

KLİNİK ARAŞTIRMA**B₁₂ VİTAMİN EKSİKLİĞİ BULUNAN
HASTALARDA ETİYOLOJİK FAKTÖRLER İLE
LABORATUVAR VERİLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN GERİYE DÖNÜK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE CORRELATION OF ETIOLOGICAL
FACTORS WITH LABORATORY FEATURES IN VITAMIN B₁₂
DEFFICIENT PATIENTS

Bahar EMEN
Yasemin KILIÇ ÖZTÜRK
Mehmet Ali EREN
Emrah ÖZDEMİR
Faruk ÖZTÜRK
Erhan DÜZENLİ
Deniz SARIASLAN

ÖZET

Amaç: Vitamin B₁₂ eksikliği tanısı almış bireylerde eksikliğin şiddeti ile etiyolojik faktörler ve laboratuvar özellikleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: 2012 yılında Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Birinci Dahiliye Polikliniğinde B₁₂ vitamin eksikliği tanısı almış hastalar geriye dönük incelendi. Bu hastaların klinik ve laboratuvar bulguları geriye dönük değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 367 olgunun yaş ortalaması 38,71±17,682/yıl (14-90) olup 265'i kadın (%72); 112'si (%28) erkekti. Ortalama B₁₂ vitamin düzeyleri 146,99±32,642 (44,75-196,80) olarak saptandı. Olguların yarısında (s=182) ağır B₁₂ eksikliği vardı (≤150pg/dl). Olguların vitamin B₁₂ eksikliği seviyeleri ile yaş, cinsiyet, ilaç kullanımı (proton pompa inhibitörleri, metformin) ve tam kan sayımı ölçütleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı.

Sonuç: Vitamin B₁₂ eksikliği Şanlıurfa bölgesinde önemli bir sağlık sorunudur. Semptomatik hastalarda periferik kan sayımı incelemesi B₁₂ eksikliği tanısını dışlamada yetersizdir.

Anahtar Sözcükler: Anemi, Makrositoz, Metformin, Proton Pompa İnhibitörü, Tam Kan Sayımı

İç Hastalıkları Kliniği,(Uz. Dr. B. Emen) **Endokrinoloji Servisi,** (Uz. Dr. MA. Eren)**Kardiyoloji Servisi,** (Uz. Dr. E. Özdemir)
Acil Servis, (Uz. Dr. F. Öztürk, Uz. Dr. E. Düzenli)**Anestezi Servisi,** (Uz. Dr. D. Sariaslan)
Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa (Uz. Dr. Y. Kılıç Öztürk)
Aile Hekimliği Kliniği, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
Yazışma: Yasemin Kılıç Öztürk

SUMMARY

Aim: To investigate the correlation of etiological factors with laboratory parameters in vitamin B12 deficient patients.

Material and Method: Patients who were recorded as B12 deficiency at the first Internal Medicine outpatient clinic in Sanlıurfa Training and Research Hospital during 2012 were included. Their clinical findings and laboratory findings were assessed, retrospectively.

Findings: The mean age of 367 patients were 38,71±17,682/years and %72 (n=265) of them were female. Mean vitamin B12 levels were 146,99±32,642pg/ml. Half of the patients had a severe B12 deficiency (≤ 150 pg/ml). No statistical significance was found between the B12 levels; age, gender, drugs (proton pump inhibitors, metphormin) and peripheral blood parameters.

Conclusions: Vitamin B deficiency is a serious health problem at Sanlıurfa region. The examination of peripheral blood parameters of symptomatic patients is not enough to exclude vitamin B12 deficiency.

Key words: Anemia, Complete Blood Count, Macrocytosis, Metphormine, Proton Pump Inhibitor,

GİRİŞ

Kobalamin olarak da bilinen vitamin B₁₂ ilk kez 1940'lı yılların sonlarında tanımlanarak pernisiyöz anemi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Vitamin B₁₂ insan vücudunda yapılamadığından diyetle dışarıdan alınmalıdır. Vücudun günlük en az vitamin B₁₂ gereksinimi 2,5 µg'dır. Bu ihtiyaç özellikle hayvansal kaynaklı gıdalarla sağlanabilir (1). Sağlıklı beslenen bir insan vücudunda 2 mg karaciğerde, ve 2 mg da vücudun diğer bölgelerinde olmak üzere toplamda 4 mg vitamin B12 depolanır. Kobalamin eksikliği geliştiğinde ise gereken vitamin B₁₂ 3-6 yıl süreyle bu depolardan karşılanabilir. Böbrek, karaciğer ve kalp vitamin B₁₂ yönünden çok zengin olup diğer kaslar, deniz ürünleri, yumurta, peynir ve süt ise daha az olmakla birlikte vitamin B₁₂ içerir (2). Sebzelere ise çok az bulunduğu için özellikle vejetaryen diyetle beslenenlerde yetersiz alıma bağlı B₁₂ eksikliğine sıkça rastlanır. Ayrıca gastrik disfonksiyon varlığı, intrinsek faktör eksikliği, mide asidini azaltan ajanların kullanımı (proton pompa inhibitörleri-PPI, H₂ reseptör antagonistleri) ve ileal absorpsiyonu etkileyen durumlar (metformin, kolestiramin, kolşisin gibi ilaçların kullanımı; paraziter hastalıklar) emilim bozukluğuna yol açarak vitamin B₁₂ eksikliğine neden olabilir (3,4). Diyet ve sosyoekonomik nedenlerden büyük oranda etkilenen vitamin B₁₂ eksikliği farklı toplumlarda %3 ila %40 arasında görülür (5,6).

Vitamin B₁₂ eksikliği makrositer anemi ve bazı nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkilidir. Ayrıca son yıllarda hiperhomosisteinemi ve aterosklerozun başlangıcında rol aldığı da tanımlanmıştır. Birçok organ sistemini etkileyebilen bu durumun tanısı serum vitamin B₁₂ seviyelerinin ölçümüne dayanır (7). Ancak B₁₂ ek-

sikliğine eşlik eden pek çok hematolojik değişiklikler de söz konusu olabilir. Bunlardan bazıları megaloblastik anemi, makrositoz (OEH>100), artmış bilirubin ve LDH seviyeleri, düşük ya da normal retikülosit sayısı, düşük beyaz küre ve trombosit sayıları, makroovalositler ve hipersegmente nötrofillerdir. Ancak bu değişikliklerin şiddeti ile eksikliğin ciddiyeti arasında kesin bir ilişki tanımlanmamıştır (2,7).

Bu çalışmada vitamin B₁₂ eksikliği saptanan bireylerin serum B₁₂ düzeyleri ile eksikliğe yol açabilecek durumlar ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya 01 Ocak 2012 ile 01 Ocak 2013 tarihleri arasında Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki birinci Dahiliye Polikliniği'ne başvuran ve B₁₂ vitamin eksikliği tanısı alan hastalar alındı. Laboratuvar bulguları ve hasta bilgileri hastane bilgi sistemi üzerinden geriye dönük olarak incelendi. Elde edilen veriler araştırmacılar tarafından düzenlenen standart forma kaydedildi. B₁₂ vitamini için 150-200 pg/mL arası hafif eksiklik, 100-150 pg/mL arası ağır eksiklik 100 pg/mL'nin altı ise çok ağır eksiklik olarak değerlendirildi.

Verilerin analizinde SPSS 17.0 istatistik programı kullanıldı. Rakamsal veriler aritmetik ortalama ± standart sapma ve dağılım aralığı olarak; kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Parametrik özellik gösteren veriler Student t test, kategorik veriler için ki-kare ve sayısal değerlerin analizinde ise tekyönlü ANOVA testi kullanıldı. Rakamsal veriler arasındaki bağlantı Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 367 olgunun yaş ortalaması 38,71±17, 682/yıl olup 265'i kadın(%72); 112'si (%28) erkekti. Ortalama B₁₂ vitamin düzeyleri 146,99±32,642 olarak saptandı. Olguların 34'ünde çok ağır (B₁₂ seviyesi 100 pg/mL ve altında);151'inde ağır (101-150 pg/mL) 182'sinde hafif (151-200 pg/mL) düzeyde B₁₂ eksikliği vardı. Tam kan sayımı incelemelerinde ortalama eritrosit sayısı 4,83±0,571; hematokrit düzeyi 41,42±5,268; ortalama eritrosit hacmi(OEH) 85,67±10,116; ortalama trombosit hacmi (OTH) 8,10±1,698 idi.

Olguların 162'si (%44,2) proton pompa inhibitörü, 52'si (%14) metformin kullanıyordu. Gaitada parazit

görülme sıklığı ise %5,1 (s=19) düzeyinde idi (Tablo 1).

B₁₂ düzeyi çok düşük olan hasta grubunun yaş ortalaması diğer gruplardan düşük olmakla birlikte grupların yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.178). Tüm gruplarda ortalama hemoglobin değerleri ve eritrosit sayıları sağlıklı erişkinler için anemi sınırında seyrederken gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,432; 0,183). Çok ağır B₁₂ eksikliği olan grubun TSH düzeyi ortalamaları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,103). Ortalama eritrosit ve trombosit hacimleri ile B₁₂ eksikliğinin şiddeti arasındaki ilişki anlamsızdı (p=0.052;0248) (Tablo 2).

Tablo 1. B₁₂ eksikliği düzeyine göre B₁₂ eksikliğine yol açabilecek faktörlerin analizi

		100≤B ₁₂		101≤B ₁₂ ≤150		151≤B ₁₂ ≤200		p
		s	%	s	%	s	%	
Cinsiyet	Kadın	21	62	98	65	136	75	0.09
	Erkek	13	38	53	35	46	25	
PPI kullanımı	Yok	18	53	86	57	101	55	0.91
	Var	16	47	65	43	81	45	
Metformin	kullanmıyor	26	76	135	89	154	85	0.12
	kullanıyor	8	24	16	11	28	15	
Gaitada parazit	Yok	30	88	145	96	173	95	0.18
	Var	4	12	6	4	9	5	
Toplam		34		151		182		367

S: sayı PPI:Proton pompa inhibitörü

Tablo 2. B₁₂ eksikliği düzeyine göre demografik özellikler ve laboratuvar değerlerinin analizi

	Çok ağır B ₁₂ eksikliği	Ağır B ₁₂ eksikliği	B ₁₂ eksikliği	P
	Ortalama	ortalama	ortalama	
kadın/erkek	21/13	98/53	136/46	
yaş(yıl)	43±2.87	39±1.45	37.6±1.30	0.178
B12	86.1±2.24	127.7±1.21	174.3±1.0	0.00
KKH	4752100±108000	4808400±49070	4869000±39420	0.432
Hb	12.8±0,37	13.3±0.16	12.9±0.14	0.183
Htc	40.4±1.01	41.9±0.45	41.2±0.36	0.215
OEH	85.27±1.83	87.03±0.80	84.61±0.75	0.052
OTH	8.30±0.30	7.93±0.13	8.21±0.13	0.248
TSH	2.13±0.22	1.91±0.13	2.07±0.08	0.103

KKH:Kırmızı kan hücresi;; OEH: Ortalama eritrosit hacmi; OTH:Ortalama trombosit hacmi;

Yapılan Pearson Korelasyon analizinde serum B₁₂ vitamini düzeyleri ile tam kan sayımı ölçütleri arasında ilişki saptanmadı (p>0,05).

TARTIşMA

Vitamin B₁₂ eksikliği farklı ülkelerde %3'ten %40'a kadar değişen sıklıklarda görülmekle birlikte dünya

genelinde bir toplum sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (5,6). Sorunun ciddiyetini netleştirmeye yönelik geniş ölçekli epidemiyolojik araştırma sayısı ise oldukça azdır. Bölgede daha önce anne ve bebekler üzerinde yapılan bir araştırmada gebelerde %72, bebek kordon kanında ise %41 gibi yüksek oranlarda B₁₂ eksikliği tanımlanmıştır (8). Çalışma Dahiliye Polikliniğine başvuran ve tetkiklerinde B₁₂ eksikliği belirlenen hastalar üzerinde yapıldığından tarama niteliği taşımamaktadır. Ancak B₁₂ düşüklüğü saptanan olguların yaklaşık %9'unun (s=34) çok ağır eksiklik; %41'inin (s=151); yarısının ise hafif eksiklik ile karşı karşıya olduğu görülmektedir. Bazı araştırmalarda 350 pg/ml seviyesindeki B₁₂ düzeylerinde bile eksiklik bulgularının saptanabileceği belirtilmektedir(9,10). Bu değerin sınır alınması durumunda çalışmada değerlendirilen tüm hastalar çok ağır B₁₂ eksikliği olarak kabul edilebilir (9,10). İzmir'de B₁₂ eksikliği düşünölen çocukların incelendiği ve 160 pg/ml'nin altındaki değerlerin ağır eksiklik olarak kabul edildiği bir araştırmada 8 çocuktan birinde ağır eksiklik tanımlanmıştır (11). Bu çalışmada ise 150 pg/ml sınırına rağmen oranın %50 seviyesinde olması hem Dahiliye Polikliniğine başvuran hastalarda kronik hastalık sıklığı; hem de bölgenin sosyoekonomik düzeyi ile ilişkilili olabilir. Ancak yine de bölgede B₁₂ eksikliğinin ciddi bir sağlık sorunu boyutunda olabileceğini de düşünölmektedir.

50 yaş üzeri bireylerde yapılan bir araştırmada daha önceki bazı çalışmalara benzer şekilde erkeklerde B₁₂ eksikliğinin daha sık göröldüğu bildirilmiştir (13,14). Ancak literatürde birçok araştırmada ise vitamin eksikliği ile cinsiyet arasında ilişkiye rastlanmamıştır (11,12)..Bu çalışmada B₁₂ görölme sıklığı incelenmekle birlikte cinsiyet ile B₁₂ düzeyleri arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur. Çalışmada kadın hasta sayısının fazla olması bölgede çalışan kadın nüfusun azlığı ve mesai saatlerinde hastanelere erkeklerden daha sık başvurabilmeleri ile ilişkilendirilmiştir. B₁₂ eksikliği olan tüm olgularda proton pompa inhibitörü kullanım oranı %44,2 bulunmuştur. Bu kullanım sıklığı literatürde tanımlanan peptik ülser ve helicobakter pylori eradikasyonu tedavisi alma sıklığından yüksek oranda olup PPI kullanımının ile B₁₂ eksikliği arasındaki ilişki ile uyumludur (3). Metformin kullanımı ile B₁₂ eksikliği görölme sıklığındaki artış birçok araştırmada belirtilmekle birlikte literatürde B₁₂ düzeyine etkisi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada ise B₁₂ eksikliğinin şiddeti ile metformin kullanımı arasında ilişki bulunmadı.

Yapılan çalışmalarda diabetes mellitus, akut koroner sendrom, inme, preeklampsi, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda Ortalama trombosit hacmi(OTH) artışı olduğu gösterilmiştir (15). B₁₂ eksikliği de nöropsikiyatrik belirtiler ve ateroskleroza yol açmaktadır Bu açıdan OTH ile B₁₂ seviyeleri arasındaki ilişki araştırılmış, anlamlı ilişki bulunmamıştır.

B₁₂ eksikliğine bağlı anemide genellikle trombositopeni, lökopeni ve Ortalama eritrosit hacmi(OEH) değerinin normalden yüksek olduğu bilinmektedir. Ancak sadece hemoglobin ve OEH değerinin incelenmesi, megaloblastik anemi tanısında her zaman yol gösterici olmayabilir ve tanı için yalnız başına kullanılması önerilmektedir (2,7,14). Çünkü Türkiye'de demir eksikliği de oldukça sık görölmektedir. Demir eksikliği makrosituzu maskeleyebileceği gibi demir eksikliği ile birlikte B₁₂ vitamin eksikliği varlığı da OEH'nin normal ya da düşük saptanmasına ve yanılığıya yol açabilmektedir.B₁₂ vitamini eksikliği ile ilgili yapılan çalışmalarda B₁₂ eksikliğinin hemogram değerlerine yansımayaabileceği bildirilmektedir (11,16,17). Çalışmamızda benzer şekilde vitamin B₁₂ eksikliğinin şiddeti ile laboratuvar verilerinin belirleyici olmadığı görölmüştür. B₁₂ eksikliğinin şiddeti açısından fikir vermede tam kan sayımı yetersiz kalmaktadır. Olgularda demir eksikliği ile ilgili kayıtların değerlendirilmemiş olması ise araştırmanın kısıtlılıklarındandır.

SONUÇ

şanlıurfa bölgesinde vitamin B₁₂ eksikliği önemli bir sağlık sorunudur. Periferik tam kan sayımı bulgularının her zaman B₁₂ eksikliği için güvenilir olmayabileceği akılda tutulmalıdır. Bu açıdan eksiklik belirti ve bulguları olan bireylerde tam kan sayımı tabloyu desteklemese de serum vitamin B₁₂ ölçümü önerilmelidir.

KAYNAKLAR

1. O'Leary F, Samman S. Vitamin B₁₂ in Health and Disease. *Nutrients* 2010; 2(3): 299–316.
2. Maralcan M, Ellidokuz E. Vitamin B₁₂ Eksikliği. *Güncel Gastroenteroloji* 2004;8(3):199-204.
3. Thomson ABR, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol.* 2010 May 21; 16(19): 2323–30.
4. Pierce SA, Chung AH, Black KK. Evaluation of vitamin B₁₂ monitoring in a veteran population on long-term, high-dose metformin therapy. *Ann Pharmacother.* 2012;46(11):1470-6.

5. Garcı'a-Casal MN, Osorio C, Landaeta M, Leets I, Matus P, Fazzino F, 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.
6. Koç A, Koçyigit A, Ulukanlıgil M, Demir N. Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş grubu çocuklarda B₁₂ vitamini ve folik asit eksikliği sıklığı ilebağırsak solucanlarıyla ilişkisi, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:308-15.
7. Ocakçı S. Birinci basamakta demir ve B₁₂ eksikliği anemilerine yaklaşım. *Smyrna Tıp Derg* 2012;eksayı1:51-3.
8. 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.
9. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JCM, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1998;318:1720-8.
10. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000;51:357-75.
11. Çolak AA, Anıl M, Toprak B, Köse E,Üstüner F. Çocuklarda B₁₂ vitamin düzeyi ve periferik tam kan sayımı değerleri ile ilişkisi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2012; 2(2):75-9.
12. Öncel K, Özbek MN, Onur H,Söker M, Ceylan M. Diyarbakır İlindeki Çocuklarda ve Adölesanlarda B₁₂ Vitamin ve Folik Asit Düzeyleri. *Dicle Tıp Dergisi* 2006;33:163-9.
13. Özdem S, Gültekin M. Yaşlılarda serum B₁₂ vitamini, folik asit ve plazma homosistein düzeyleri. *Turk J Geriatr.* 2006;9(2):59-64.
14. Hamdi Kara İH, Kandış H, Bahçebaşı T, Köylü OK, Sayın S, ve ark.. Check-up polikliniğine Başvuran 50 yaş üzeri bireylerin Folat, B₁₂ Vitamini Düzeyleri ve Anemi Yönünden Değerlendirilmesi. *Turk J Biochem* 2010;35(4):350-5.
15. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B;for the PROGRESS Collaborative Group. Association of Mean Platelet Volume With Risk of Stroke Among 3134 Individuals With History of Cerebrovascular Disease. *Stroke* 2004;35:622-6.
16. Erden S,Şakar Ş,Koç Z, Şen F, Çakır H,Gelincik A,et al. The Properties of Vitamin B12 Deficiency in the Patients of an Outpatient Clinic. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(6):1845-51.
17. 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.

İLETİŞİM

Yasemin KILIÇ ÖZTÜRK
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Aile Hekimliği Kliniği- Yenişehir/İZMİR
Tel:232-4696969
e-posta:dryko38@gmail.com