

## Hematolojik Bulgular Olmadan Vitamin B12 Eksikliği

### Vitamin B12 Deficiency Without Hematological Findings

Uzm. Dr Sema ATEŞ<sup>1</sup>, Uzm. Dr Feyza Mediha YILDIZ<sup>2</sup>, Uzm. Dr Erdal SARI<sup>2</sup>  
Uzm. Dr Sevcan KAYAŞ<sup>3</sup>

1. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onk. Eğt. ve Arş. Hastanesi, Çoc. Sağ. Hast. ABD. Ankara, Türkiye  
2. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye  
3. Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Van, Türkiye

#### ÖZET

**Amaç:** Vitamin B12 eksikliği çocuklarda sık görülen ve çok çeşitli bulgularla karşımıza çıkabilen klinik bir tablodur. Bu çalışma, Vitamin B12 eksikliğinin anemi yapmadan da pek çok semptom ve bulgularla karşımıza çıkabileceğine dikkat çekmek amacıyla yapılmıştır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmamız, Ocak 2015-Temmuz 2015 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi genel pediatri polikliniklerine başvuran ve kanda Vitamin B12 düzeyi bakılmış olan toplam 309 olgu ile retrospektif olarak yapıldı. Olguların kan Vitamin B12 seviyesi, folat, hemogram parametreleri, ferritin, demir, demir bağlama düzeyi sonuçları ve polikliniğimize başvuru nedenleri istatistiksel olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Toplam 309 olgunun %43.7 (135)'sinde Vitamin B12 eksikliği saptanırken, %56.3 (174)'ünde kan Vitamin B12 seviyesi normaldi. Vitamin B12 eksikliği olan olgularda; halsizlik %20.5 (26), iştahsızlık %17.3 (22), solukluk %15 (19), büyüme ve gelişme geriliği %8,1 (11), fazla kilo alma % 10.2 (13) ve diğer şikayetlerin (yürüme bozukluğu, unutkanlık, saç dökülmesi, nöbet geçirme, ishal, yüzde şişme, erken ergenlik, adet düzensizliği) ise %35.4 (45) oranında saptandığı görülmektedir. Vitamin B12 eksikliği görülen olgularda hemogloblin değerinin sadece %35,1 (47) vakada düşük, %61,9(83)'unda normal olduğu ve hematokrit değerinin %38,8 (52) vakada düşük, %56 (75) vakada normal ve ortalama eritrosit hacmi (OEH) değerinin sadece %4,8 (4) vakada yüksek düzeyde olduğu görüldü.

**Sonuç:** Vitamin B12 eksikliğinin anemi yapmadan da pek çok semptom ve bulguyla karşımıza çıkabilir. Bu sonucun hasta yaklaşımlarımızda göz önünde bulundurulması Vitamin B12 eksikliğinin erken tanınması ve oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından faydalı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** vitamin B12 eksikliği, gelişme geriliği, halsizlik, anemi

#### ABSTRACT

**Objective:** Vitamin B12 deficiency is a clinical entity that is common in children and can confront with a wide variety of finding. This study was conducted to draw attention to the fact that Vitamin B12 deficiency may confront many symptoms and findings without anemia.

**Material and Methods:** Our study was retrospective and performed by 309 patients who applied policlinics for various reasons of Zeynep Kamil Women And Children Diseases Hospital between the dates of January 2015 and July 2015. At the study children whose Vitamin B12 levels measured for any reason were inspected. Besides Vitamin B12 levels, levels of folate, iron, iron binding capacity, ferritin, parameters of hemogram and reasons of application to policlinic were evaluated statistically.

**Results:** Vitamin B12 deficiency was detected in %43.7 (135) of 309 cases whereas Vitamin B12 level %56,3 (174). In cases with B12 deficiency, fatigue %20,5 (26), loss of appetite %17,3 (22), paleness %15 (19), growth retardation %8,7 (11) and other complaints (impaired walking, convulsions, diarrhea, percent swelling, early puberty, menstrual irregularity etc ) were found to be %35,4 (45). In case with Vitamin B12 deficiency, hemoglobin value was low in only %35,1 (47), normal in %61,9 (83) and hematocrit was low in %38,8 (52), normal in %56 (75) and only %4,8 (4) of cases of high level mean corpuscular volume (MCV).

**Conclusion:** Vitamin B12 deficiency can show itself with many symptoms and findings without causing macrocytic anemia. This conclusion will be useful in the early recognition of Vitamin B12 deficiency and prevention of complications that may arise considering the patient approaches.

**Keywords:** vitamin B12 deficiency, exhaustion, growth retardation, anemia

#### İletişim Bilgileri

**Sorumlu Yazar:** Uzm. Dr. Sema ATEŞ

**Yazışma Adresi:** Şehit Ömer Halis Demir Cad. Kurtdereli Sok Altındağ, 06130 Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Süt Çocuğu-2 Servisi, Ankara, Türkiye

**E-posta:** drcici86@hotmail.com

**Tel:** +90 (507) 613 41 88

**Makale Geliş Tarihi:** 03.05.2017

**Makale Kabul Tarihi:** 28.08.2017

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.310278>

## GİRİŞ

Ülkemiz gibi gelişmekte olan toplumlarda beslenme yetersizliklerine bağlı vitamin eksiklikleri bilinenden çok daha fazladır. Eksikliği ilk kez 1962 yılında Jadhav ve arkadaşları tarafından tanımlanan Vitamin B12, suda eriyen, başlıca mikroorganizmalar tarafından sentezlenen ve çeşitli türevleri bulunan kırmızı renkli bir vitamindir. Vitamin B12 insan vücudunda sentez edilemez. Besinlerdeki, özellikle hayvansal gıdalardaki (et, süt, balık, yumurta gibi) kobalaminden elde edilir (1, 2).

Vitamin B12 çok hızlı bölünen bütün hücreleri etkiler. En önemli fonksiyonu deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini sağlamaktır. Eksikliğinde özellikle hızlı büyüyen ve hücre yenilenmesi hızlı olan dokular etkilenir (1-3). DNA sentezine yönelik reaksiyonlar yavaşlar, kemikiliğindeki megaloblastik değişikliğin temelini oluşturur (2). DNA sentezinin bozulmasının sonucu olarak glossit, villöz atrofi, ince barsak villüslerinde kısalma, kriptalardaki mitoz sayısında azalma ve lamina propriada hücre infiltrasyonunun artmasından dolayı emilim bozulur. Sonuçta çocuğun genel gelişimi etkilenir, büyüme ve gelişme geriliği oluşur (2, 4, 5). Vitamin B12 eksikliğinin nörolojik bulguları, makrositik eritrositler veya megaloblastik anemi gelişmesinden önce ortaya çıkabilir. Düşük Vitamin B12 düzeyi nedeni ile azalmış metiyonin sentaz aktivitesine bağlı olarak nöropatinin geliştiği, mental ve psikomotor gelişme geriliğine yol açtığı bilinmektedir. Bu yüzden çocuklarda erken tanı ve tedavinin nörolojik bulguların düzelmesinde çok önemli olduğu bildirilmektedir (1, 2, 6, 7). Bu çalışmada Vitamin B12 eksikliğinin oluşturduğu semptom ve klinik bulgular incelenmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Ocak 2015-Temmuz 2015 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel pediatri polikliniklerine başvuran toplam 309 olgu ile retrospektif olarak yapılmıştır. Bu çalışmada genel pediatri polikliniğine başvuran ve kan Vitamin B12 seviyesi bakılan olgular incelenmiştir. Kanda Vitamin B12 seviyesi normallik değeri >200pg/ml olarak alınmış, Vitamin B12 düzeyi ile folat, hemogram parametreleri, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi düzeyi, başvuru şikayetleri ve klinik bulguları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Çocuklarda, folik asit için 3 ng/dL'nin altı; Vitamin B12 için 200 pg/mL'nin altı eksiklik olarak baz alınmış (8, 9), Yaş gruplarına göre periferik tam kan sayımı sonuçları kabul edilmiş güncel stan-

dartlar kullanılarak değerlendirilmeler yapılmıştır (10). Hastalardan alınmış venöz kan örneklerinden Vitamin B12, demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyi elektrokemiluminesans yöntemi (Abbott C4000 cihazı) ile tam kansayımı fotometrik yöntem(Abbott Cell-Dyn Emerald cihazı) ile çalışılmıştır.

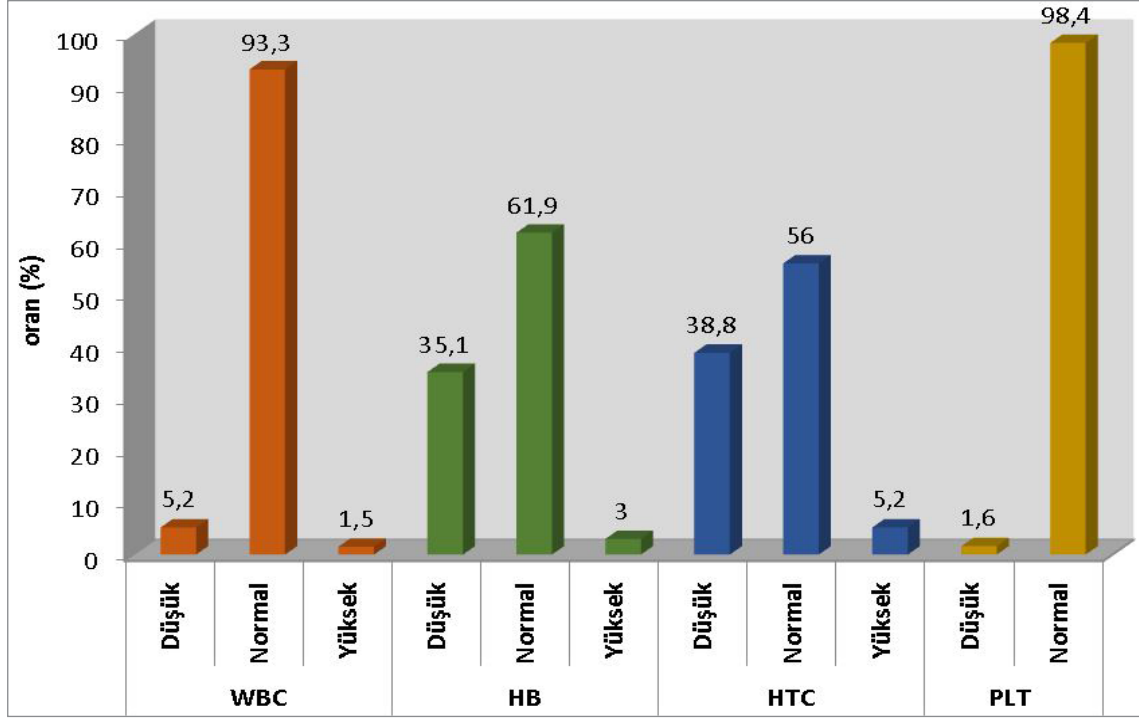
**İSTATİSTİKSEL ANALİZ:** İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (NCSS, LLC Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Vitamin B12 ile diğer değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Yates Continuity Correction test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi. Çalışma Zeynep Kamil Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından 24 nisan 2015 tarihinde, 63 proje numarası ile onaylandı.

## BULGULAR

Çalışmamızdaki toplam 309 olgunun % 47,2'si (n=146) erkek, %52,8'i (n=163) kızdı. Çocukların yaşları 1 ile 213 ay arasında değişmekte olup, ortalama  $81,73 \pm 65,94$  ay idi. Olguların 135'inde (%43,7) Vitamin B12 eksikliği saptanırken (Vitamin B12 seviyesi 200pg/ml'nin altında), 174'ünde (%56,3) Vitamin B12 seviyesi 200pg/ml'nin üzerinde idi.

Çalışmamızda olguların serum Vitamin B12 ve hemogram değerleri karşılaştırıldı. Vitamin B12 eksikliği görülen olgularda hemoglobin değerinin sadece %35,1 (47) vakada düşük, %61,9(83)'unda normal olduğu ve hemotokrit değerinin %38,8 (52) vakada düşük, %56 (75) vakada normal ve OEH değerinin sadece %4,8 (4) vakada yüksek düzeyde olduğu görüldü. Hastalardan anemiye neden olabilecek folat ve/veya ferritin ve/veya demir eksikliği olanlar çıkarıldığında yine benzer oranlar saptanmış olup Tablo 1 ve Şekil 1'de belirtildi. Vitamin B12 düzeyleri ile folat, ferritin, demir düzeyi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Demir bağlama kapasitesi düzeyi ile Vitamin B12 düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ( $r = -0.198$ ;  $p = 0.018$ ;  $p < 0.05$ ). Vitamin B12 düzeyleri arttıkça, demir bağlama düzeyleri düştüğü, Vitamin B12 eksikliği olanlarda demir bağlama düşüklüğünün %24.6 düzeyinde, normalliğinin ise %64.6 düzeyinde olduğu görüldü.

Şekil 1: Vitamin B12 Eksikliği Olan Olgularda, Hemogram Değişkenlerinin Dağılımı.



Tablo 1: Demir ve/veya Ferritin ve/veya folat eksikliği saptanmayan olgularda Vitamin B12 ile Hemogram değişkenleri arası ilişkiler.

N=190	VİTAMİN B12		Vitamin B12 Eksikliği		
	r	p	VİTAMİN B12 Eksikliği (+)	VİTAMİN B12 Eksikliği (-)	
			N (%)	N (%)	
WBC (n=190)	0,039	0,595	Düşük	5 (5,8)	3 (2,9)
			Normal	80 (93,0)	98 (94,2)
			Yüksek	1 (1,2)	3 (2,9)
HB (n=190)	0,100	0,172	Düşük	20 (23,3)	33 (31,7)
			Normal	62 (72,1)	67 (64,4)
			Yüksek	4 (4,7)	4 (3,8)
HTC (n=190)	0,035	0,630	Düşük	27 (41,4)	42 (40,4)
			Normal	52 (60,5)	61 (58,6)
			Yüksek	7 (8,1)	1 (1,0)
MCV (n=190)	-0,157	0,031*	Düşük	22 (25,8)	33 (31,4)
			Normal	59 (69,4)	71 (67,6)
			Yüksek	4 (4,7)	1 (0,9)
PLT (n=190)	0,101	0,169	Düşük	2 (2,4)	1 (1,0)
			Normal	82 (97,6)	105 (99,0)

N: Demir ve/veya ferritin ve/veya folat eksikliği olmayan olgu sayısı.

Tablo 2: Vitamin B12 eksikliğin şikâyetlere göre değerlendirilmesi.

Şikâyet Durumu	Vitamin B12 Eksikliği		p
	Vitamin B12 Eksikliği (+) (n=135)	Vitamin B12 Eksikliği (-) (n=174)	
Yok	8 (5,9)	22 (12,6)	0,048*
Var	127 (94,1)	152 (87,4)	
Halsizlik	26 (19,3)	40 (23,0)	0,428
İştahsızlık	22 (16,3)	17 (9,8)	0,087
Solukluk	19 (14,1)	29 (16,7)	0,533
Büyüme ve Gelişme Geriliği	11 (8,1)	11 (6,3)	0,536
Fazla kilo alma	13 (9,6)	7 (4,0)	0,047*
Diğer Şikâyetler	45 (33,3)	60 (34,5)	0,832

(Diğer şikâyetler: Yürüme bozukluğu, unutkanlık, saç dökülmesi, nöbet geçirme, ishal, yüzde şişme, erken ergenlik, adet düzensizliği)

Tablo 3: Vitamin B12 Eksikliği olan ve olmayan olguların yaş gruplarına göre Vitamin B12 değerlendirilmesi.

Yaş Grubu	N	Vit B 12		°p
		Ort ±SD	Min-Max (Medyan)	
≤12 ay	39	151,77±30,47	22-198 (152)	0,119
13-24 ay	23	157,09±27,47	94-199 (165)	
25-60 ay	12	168,50±20,59	133-197 (173)	
61-119	9	173,44±14,87	148-191 (174)	
≥120 ay	52	159,29±35,51	22-198 (169)	0,004**
≤12 ay	24	358,33±229,34	202-1161 (275,5)	
13-24 ay	31	380,19±176,13	200-928 (324)	
25-60 ay	21	393,14±175,72	203-810 (344)	
61-119	46	457,57±222,29	211-970 (405)	0,004**
≥120 ay	52	361,42±265,11	201-1916 (283,5)	

(a Kruskal Wallis test, \*\*p&lt;0,01)

Vitamin B12 vitamini eksikliği olan olguların şikayetlere göre dağılımı incelendiğinde Vitamin B12 eksikliği ile şikayetler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0,05$ ). Eksiklik olanlarda halsizlik, iştahsızlık, solukluk, büyüme gelişme geriliği ve diğer şikayetleri (yürüme bozukluğu, unutkanlık, saç dökülmesi, nöbet geçirme, ishal, yüzde şişme, erken ergenlik, adet düzensizliği) olanlar Vitamin B12 eksikliğine göre anlamlı farklılık göstermezken ( $p>0,05$ ); fazla kilo alma şikayeti olanlar Vitamin B12 eksikliği olan grupta anlamlı düzeyde yüksek oranda saptandı ( $p<0,05$ ).

Vitamin B12 eksikliği olan olgularda şikayetlere ilişkin bulgular aşağıda Tablo 2'de belirtilmiştir. Vitamin B12 düzeyi eksikliği saptanan olgularda; yaş gruplarına göre Vitamin B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Vitamin B12 düzeyi eksikliği saptanmayan olgularda ise; yaş gruplarına göre Vitamin B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,01$ ).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U test ile incelendiğinde; 61-119 ay arası olanların Vitamin B12 düzeyleri 12 ay ve altında olan ve 120 ay üzerinde olan gruptan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,032$ ;  $p=0,003$ ). Diğer yaş gruplarının Vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

## TARTIŞMA

Ülkemiz gibi gelişmekte olan toplumlarda beslenme yetersizliklerine bağlı vitamin eksiklikleri bilinenden çok daha fazladır. Vitamin B12 eksikliği ile ilişkili klinik semptomlar nonspesifiktir. Tanıda geç kalınması halinde kalıcı nörolojik sekellere sebep olabileceğinden Vitamin B12 vitamin eksikliğini erken tespit etmek gerekmektedir (11). Vitamin B12 vitamin eksikliği özellikle süt çocuklarında, demiyelizasyon, aksonal dejenerasyon ve nöronal ölüme sırası ile yol açarak sinir fonksiyonlarında bozulma yapar. Bu durum letarjiye, kooperasyon bozukluğuna, vibrasyon ve pozisyon duyu bozukluğuna, mental ve motor gelişme geriliğine, kazanılmış fonksiyonların kaybına, konvülsiyon ve komaya neden olabilir. Sinir sistemi tutulum derecesi ile aneminin şiddeti arasında bir ilişki yoktur. Anemi olmadan Vitamin B12 eksikliği tespit edilen hastaların %25'inde nörolojik bulgular saptanmıştır(12, 13).

Çalışmamızda; Demir, DBK (Demir Bağlama Kapasitesi) ve ferritin düzeylerinin normal ol-

duğu gözlenmiştir. Vitamin B12 eksikliği tespit edilen olgular incelendiğinde ise en sık şikayetin iştahsızlık ve fazla kilo alma olduğu görülmüştür. Büyüme gelişme geriliği, nöbet geçirme gibi nörolojik bulgularda ise Vitamin B12 eksikliğine göre anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ). Ayrıca bu vakalarda hemogram parametreleri incelendiğinde Vitamin B12 eksikliği görülen olgularda hemoglobin değerinin sadece %35,1 (47) vakada düşük, %61,9 (83)'unda normal olduğu ve hematokrit değerinin %38,8 (52) vakada düşük, %56 (75) vakada normal ve MCV değerinin sadece %4,8 (4) vakada yüksek düzeyde olduğu görülmüştür. Bu durum, Vitamin B12 eksikliğinin anemi ve makrositoz gibi hematolojik bulgular olmadan da görülebildiği ve önemli bulgulara sebep olabildiğini göstermektedir.

Vitamin B12 çok hızlı bölünen bütün hücreleri etkilediğinden çocuklarda büyüme ve gelişme geriliğine neden olabilir. Rachmel ve arkadaşları (14) ile Mcphee ve arkadaşlarının (15) sundukları vaka çalışmasında, Vitamin B12 eksikliği olan çocukların ağırlık, boy, baş çevresi ölçümleri ve persentillerinde gerileme olduğu, tedavi ile 3-9 ay arasında normal ölçümlerine ulaştığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da Vitamin B12 eksikliği saptanan çocuklarda büyüme ve gelişmede gerilik polikliniğe en sık beş başvuru sebepleri arasında yer almış olup Vitamin B12 eksikliği olan 135 vakadan 11 (%8,1)'inde büyüme gelişme geriliği şikayeti mevcuttur.

Ancak Vitamin B12 eksikliği ile büyüme gelişme geriliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Vitamin B12 eksikliği, özellikle sosyoekonomik durumun kötü olması nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde sık karşılaşılan bir durumdur. Süt çocukluğu döneminde karşılaşılan Vitamin B12 eksikliğinin büyük çoğunluğu anne kaynaklı olmaktadır. Hematolojik göstergeler normalken nörolojik bulgular ortaya çıkabildiğinden, nöbet, hipotoni gibi farklı nörolojik bulgularla gelen hastalarda Vitamin B12 eksikliği ayırıcı tanıda düşünülmelidir (16). Çalışmamızda sadece 1 vakada nöbet görülmüştür. Vakaların %20,4 (63)'ü 12 ayın altında idi ve 12 ay altındakilerin Vitamin B12 düzeyleri, 25-60 ay ve 61-119 ay arası olanlardan anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı (Sırasıyla  $p=0,023$ ;  $p=0,0001$ ).

Sonuç olarak, özellikle süt çocuklarında hematolojik bulgular olmadan da Vitamin B12 eksikliği görülebilmektedir. Bu sonucun hasta yaklaşımlarımızda göz önünde bulundurulması Vitamin B12 eksikliğinin erken tanınması ve oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından faydalı olacaktır.

**KAYNAKLAR**

1. Shills ME. Vitamin B12 'Cobalamin'. In: Shills ME, Olson JA, Shike M, Ross AC: production. *Modern Nutrition in Health and Disease, Ninth ed.* 1999; 447-1.
2. Whitehead VM, Rosenblatt DS, Cooper BA: Megaloblastic anemia. In. Nathan DG, Orkin SH, Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood. (15th ed) W.B.Saunders Co: Philadelphia, 1998; pp 385-415.*
3. Groff J, Gropper S: *Advanced Nutrition and Human Metabolism. Third ed.* Wadsworth;2000; 231-238.
4. Adkins Y, Lönnnerdal B: Mechanism of Vitamin B12 absorption in breast-fed infants. *J of Pediatric Gast and Nut.*2002; 35: 192-198
5. Allen LH, Rosado JL, Casterline JE, et al: Vitamin B12 deficiency and malabsorption are highly prevalent in rural Mexican communities. *Am J Clin Nutr.*1995; 62: 1013-1019.
6. Emerson RG, Pedley TA. Elektroencephalography and Evoked Potentials. In. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. *Neurology in Clinical Practice. (3th ed), Butterworth-Heinemann: Boston-Oxford; 2000; pp 473-496.*
7. Ertaş T: Şanlıurfada bebeklik döneminde Vitamin B12 vitamini eksikliğinin sıklığı, nedenleri ve VİTAMİN B12 vitamini eksikliğinin fiziksel, mental ve psikomotor gelişim üzerine etkileri.2004; *Uzmanlık Tezi, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa.*
8. Koç A, Koçyiğit A, Ulukanlıgil M, Demir N. Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş grubu çocuklarda Vitamin B12 vitamini ve folik asit eksikliği sıklığı ile bağırsak solucanlarıyla ilişkisi, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:308-15.
9. 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
10. 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.
11. Whitehead VM, Rosenblatt DS, Cooper BA: Megaloblastic anemia. In. Nathan DG, Orkin SH, Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood. (15th ed) W.B.Saunders Co: Philadelphia, 1998;pp 385-415.*
12. Lee GR, Foerster J, Lukens J, et al: *Wintrobe's clinical Hematology; Pernicious anemia and other causes of Vitamin B12 (cobalamin) deficiency.* Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia;2004; 947-978.
13. Kuzminski AM, Del EJ, Allen RH, et al: Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood;* 1998;92: 1191-1198.
14. Rachmel A, Steinberg T, Ashkenazi S, et al: Cobalamin deficiency in a breast-fed infant of a vegetarian mother. *İsr Med J.*2003; 5: 534-536.
15. McPhee AJ, Davidson GP, Leahy M, et al: Vitamin B12 deficiency in a breast-fed infant. *Arch Dis Child*1988; 63: 921-923.
16. Black M. Effects of Vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food Nutr Bull* 2008; 29: 126-31.