombosit, n, (%)	241	29 (72,5)	35 (64,8)	0,202
Trombositopeni	15	2 (5)	2 (3,7)	
Trombositöz	54	9 (22,5)	17 (31,5)	

* BKS:Beyaz Küre Sayısı; **OEH: ortalama eritrosit hacmi

TARTIŞMA

Dünya üzerinde B12 vitamin ve folik asit eksikliğinin bir halk sağlığı sorunu boyutunda olduğu tahmin edilmektedir. Bu konuda yapılan geniş ölçekli yayınların sayısı son derece sınırlıdır. Meksika'da 1-6 yaş arasındaki 11685 çocukta yapılan taramada, B12 vitamin ve folik asit eksikliği sırasıyla %3,2 ve %7,7 oranında rapor edilmiştir ⁽¹²⁾. Ülkemizde Diyarbakır'da 12-22 yaş arasında toplam 889 olguda yapılan taramada ise B12 vitamin ve folik asit eksikliği sırasıyla %2,2 ve %21,8 oranında bildirilmiştir ⁽¹³⁾. Şanlıurfa'da B12 vitamin eksikliği hamile annelerde %72 ve bebeklerin kord kanında %41 gibi çok yüksek oranlarda saptanmıştır ⁽¹⁴⁾. Çalışmamız bu anlamda bir tarama çalışması özelliğini göstermektedir. Yalnızca B12 vitamin ve folik asit eksikliği düşünülen hastalarda serum örneği alınmıştır. Bu durumda 1-5 yaş arasındaki her 4 çocuktan birinde B12 vitamin eksikliği saptanmıştır. Yaklaşık her 8 çocuktan birinde ağır eksiklik olduğu görülmüştür. Folik asit eksikliği ise çok daha az bulunmuştur. Tüm bu veriler B12 vitamin eksikliğinin boyutunu göstermektedir. Kimi yazarlar serum B12 vitamin düzeyi için eşik değer kabul edilen 200 pg/mL değerinin duyarlılığının düşük olduğunu, serum konsantrasyonunun 350 pg/mL'a kadar çıkan bireylerde dahi semptomların olduğunu bildirmiştir ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Eğer 350 pg/mL değeri referans olarak kabul edilirse B12 vitamin eksikliği olan hasta sayısı çok daha fazla olacaktır. B12 vitamininin metabolik düzeydedeki eksikliğinin gösterilmesi homosistein ve metil malonil asit ölçümü ile mümkün olmaktadır ⁽¹⁸⁾.

Literatürde yapılan çalışmalarda B12 vitamin eksikliği ile cinsiyet arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır ^(12,13). Çalışmamızda da kız ve erkek cinsiyetlerinde B12 vitamin eksikliği açısından bir fark saptanmamıştır. Meksika'da yapılan çalışmada 1-5 yaş arası değerlendirildiğinde vitamin B12 eksikliğinin en çok 4 yaşında olduğu rapor edilmiştir ⁽¹²⁾. Bizim çalışmamızda da benzer sonuca ulaşılmıştır.

B12 vitamin eksikliğine bağlı ortaya çıkan mega-

loblastik anemide trombositopeni, lökopeni yanı sıra MCV değerinin normalden yüksek saptanmaktadır. Yalnızca MCV değeri, megaloblastik anemi tanısında her zaman yol gösterici olmayabilir ve megaloblastik anemi tanısında yalnız başına kullanılmamalıdır ⁽¹⁹⁾. Demir eksikliği makrositozisi maskeleyebilir, ayrıca demir eksikliği ile birlikte B12 vitamin eksikliği olması sonucunda MCV'nin normal ya da düşük olması tanıda yanılgıya neden olabilmektedir ^(20,21). B12 vitamini eksikliği ile ilgili yapılan çalışmalarda B12 eksikliğinin hemogram parametrelerine her zaman yansımayaacağı rapor edilmektedir ^(13,22). Çalışmamızda benzer şekilde B12 vitamin eksikliği olan çocuklarla B12 düzeyi normal olanlar karşılaştırıldığında hemogram parametrelerinin, hatta anemi sıklığının belirleyici olmadığı görülmüştür. Olguların demir parametrelerinin çalışılmamış olması kısıtlayıcı bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak, ülkemizde demir eksikliğinin sık görüldüğü bilinen bir gerçektir. Düşük serum demir düzeyi olgularda makrositoz görülme sıklığını azaltmaktadır. Bu durumda B12 vitamin eksikliği klinisyen için daha da önem kazanmakta ve bu önemli eksiklik daha sinsi bir hale gelmektedir. Periferik kan yayması bulguları (makroovalositoz ve hipersegmentasyon) da önemlidir ⁽¹⁸⁾.

Dünya üzerinde B12 vitamin eksikliği oldukça sık görülmektedir. B12 eksikliğini öngörmede tam kan sayımı parametreleri son derece yetersizdir. B12 vitamin ölçümü kolaylıkla her standart biyokimya laboratuvarında yapılabilmektedir. Bu nispeten basit laboratuvar tetkiki ile hematolojik ve nörolojik kalıcı sekeller önlenabilir.

KAYNAKLAR

1. Coşkun T. B12 vitamini. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003;25:419-33.
2. Rosenblatt DS, Whitehead VM. Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorder in children. *Semin Hematol* 1999;36:19-34.
3. Hall CA. Function of vitamin B12 in the central nervous system as revealed by congenital defects. *Am J Hematol* 1990;34:121-7.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.2830340208>
PMid:1692663
4. Black MM. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on

- brain development in children. *Food Nutr Bull* 2008;29(Suppl):S126-31.
PMid:18709887 PMCID:3137939
5. Allen LH. Vitamin B12 metabolism and status during pregnancy, lactation and infancy. *Adv Exp Med Biol* 1994;352:173-86.
PMid:7832046
 6. Cooper BA, Fehedy V, Blanshoy P. Recognition of deficiency of vitamin B-12 using measurement of serum concentration. *J Lab Clin Med* 1986;107:447-52.
PMid:3701192
 7. Hall CA. Vitamin B-12 deficiency an early rise in mean corpuscular volume. *JAMA* 1981;245:1144-6.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.1981.03310360036019>
 8. Hanger HC, Sainsburg R, Gilchrist NL, Beard MEJ, Duncan JM. A community study of vitamin B-12 and folate levels in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:1155-9.
 9. Ko A, Koyigit A, Ulukanligil M, Demir N. şanlıurfa yresinde 9-12 yaş grubu ocuklarda B12 vitamini ve folik asit eksikligi sıkligi ile bağrsak solucanlarıyla ilişkisi, *ocuk Saęligi ve Hastaliklari Dergisi* 2005;48:308-15.
 10. Garcı’a-Casal MN, Osorio C, Landaeta M, Leets I, Matus P, Fazzino F and Marcos E. High prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in infants, children, adolescents and pregnant women in Venezuela. *European Journal of Clinical Nutrition* 2005;59:1064-70.
PMid:16015269
 11. Lerner NB. The Anemias. In Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson textbook of Pediatrics. 19th edition. Philadelphia, Saunders Company: p.1648-50.
 12. Cuevas-Nasu L, Mundo-Rosas V, Shamah-Levy T, Méndez-Gmez Humaran I, Antonio vila-Arcos M, Rebollar-Campos MdL, Prevalence of folate and vitamin B12 deficiency in Mexican children aged 1 to 6 years in a population-based survey. *Salud pblica de México* 2012;54:116-24.
PMid:22535170
 13. ncel K, zbek MN, Onur H, Sker M, Ceylan M. Diyarbakır ilindeki çocuklarda ve Adlesanlarda B12 Vitamin ve Folik Asit Dzeyleri. *Dicle Tıp Dergisi* 2006;33:163-9.
 14. Koc A, Kocyigit A, Soran M, Demir N, Sevinc E, Erel O. 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.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00394-006-0598-7>
PMid:16601915
 15. World Health Organization. Nutritional anemias. Report of a Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1968: s.405.
 16. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000;51:357-75.
<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.med.51.1.357>
PMid:10774470
 17. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1998;338:1720-8.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198806303182604>
PMid:3374544
 18. Ko A. ocukluk aęında B12 vitamini eksikligi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:16-27.
 19. Oosterhuis WP, Niessen RWLM, Bossuyt PMM, Sanders GTB, Sturk A. Diagnostic value of the mean corpuscular volume in the detection of vitamin B12 deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:9-18.
<http://dx.doi.org/10.1080/00365510050184994>
PMid:204431
 20. Von Schenck U, Gotze CB, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B12 deficiency in infancy. *Arch Dis Child* 1997;77:137-9.
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.77.2.137>
PMid:9301352 PMCID:1717263
 21. Oakly GP. Let’s increase folic acid fortification and include vitamin B12. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1889-990.
PMid:9174489
 22. Kara İH, Kandiř H, Baęcebař T, Köylü OK, Sayın S, Demirin H, Memişoğulları R. Check-up polikliniğine başvuran 50 yaş üzeri bireylerin folat, B12 vitamini düzeyleri ve anemi yönünden değerlendirilmesi. *Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry-Turk J Biochem]* 2010;35(4):350-5.