

**T. C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ**

**VE**

**OTONOMİK DİSFONKSİYON**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. GÜLNİHAL TUFAN**

**AFYONKARAHİSAR 2006**

**T. C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ**

**VE**

**OTONOMİK DİSFONKSİYON**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. GÜLNİHAL TUFAN**

**TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. SERAP DEMİR**

**AFYONKARAHİSAR 2006**

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Tez Başlığı** : Vitamin B12 Eksikliği ve Otonomik Disfonksiyon  
**Tezi Hazırlayan** : Dr. Gülnihal TUFAN  
**Tez Savunma Tarihi** :  
**Tez Kabul Tarihi** :  
**Tez Danışmanı** : Doç. Dr. Serap DEMİR

İş bu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN**  
Doç. Dr. Serap DEMİR

**ÜYE**  
Doç. Dr. Yusuf AKCAN

**ÜYE**  
Doç. Dr. Mehmet ÜNLÜ

**ÜYE**  
Yrd. Doç. Dr. Tuna DEMİRDAL

**ÜYE**  
Yrd. Doç. Dr. Özcan KARAMAN

**DEKAN**  
Prof. Dr. Ahmet ÇEKİRDEKÇİ

## **Teşekkür...**

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan ve çalışmamın planlanması ile yürütülmesinde değerli destek ve yardımlarını esirgemeyen başta değerli tez yöneticim, anabilim dalı başkanımız, hocam sayın Doç. Dr. Serap DEMİR, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Doç. Dr. Yusuf AKCAN, Yrd. Doç. Dr. Gürsel ACARTÜRK, Yrd. Doç. Dr. Özcan KARAMAN, Yrd. Doç. Dr. M. İhsan USLAN, Yrd. Doç. Dr. Şeref YÜKSEL, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ÇÖLBAY ve tüm asistan arkadaşlarıma, Anabilim Dalı çalışanlarına, Biyokimya AD başkanı Doç. Dr. Tülay KÖKEN, Arş. Gör. Ayhan VURMAZ, laborant Filiz AKDEMİR, ayrıca anlayışları ve destekleri için sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Gülnihal TUFAN  
AFYONKARAHİSAR 2006

# İÇİNDEKİLER

I- GİRİŞ ve AMAÇ	1
II- GENEL BİLGİLER	3
2.1. VİTAMİN B12’NİN BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ	3
2.2. VİTAMİN B12 İÇEREN BESİNLER VE GÜNLÜK VİTAMİN B12 ALIMI	4
2.3. VİTAMİN B12 METABOLİZMASI VE FONKSİYONLARI	6
2.4. VİTAMİN B12 DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	8
2.5. VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ NEDENLERİ	12
2.6. VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNDE GÖRÜLEN KLİNİK BULGULAR	13
2.6.1. VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNDE GÖRÜLEN NÖROPSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR	16
2.6.2. VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ VE OTONOMİK DİSFONKSİYON	19
2.7. VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNDE GÖRÜLEN NÖROPATİNİN PATOGENEZİ	20
2.8. VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ TEDAVİSİ	22
2.9. VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNDE TEDAVİ SONUÇLARI	23
III- GEREÇ ve YÖNTEM	25
IV- BULGULAR	33
V- TARTIŞMA	42
VI- SONUÇ	49
VII- ÖZET	50

VIII- SUMMARY	52
IX-KAYNAKLAR	54

## TABLolar ÇİZELGESİ

TABLO - I.....	5
Vitamin B12 kaynakları	
TABLO - II.....	6
Tavsiye edilen günlük vitamin B12 alımları	
TABLO - III.....	10
Vitamin B <sub>12</sub> eksikliği: tanı ve alt sınıflandırma testleri	
TABLO - IV.....	15
Vitamin B12 eksikliğinde görülen majör klinik belirtiler	
TABLO - V.....	25
Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri	
TABLO - VI.....	26
Olguların çalışmadan dışlanma kriterleri	
TABLO - VII.....	28
Otonomik disfonksiyonla birlikte ortaya çıkabilecek sistemik bulgular	
TABLO - VIII.....	31
Kardiyak otonomik disfonksiyon testleri	
TABLO - IX.....	33
Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve bazal laboratuvar değerleri	
TABLO - X.....	34
Hasta ve kontrol gruplarının tedavi öncesi hematolojik parametreleri	

TABLO - XI.....	35
Kontrol grubu ve tedavi sonrası hasta grubunun hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması	
TABLO - XII.....	36
Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası hematolojik parametreleri	
TABLO - XIII.....	37
Vitamin B12 istenme nedenleri	
TABLO - XIV.....	38
Otonomik disfonksiyonla ortaya çıkabilecek belirtilerin vitamin B12 tedavisine yanıtları	
TABLO - XV.....	39
Kontrol grubundaki kişilerin kardiyak otonomik disfonksiyon test sonuçları	
TABLO - XVI.....	41
Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kardiyak otonomik disfonksiyon test sonuçları	



## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil - 1.....	4
Vitamin B12'nin yapısı	
Şekil - 2.....	7
Metionin sentaz reaksiyonu	
Şekil - 3.....	8
Suksinilkoenzim oluşumu	

## GİRİŞ VE AMAÇ

Vitamin B12 eksikliği koma ile birlikte ölüme kadar varabilen bir grup ciddi nöropsikiyatrik hastalıkla ilişkilidir (1). Vitamin B12 eksikliğinde otonomik disfonksiyonun varlığını araştıran ve vitamin B12 tedavisine yanıtı ele alan çalışmalar ise hem sınırlı sayıda kalmış, hem de çelişkili sonuçlar vermiştir (2–7). Yapılan kısıtlı sayıda araştırma vitamin B12 eksikliğinin parasempatik ve sempatik disfonksiyona neden olduğuna işaret etmektedir (5). Otonom sinir sistemini ilgilendiren bozuklukların önemi, klinik olarak sessiz seyretmelerine karşılık, ventriküler taşikardi ve ani kardiyak ölüm için bir risk faktörü olup önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmalarıdır. Ayrıca otonomik disfonksiyona bağlı mide boşalmasının gecikmesi ise, aspirasyon pnömonisi gibi ikincil sorunlara zemin hazırlayabilir (6,7). Sempatik disfonksiyona ikincil olarak gelişen ortostatik hipotansiyon, artmış düşme ve yaşlı bireylerde kırık riski ile ilişkilidir (7,8). Buna ilaveten yaşlı hastalar, tekrar düşme korkusu nedeniyle mobilizasyonda güçlük, güven kaybı ve hatta depresyonla karşıımıza gelebilirler (9). Vitamin B 12 eksikliğinde tedavinin erken başlanması ile nöropsikiyatrik ve diğer semptomların geri dönebilir olması, eksikliğin erken tanınmasının önemini ortaya koymakta ve çalışmaların sınırlı sayıda olması, vitamin B 12 eksikliği ile otonomik disfonksiyon arasındaki ilişkiyi tam olarak açıklayacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Vitamin B12 eksikliğine bağlı nörolojik bozukluklar çoğu hastada rezidü kalmasına rağmen erken ve etkin tedavi ile şiddeti azalmakta ve tedaviye yüksek yanıt vermektedir (10–13). Erken tanı ve tedavi, kalıcı hasarın önlenmesinde önemini korumaktadır. Anemi veya ortalama eritrosit hacim artışı olmayan hastalar sıklıkla görülmekte ve bu hastalar daha şiddetli sinir sistemi tutulumuna eğilimli görünmektedir (14). Nörolojik veya hematolojik bozukluğun ön planda olmasının ile nedenleri hala belirsizdir.

Çalışmamızın amacı vitamin B12 eksikliği bulunan hastalarda otonomik disfonksiyonun kardiyak otonomik disfonksiyon testleri kullanılarak araştırılması, otonomik disfonksiyon tesbit edilen hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

ve otonomik disfonksiyonun hematolojik parametrelerle ilişkisinin incelenmesidir.

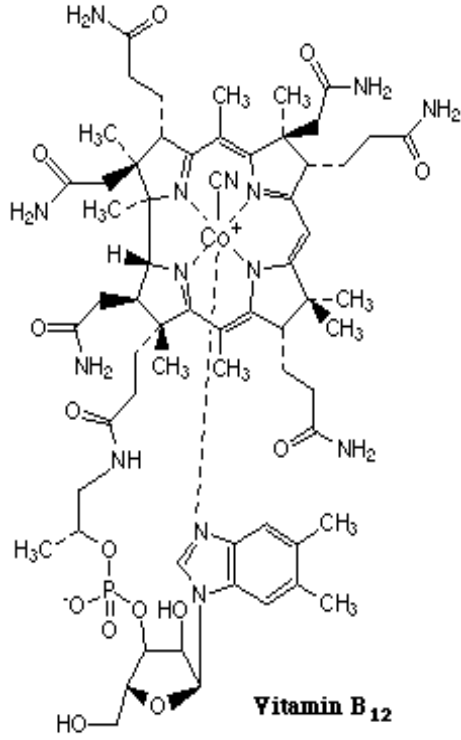
## GENEL BİLGİLER

### VİTAMİN B12'NİN BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Toplumda vitamin B12 eksikliğinin % 3 ile % 40 arasında olduğunun anlaşılmasıyla, son zamanlarda vitamin B12 eksikliğinin erken tanı ve tedavisine olan ilgi artmıştır (1,15). Vitamin B12 en büyük ve aynı zamanda en son izole edilen B vitaminidir. 1926 yılından itibaren çiğ karaciğerde bulunan bir maddenin anemi tedavisinde kullanıldığı bilinmekteyken vitamin B12 ilk kez İngiltere'de Dr. E. Lester Smith tarafından 1948 yılında karaciğerden izole edilmiştir (16). Kırmızı kristalin bir maddedir (16). Vitamin B12 terimi merkezde bulunan kobalt atomunu çevreleyen tetrapirrol halkaları ve kobalta bağlanmış nükleotid yan zincirlerini içeren maddeler ailesini belirtir (17) (şekil 1). Kobalamin molekülüne değişik kobalt-bağlı aksial ligandların her birine göre farklı isimler verilmiştir; metil (metilkobalamin), siyanid (siyanokobalamin), 5-deoksiadenozin (deoksiadenozilkobalamin), hidroksil (hidroksokobalamin), H<sub>2</sub>O (akuakobalamin) dir. Kimyasal olarak vitamin B12 terimi hidroksokobalamin ve siyanokobalamini belirtse de genel kullanımda tüm kobalamin formları için kullanılabilir. Serumda çoğunlukta bulunan form metilkobalamin, sitozolde çoğunlukta bulunan form ise deoksiadenozilkobalamindir. Vitamin B12 için kullanılan çoğu immunoassayler, siyanokobalamine dönüşmesinden sonra tüm bu formları ölçebilir (18).

Vitamin B12, emilim ve taşınmasını kolaylaştıran birçok bağlayıcı proteine sahiptir (17,19). İntrinsik faktör midenin parietal hücreleri tarafından salgılanır ve vitamin B12'nin distal ileumdaki intestinal emilimi için gereklidir. Transkobalamin adı verilen ve I, II, III olarak alt grupları bulunan üç tane protein vardır. Transkobalamin I (R veya rapid protein olarak da bilinir) gastrik sıvıyı da içeren çoğu vücut sıvılarında aynı zamanda bulunur ve asıl önemi yalancı artmış vitamin B12 düzeylerine neden olabilmesidir. Transkobalamin II plazmada bulunur ve vitamin B12'yi hücre membranlarındaki reseptörlere taşır. Bu nedenle vitamin B12'nin sadece transkobalamine bağlı alt elemanları biyolojik olarak aktiftir. Bazı araştırmacılar serum holo-transkobalamin II ölçümünün daha iyi bir aktif vitamin B12 ölçümü olduğunu savunsalar da klinik yararlılığı iyi

saptanmamıştır ve ölçüm yöntemleri zordur (20,21). Transkobalamin III granülositler tarafından sentezlenir ve bu proteinin kronik myeloid lösemideki artmış konsantrasyonları yüksek vitamin B12 ölçümlerine neden olabilir (22).



**Şekil - 1:** Vitamin B12'nin yapısı

İnsan vücudu genellikle bir formu diğerine çevirebilir. İnsan vücudu tipik olarak 2000-5000 µg B12 vitaminini karaciğer, böbrekler ve sinir sistemi arasında eşit olarak dağılmış şekilde içerir (19).

#### VİTAMİN B12 İÇEREN BESİNLER VE GÜNLÜK VİTAMİN B12 ALIMI

Karaciğer yıllarca yetebilecek kadar vitamin B12 depo edebildiği için vitamin B12 nin günlük alımı gerekli değildir. Vitamin B12 doğal olarak balık, et, kümes hayvanları, yumurta, süt ve süt ürünlerini içeren hayvansal gıdalarda bulunur. Takviye edilmiş kahvaltılık olarak hazırlanmış tahıl ürünleri,

vejeteryanlar için değerli vitamin B12 kaynağıdır (23). Tablo I’de değişik vitamin B12 besin kaynakları gösterilmiştir.

**Tablo - I:** Vitamin B12 kaynakları

<b>Besin</b>	<b>Porsiyon başına mikrogram (µg)</b>
Yumuşakçalar, ıstırdıye, karışık türler (pişirilmiş)	84.1
Karaciğer, sığır eti (kısık ateşte pişirilmiş)	47.9
Alabalık	5.4
Somon	4.9
Sığır eti, fileto (yağsız, kaynatılmış)	2.4
Hamburger	1.9
Takviye edilmiş kahvaltılık tahıllar	1.5
Yoğurt (sade, kaymaksız)	1.4
Mezgit (pişirilmiş)	1.2
İstırdıye (kızartılmış)	1.1
Ton balığı (beyaz, suda konserve edilmiş)	1.0
Süt (1 su bardağı)	0.9
Yumurta (kaynatılmış)	0.6
Tavuk göğüs (ateşte kızartılmış, ½ göğüs)	0.3

Tablo II’de çocuklar ve erişkinler için tavsiye edilen günlük alımlar gösterilmiştir.

**Tablo - II:** Tavsiye edilen günlük vitamin B12 alımları

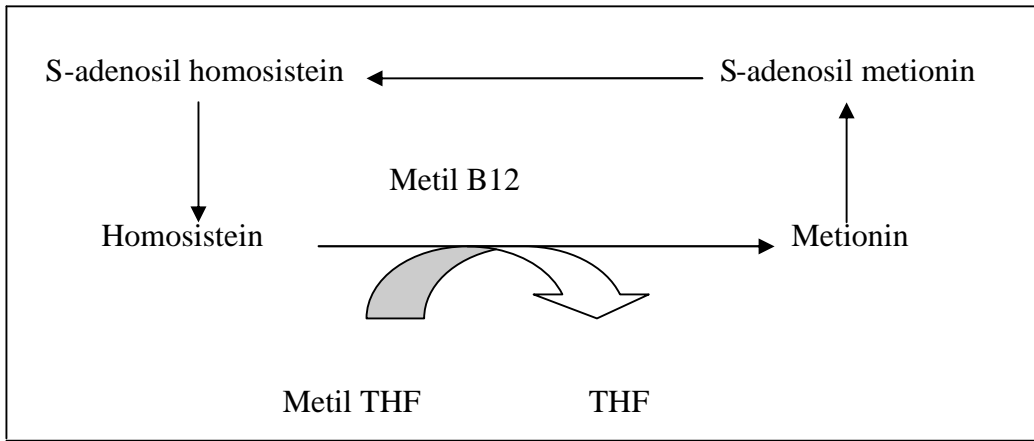
Yaş (yıl)	Erkek ve bayanlar (µg/gün)	Gebelik (µg/gün)	Laktasyon (µg/gün)
1-3	0.9	-	-
4-8	1.2	-	-
9-13	1.8	-	-
14-18	2.4	2.6	2.8
19 ve üzeri	2.4	2.6	2.8

#### VİTAMİN B12 METABOLİZMASI VE FONKSİYONLARI

Vitamin B12 nin metabolizması, hayvansal gıdalardan elde edilen ve proteinlere bağlı olarak alınan kobalaminin mideye girişi ile başlar. Midede pepsin ve hidroklorik asit hayvansal proteini ayırarak kobalamini serbestleştirir. Daha sonra serbest kobalaminin büyük bir kısmı parietal ve tükrük bezlerinden salınan R-proteine bağlanır. İntrinsik faktör de mideden salgılanır, ancak gastrik ve tükrük R-protein varlığında kobalamine zayıf şekilde bağlanır. Duodenumda diyetle alınan R-proteine bağlı kobalamin, safraya salgılanan kobalamin-R-protein kompleksleriyle birleşir. Pankreatik enzimler biliyer ve gıdasal kobalamin-R-protein komplekslerini parçalayarak serbest kobalamini ayırır. Kobalamin daha sonra intrinsik faktöre bağlanır. Kobalamin-intrinsik faktör kompleksi mukozal hücre reseptörlerine (kubilin) bağlandığı ileumun distal 80 cm sine kadar değişmeden kalır ve burada kobalamin, transkobalamin I, II, III (TCI, TCII ve TCIII) olarak bilinen taşıyıcı proteinlere bağlanır. Transkobalamin II, transkobalaminlerin sadece küçük bir bölümünü (yaklaşık %10) temsil etse de kobalamini vücuttaki tüm hücrelere dağıtabilme yeteneği nedeniyle en önemlisidir. Kobalamin daha sonra portal sistem aracılığı ile sistemik olarak taşınır. Transkobalamin II-kobalamin kompleksi hücre içine endositoz yoluyla alınır, lizozomal enzimlerle kobalamin serbestleştirilir ve sonra kobalamin iki

koenzim formuna (metilkobalamin ve adenoilkobalamin) enzimatik olarak dönüştürülür (24).

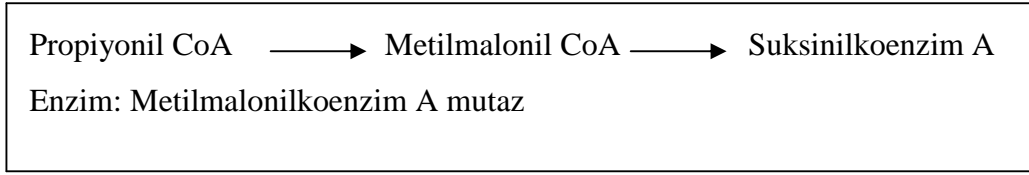
Metabolize olan kobalamin, DNA sentezi, homosisteinden metionin sentezi ve propionilin suksinil koenzime dönüştürülmesi gibi birçok biyokimyasal reaksiyonda kofaktör ve koenzimdir. Vitamin B12 eksikliğinin geniş spektrumlu ve ciddi sonuçlara yol açmasının temel nedeni, B12 vitamininin monoaminlerin katabolizmasında anahtar role sahip olması ve yaşamın devamı için en önemli faaliyetler arasında yer alan DNA ve RNA yapımında görev almasıdır (25). Vitamin B12 insanlarda iki temel enzimatik reaksiyonda gereklidir; bunlar metionin sentezi ve tek sayıda karbon atomu içeren yağ asitlerinden gelen metil malonil CoA'nın izomerizasyonudur. Bu vitamin eksikliğinde anormal yağ asitleri birikir ve sinir sistemi dahil olmak üzere hücrelerin membranlarında birleşirler (26). Sinir sisteminde vitamin B12 etkilerinin çok geniş bir yelpaze oluşturmasının ve özellikle myelin üreten hücreleri daha çok ilgilendirmesinin bir nedeni budur.



THF: Tetrahidrofolat

**Şekil - 2:** Metionin sentaz reaksiyonu





**Şekil - 3:** Suksinilkoenzim oluşumu

### VİTAMİN B12 DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Serum kobalamin konsantrasyon ölçümü, vitamin B12 eksikliğinden şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde köşetaşı olmuştur (27). Klinik vitamin B12 eksikliğinde serum kobalamin konsantrasyon ölçümünün duyarlılığı %97' dir (28). Ancak bu yaklaşımla ilgili olarak önemli sınırlamalar vardır. Serum vitamin B12 konsantrasyonları, direkt olarak bağlayıcı protein konsantrasyonları ile değişir. Yalancı düşük değerler, folat eksikliği, gebelik, myelomatozis ve transkobalamin eksiklikleri ile birlikte görülebilir (29). Subklinik hastaların yaklaşık % 50'sinin serum vitamin B12 seviyelerinin normal olması, duyarlılığı düşük bir test olduğu için yalnızca vitamin B12 düzeyi ölçümüyle pek çok olgunun atlanabileceğini gösterir (30). Kanda vitamin B12 seviyesi ölçümünün özgüllüğü de çok yüksek değildir; 100 pg/ml değerinin altındaki ölçümler vitamin B12 eksikliğini göstermekte oldukça özgül iken, 100-400 pg/ml arasındaki değerlerde testin özgüllüğü düşüktür (19). Özgüllükteki sınırlamalar ve duyarlılıkla ilgili ciddi tartışmalara rağmen yerine geçebilecek evrensel olarak kabul edilmiş bir test yoktur (27). Karışıklıklara neden olan ek bir nokta da tüm klinik laboratuvarlar ng/L'yi kullanırken literatürde kobalamin değerlerinin pmol/L olarak belirtilmesidir ( $ng \times 0.738 = pmol$ , bu yüzden  $200 ng/L = 148 pmol/L$ ).

Periferik kan yaymasının tecrübeli personel tarafından incelenmesi ile birlikte tam kan sayımı, uzun zaman boyunca vitamin B12 eksikliği anemisinin değerlendirilmesinde geleneksel metot olmuştur. Metz ve arkadaşları tarafından yapılan bir olgu-kontrollü çalışmada nötrofil hipersegmentasyonu kontrol grubunun sadece %4'ünde, vitamin B12 düzeyi düşük hastaların ise üçte ikisinde

bulunduğu saptanmıştır (31). Bu, vitamin B12 eksikliği ile korele olan tek hematolojik değişiklidir. Ortalama eritrosit hacminin (MCV) vitamin B12 eksikliğinin tanısında duyarlılığı dűřüktür ve vitamin B12 düzeyi 200 ng/l nin altına dűřmedikçe anlamlı olarak değişmez (31). Ayrıca vitamin B12 eksikliğinin neden olduğu nörolojik problemleri olan hastalarda hematolojik bozukluk görülmeyebilir (32).

Pernisiyöz aneminin saptanması için önceleri kullanılan Schilling testi de, uygulanma güçlüğü dolayısıyla, yerini parietal hücre ve intrinsek faktöre karşı oluşan antikorların serolojik tespitine bırakmıştır (33). Ancak adı geçen antikorların duyarlılık değerleri birer tarama testi olarak kullanılmalarına yetecek düzeyde değildir.

**Tablo – III:** Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği: tanı ve alt sınıflandırma testleri

Prosedür	Kullanım sıklığı	Tanısal kullanılabilirliği	Maliyet
Tam kan sayımı (CBC)	Yüksek	Düşük	Düşük
Serum kobalamin düzeyi	Yüksek	Orta	Orta
İdrar MMA düzeyi	Düşük	Yüksek	Makul
Serum MMA düzeyi	Düşük	Yüksek	Makul
Serum homosistein düzeyi	Orta	Yüksek	Makul
Anti-parietal hücre antikoru	Düşük	Orta	Orta
Anti-intrinsik faktör antikoru	Düşük	Yüksek	Orta
Serum gastrin düzeyi	Düşük	Makul	Orta
Schilling testi	Düşük	Makul	Yüksek
Nötrofil lob sayımı	Nadir	Orta	Orta
Serum pepsinojen düzeyi	Nadir	Makul	Makul
Kemik iliği incelemesi	Düşük	Orta	Yüksek

Tanımlanan güçlükler ve olası yalancı negatif sonuçların getireceği morbidite ve mortalite riski nedeniyle günümüzde vitamin B<sub>12</sub> eksikliğinin erken döneminde arttığı bilinen, metilmalonik asit (MMA) ve homosistein seviyelerinin kanda ölçülmesi en hassas tanı yöntemi olarak kabul edilmeye başlanmıştır (19,33–35). Serum MMA ve homosistein ölçümlerinin serum vitamin B<sub>12</sub> düzeyi ölçümüne göre daha pahalı olması, yaygın olarak kullanılmalarını engellemiştir. Klinik olarak saptanmış vitamin B<sub>12</sub> eksikliği olup, tedavi ile düzelen anemi ve

nöropsikiyatrik bozuklukları saptanan 406 hastadan oluşan büyük bir denek 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 vitamin B12 eksikliğinin ekarte edilebileceği yargısına varmalarına neden olmuştur (36). 1990 yılında yapılan bir başka çalışmada ise, serum vitamin B12 seviyesi düşükken, MMA ve homosistein düzeyleri normal olan hastaların klinik olarak vitamin B12 tedavisine cevap vermedikleri saptanmış, bu bulgular tedavinin prognozunu değerlendirebilmek için tek başına vitamin B12 düzeyi ölçmenin uygun olmayacağını, vitamin B12 ile birlikte MMA ve/veya homosistein düzeyine bakmanın daha doğru olacağını düşündürmektedir (37). Serum metabolitleri ile nörolojik hastalık veya anemi arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Metabolitlerin hassas bir vitamin B12 eksikliği belirleyicisi olduğuna dair diğer kanıt hematolojik relaps sırasında vitamin B12 seviyeleri subnormal seviyelere düşmeden önce metabolit seviyelerinin artmasıdır. Bu nedenle sınırda veya düşük-normal vitamin B12 seviyeleri olan veya nörolojik yakınmaları olan hastalarda, vitamin B12 eksikliğinin tanısı için MMA ve homosistein seviyelerinin kullanılması önerilmektedir. Çünkü en az bir metabolitin yükselmesi % 94 duyarlı, % 99 özgüldür (38). Ancak kobalamin eksikliği, tüm total homosistein düzey yüksekliğinin az bir kısmını oluşturduğu ve böbrek yetmezliği, folat eksikliği, hipotiroidizm, homosistein metabolizma bozuklukları gibi durumlarla birlikte olabileceği için tek başına plazma homosistein ölçümünün özgüllüğü düşüktür (39–42). Serum MMA ölçümünün tartışmalı yanları ise böbrek yetmezliği, volüm kontraksiyonu, ciddi enzim bozuklukları ve barsağın bakteriyel kontaminasyonu ile birlikte değişebilmesidir (43,44,10). Bunların yanı sıra maliyeti yüksek, bulunması zor ve ölçüm yöntemi komplekstir. MMA idrarda da ölçülebilir, ancak yaygın olarak kullanılmamaktadır. Biyokimyasal tetkiklerin yanı sıra spinal kordun MR görüntülemesinin tanıda yararlı olabileceğini belirten yayınlar da vardır (45,46). Tablo III'te vitamin B12 eksikliği tanısı ve alt sınıflandırmasında kullanılan testler özetlenmiştir.

## VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ NEDENLERİ

Vitamin B12 eksikliği nedenleri üç gruba ayrılabilir; nutrisyonel eksiklik, malabsorpsiyon sendromları ve diğer gastrointestinal nedenler (19). Normal bir batılının diyetinde gerekli olandan daha fazla vitamin B12 bulunur. Ayrıca insanlar ciddi malabsorpsiyon durumlarında bile iki ile beş yıl arasında yetebilecek kadar vitamin B12 depolarlar (19). Sanayileşmiş ülkelerde sağlıklı insanlarda nutrisyonel vitamin B12 eksikliği çok nadir görülür. Yaşlılar, kronik alkolikler ve katı vejeteryanlar, nutrisyonel eksiklik açısından risk altında olan kişilerdir.

Malabsorpsiyonun klasik bozukluğunun ve aynı zamanda vitamin B12 eksikliğinin de en sık nedeni pernisiyöz anemidir (47). Pernisiyöz anemi özellikle fundal mukoza hasarı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (48). Vitiligo, tiroid bozuklukları, Addison hastalığı, Sjögren sendromu gibi birçok otoimmün hastalıkla ve artmış adenokarsinom, lenfoma ve karsinoid tümör gibi gastrik neoplazm sıklığı ile ilişkilidir (49–51). Parietal hücre antikorlarının varlığı pernisiyöz anemi için %85-90 duyarlıdır. Ancak parietal hücre antikor varlığı nonspesifik olup, diğer otoimmün hastalıklarda da görülebilir (33).

İlk kez 1995 yılında Carmel tarafından tanımlanan besin-kobalamin malabsorpsiyon sendromu, kobalaminin besinden veya intestinal transport proteinlerinden ayrılmasındaki bozuklukla karakterize, daha çok hipoklorhidri durumlarında görülen ve bağlanmamış kobalaminin emiliminin normal olarak kaldığı bir bozukluktur (52). Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda bu sendrom, yeterli kobalamin alımı, negatif standart Schilling testi ve predispoze faktörler varlığında kobalamin eksikliği olması olarak tanımlanmıştır (52–54). Besin-kobalamin malabsorpsiyonu ile ilişkili predispoze faktörler H. pylori enfeksiyonu, uzun süreli gastrik asit inhibitörü veya biguanid kullanımı, kronik alkolizm, intestinal mikrobiyal proliferasyon (antibiyotik kullanımına ikincil), parsiyel pankreatik ekzokrin yetmezlik, geçirilmiş cerrahi veya gastrik rekonstruksiyon (obezite için yapılan bypass cerrahisi) ve Sjögren sendromudur (55–64).

Gastrektomi ve terminal ileumun cerrahi rezeksiyonu yaşlılarda önemli kobalamin malabsorpsiyon nedenlerinden biri iken bu tür operasyonların sıklığının azalması ile nadir hale gelmiştir (64,65). Total gastrektomi intrinsik faktörün tek kaynağını ortadan kaldırmakla birlikte gastrik asiditeyi de azaltır. Gastrik asidite yokluğunda kobalamin malabsorpsiyonu intraluminal mikrobiyal proliferasyona ikincil oluşur (64).

İnce barsağın distal 80 cm'lik kısmında hasara yol açan Crohn hastalığı, tüberküloz, lenfoma, amiloidoz, skleroderma, Whipple hastalığı, Çölyak hastalığı, Diphyllbothrium enfeksiyonu, kolestramin veya kolşisin kullanımı vitamin B 12 eksikliğini diğer nadir görülen nedenleridir (59,66–71). Agamaglobulinemia, AIDS (beraberinde görülen mikrobiyal proliferasyon nedeniyle) de vitamin B12 eksikliğine neden olabilir (63).

Hereditör kobalamin metabolizma hastalıkları, kubilin veya transkobalamin II eksikliğine neden olabilir. Nadir olarak metilasyon zincirinde rol alan intrasellüler enzimlerin eksiklikleri de vitamin B12 eksikliğine neden olabilir (63,65). Bu tür hereditör hastalıklar yenidoğanlarda görülür.

#### VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNDE GÖRÜLEN KLİNİK BULGULAR

Vitamin B12 eksikliği hematolojik, nöropsikiyatrik, sindirim ve jinekolojik belirtilerle ilişkilidir (33). Bu belirtiler sensöriyel nöropati ve makrositoz gibi hafif durumlardan spinal kordun kombine sklerozu ve pansitopeni gibi ciddi bozukluklara kadar değişen geniş bir spektrum içinde görülebilir (37,60,69). Tablo IV'te vitamin B12 eksikliğini majör klinik belirtileri gösterilmiştir.

Vitamin B12 eksikliği makrositer anemi, izole trombositopeni, nötropeni ve ilerlemiş vakalarda pansitopeninin sık görülen nedenlerinden biridir (37,56). DNA replikasyon ve tamirindeki bozukluklar sonucunda oluşan ineffektif eritropoezle birlikte makrositer anemi gelişir (28).

Nöropsikiyatrik belirtiler pareteziler, periferik nöropatiler, spinal kordun kombine sklerozu, optik nörit, üriner veya fekal inkontinans, hafıza bozuklukları, depresyon, demans, huzursuzluk ve psikozu içerir (37,60,65,68,70).

Vitamin B12 eksikliğinde gastrointestinal sistem de etkilenir; normalde yenilenme hızı yüksek olan gastrointestinal epitelyal hücrelerde yenilenme güçlüğü görülür. Belirti ve bulgular arasında iştahsızlık, atrofik glossite bağlı dilde ağrı ve kırmızılık, karın ağrısı, bulantı, kusma, dispepsi, mukokutanöz ülserler, sarılık, ishal ile barsak fonksiyonlarında değışiklikler sayılabilir (71,75).

Bunların dışında saçlarda erken beyazlaşma, taşikardi, konjestif kalp yetmezliği görülebilir (73–75). Vajinal mukoza atrofisi, tekrarlayan düşükler, hipofertilite, venöz tromboembolizm ve anjinanın vitamin B12 eksikliği ile ilişkisi halen araştırılmaktadır (76–79).

Vitamin B12 eksikliği bulunan annelerin bebeklerinde veya Imerslünd-Grasbeck sendromu, transkobalamin II eksikliği ve intrasellüler kobalamin bozuklukları gibi herediter hastalığı bulunan bebeklerde anormal vitamin B12 metabolizması oluşur. Uterusta kazanılan vitamin B12 depoları boşaldığında, gelişme geriliği, letarji, zayıf beslenme, mental retardasyon, nöbetler, hiporefleksi, hipotoni, patolojik refleksler, koma, tremor ve myoklonus görülebilir (80).

**Tablo - IV:** Vitamin B12 eksikliğinde görülen majör klinik belirtiler

Vitamin B12 eksikliğinin majör klinik belirtileri	
Sistem	Belirti
Hematolojik	Makrositoz, nötrofil hipersegmentasyonu, megaloblastik anemi, medüller megaloblastozis
	İzole trombositopeni, nötropeni, pansitopeni
	Hemolitik anemi, trombotik mikroanjyopati
Nöropsikiyatrik	Spinal kordun kombine sklerozu
	Polinöropati, ataksi, Babinski fenomeni
	Kranial sinirleri etkileyen serebellar sendromlar; optik nörit, optik atrofi, üriner veya fekal inkontinans
	Demans, inme ve ateroskleroz gibi ileri fonksiyonlardaki değişiklikler (hiperhomosisteinemi); Parkinson sendromları; depresyon
Sindirim	Hunter glossiti, sarılık, laktat dehidrogenaz ve bilirubin yükselmesi (intramedüller yıkım)
	Dirençli veya rekürren mukokutanöz ülserler
	Karın ağrısı, dispepsi, bulantı, kusma, diyare ve barsak fonksiyonlarında değişiklikler
Jinekolojik	Vajinal mukoza atrofisi, vajinal ve üriner infeksiyonlar; hipofertilite ve tekrarlayan düşükler
Diğer	Venöz tromboembolizm, anjina



## VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNDE GÖRÜLEN NÖROPSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR

Vitamin B12 eksikliğinde görülen nörolojik bulgular, periferik ve optik sinirler, spinal kordun posterior ve lateral kolonları ve beyindeki patolojiye bağlanabilir (64). Vitamin B12 eksikliği ile birlikte görülen nöropsikiyatrik değişiklikler pareteziler, bozulmuş vibrasyon, pozisyon, dokunma/ağrı duyuları, ataksi, idrar ve gaita inkontinansı, impotans, optik atrofi, hafıza kaybı, demans ve hallusinyasyon, kişilik değişiklikleri, depresyon ve davranış bozukluklarını kapsayan çeşitli psikiyatrik bozukluklardır (64). Nöropsikiyatrik sendromlar kobalamin eksikliği olan hastaların yaklaşık %40'ında oluşur (15). Hematolojik bozukluğu olmayan hastaların ise %25 - 28'inde görülmektedir (32). Vitamin B12 eksikliğine ikincil anemi ile nörolojik komplikasyonların şiddeti arasında ters orantılı ilişki olabileceği bazı yayınlarda bildirilmiş olup, daha yüksek hematokrit düzeyi olan hastalarda daha ciddi nöropati görüldüğü saptanmıştır (85). Vitamin B12 eksikliğine ikincil nörolojik komplikasyonları olan hastaların % 28 inde anemi ve makrositoz görülmediği bildirilmiştir (32).

Vitamin B12 eksikliğinin klinik özellikleri kuvvet kaybı, ağırlı dil ve paretezi den oluşan klasik triaddan oluşabilmekteyse de bu bulgular genellikle başlıca belirtiler değildir (37,63).

Nörolojik bulguların başlangıcı, subakut ve yavaş yavaş ilerleyen karakterdedir. Ancak özellikle nitrik oksit maruziyeti sonrası daha akut seyirler de tanımlanmıştır (86). 1986 yılında Schilling nitrik oksit maruziyetinden 1-3 ay sonra parestezi ve el becerisinde zayıflık gelişen ve fark edilmeyen vitamin B12 eksikliği olan iki hasta tanımlamıştır (87) . 1995 yılında Kinsella ve Green 70 yaşında bir erkekte nitrik oksit maruziyetinden 3 ay sonra parestezi ve el sakarlığı geliştiğini bildirmişlerdir (88).

Başlangıç sıklıkla ayak başparmağı ve diğer parmak uçlarında soğuk hissi, uyuşma, gerilme ve nadiren iğneleyen ağrılarla olmaktadır. Eş zamanlı kol ve bacak tutulumu sık değildir. Pareteziler asendandır ve zaman zaman gövdeyi

tutarak karın ve göğüste sıkışma hissine neden olur. Tedavi edilmemiş hastalarda ekstremitelerde güçsüzlüğü ve ataksi gelişebilir (14,89). 1991 yılında Heaton ve arkadaşları vitamin B12 eksikliği olan 143 hastanın ayrıntılı nörolojik değerlendirmesini yapmış ve hastaların % 74'ünün aşağıdaki nörolojik belirtilerle başvurduklarını saptamışlardır (14);

-% 33 hastada izole uyuşma ve parestezi

-% 12 hastada yürüyüş bozuklukları

-% 3 hastada psikiyatrik ve kognitif belirtiler

-% 0.5 hastada görme ile ilgili belirtiler (Genellikle bilateral optik nöropatiye, nadir olarak da psödötümör serebri veya optik nörite ikincil olarak gelişen görme keskinliğinde subakut ve kademeli azalma)

-Nadir ortostatizm, cinsel disfonksiyon ve barsak ve mesane inkontinansını kapsayan otonomik bulgular

-Baş dönmesi ve bozulmuş tat ve koku duyusu gibi diğer belirtiler

-Somatosensory evoked potentials (SSEP) kullanılarak saptanabilen asemptomatik nörolojik belirtiler

-Hastaların % 28 inde bulunan nörolojik olmayan ancak bazıları otonomik sinir sistemini yansıtan belirtiler;

-Anoreksi ve kilo kaybı gibi konstitusyonel semptomlar (% 50), tedavi ile düzelen düşük derecede ateş (% 33) ve halsizlik, yorgunluk gibi semptomlar

-Senkop, dispne, ortopne, çarpıntı ve anjinayı içeren kardiyovasküler semptomlar

-Retrosternal yanma, şişkinlik, konstipasyon, diyare, ağrılı dil ve erken doyma gibi gastrointestinal semptomlar.

Hastaların çoğu periferik sinir sistemi veya spinal kord tutulumu bulguları gösterir (2). Hem nöropati hem de myelopati vibrasyon duyusu bozukluğu, ataksi ve parestezi yapabildiği için periferik sinir sistemi tutulumunun büyüklüğü belirsizdir (90,91). Objektif duyu bozuklukları genellikle posterior kolon tutulumunun daha az sıklıkla da periferik sinir sisteminin hastalığı sonucunda gelişir (14).

1919 yılında Woltman pernisiyöz anemili hastaların %4,9'unda distal hiporefleksi veya arefleksiye içeren periferik sinir sistemi hastalığı bulgularının ve % 80'inde spinal kord tutulum kanıtlarının olduğunu bulmuştur (14). 1991 yılında Heaton geniş bir grup hasta ile ilgili deneyimlerini aşağıdaki gibi özetlemiştir;

-% 25 inde izole nöropati

-% 12 sinde myelopati

-% 41 inde nöropati ve myelopati kombinasyonu

-% 8 inde yakın hafıza kaybı, azalmış dikkat, depresyon, hipomani, görsel ve işitsel halusasyonlarla birlikte paranoid psikoz, şiddet davranışları, kişilik değişiklikleri gibi nöropsikiyatrik bulgular

-% 0.5 inde santral skotom, optik atrofi, nistagmus, küçük reaktif pupiller ve hemianopsiye neden olan kiazmatik lezyonları içeren oküler bulgular

-% 14 ünde parestetik semptomlara rağmen normal nörolojik muayene bulguları (14).

Klinik seyrin ilk zamanlarında zayıf eklem pozisyon ve vibrasyon duyusu hâkimdir. Tipik olarak bacaklar kollardan önce etkilenir. Nadiren tüm ekstremiteler eş zamanlı olarak etkilenmiş olabilir. Romberg bulgusu sıklıkla bulunur. Yürüyüş geniş tabanlı olabilir. Hastalar başvurduklarında % 50 sinde rölatif diz hiperrefleksisi ile birlikte azalmış ayak bilek refleksi bulunur. Plantar yanıt başlangıçta fleksörken, sonra ektensör olur. Hoffman işareti olabilir. Hastalık ilerledikçe asendan ağrı, hafif dokunma ve ısı duyusu kayıpları oluşur. Daha sonra posterior kolon tutulumunun hâkim hale gelmesiyle ataksi ve spastik parapleji belirgin hale gelir. Periferik sinir sistemi tutulumu distal ekstremitate atrofisine neden olur. Kognitif testlerde hafif zayıflık veya açık demans görülebilir (15).

Vitamin B12 eksikliğinin en sık klinik bulgusu duyuşsal nöropatidir (15, 92). Bunun yanı sıra myelopatinin vitamin B12 eksikliğinde en sık bulgu olduğunu belirten yayınlar da vardır (93).

Vitamin B12 eksikliğinde görülen nöropsikiyatrik değişiklikler arasında dorsal ve lateral spinal kolonların subakut kombine dejenerasyonu önemli bir yer tutar (94). Günümüzde üçüncü evre sifilisin prevalansının azalmasıyla, posterior ve lateral spinal kolonların subakut kombine dejenerasyonu vitamin B12 eksikliğine özgü bir bulgu olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Söz konusu dejenerasyon, myelin oluşumundaki kusur ve neticesinde gelişen aksonal dejenerasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Vitamin B12 eksikliğinde spinal kolonların tutulumu simetriktir ve bacakları kollardan daha çok etkiler; parestezi, ataksi, kuvvet kaybı, vibrasyon ve pozisyon duyusunun azalması, spastisite, ve klonus gibi belirti ve bulgularla kendini gösterir (94). Anterior kolon tutulumu ise sadece ilerlemiş ve relatif olarak şiddetli vakalarla sınırlıdır (95).

Kranial ve periferik sinirlerin etkilenmesi ise, tat, koku veya görme duyularında anormalliklerin yanı sıra, tutulan siniri ilgilendiren alanlarda duyu veya kuvvet kayıplarıyla sonuçlanabilir. Kranial sinir tutulumu açısından literatürde sıklıkla optik nöropati ile ilgili olgu sunumları vardır (1,96). Optik nöropatinin yanı sıra izole yukarı bakış paralizisinin vitamin B 12 eksikliğinin bir özelliği olabileceği de düşünülmüştür (97). Vitamin B 12 eksikliğine bağlı duyu kayıplarından biri de işitme kaybıdır. Gürültüye bağlı işitme kaybı olan hastalarda yapılan bir çalışmada vitamin B 12 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir (98). Başka bir çalışmada ise yaşa bağlı işitme kaybı ile vitamin B 12 eksikliği arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir (99). Tat ve koku duyu kayıpları ile ilgili bilgiler ise olgu sunumları ile sınırlıdır (100,101).

#### VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ VE OTONOMİK DİSFONKSİYON

Önceki literatüre bakıldığında, vitamin B12 eksikliğinin otonomik sinir sistemini etkileyebileceğine işaret eden az sayıda yayın vardır ve genellikle olgu bildirimleri şeklindedirler. Örneğin vitamin B12 eksikliği olan olgularda ortostatik hipotansiyon, impotans, üriner ve fekal inkontinans görüldüğü bildirilmiş (11,14,32,102) ve üç olguda vitamin B12 tedavisi ile ortostatik hipotansiyonun düzeldiği açıklanmıştır (102–104). Bunların dışında vitamin B12 eksikliği olan yaşlı hastalarda tedavi sonrası ortostatik toleransta iyileşme olduğu gösterilmiştir

(3). Vitamin B 12 eksikliğinde otonomik disfonksiyon olabileceğine dair dikkati çeken yayınlar sınırlı sayıdadır. Sözen ve arkadaşları ile Aytemir ve arkadaşları tarafından kalp hızı değişkenliği ile ilgili yapılan iki çalışmada uzun ve kısa dönem kalp hızı değişkenliğini yansıtan ölçümlerin vitamin B12 eksikliği olanlarda sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük olduğu saptanmış ve vitamin B12 eksikliğinin otonomik disfonksiyona neden olabileceği sonucuna varılmıştır (4,5). Beitzke ve arkadaşları tarafından yapılan diğer çalışmada ise, vitamin B12 eksikliği olan 21 hastada pozisyon değişikliklerine hemodinamik ve otonomik cevaplar araştırılıp, vitamin B12 eksikliğinin hemodinamik değişikliklerle birlikte otonomik disfonksiyona neden olabileceği saptanmış ve ortostatik hipotansiyonu olan hastaların vitamin B12 eksikliği açısından taranmaları önerilmiştir (2). Konuyla ilgili diğer iki araştırmanın ilkinde Yağcı ve arkadaşları tarafından vitamin B12 eksikliği olan hastalarda mide boşalma zamanının uzadığı, ancak bozukluğun kan vitamin B12 düzeyiyle korele olmadığı ve vitamin B12 tedavisinden sonra düzelmediği bildirilmiş, diğerinde ise bu sonucun aksine vitamin B12 tedavisiyle mide boşalma zamanının düzeldiği saptanmıştır (6,7).

## VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNDE GÖRÜLEN NÖROPATİNİN PATOGENEZİ

Vitamin B12 eksikliğinin nörolojik belirtileri yeterince anlaşılmamıştır. Santral sinir sistemi demyelinizasyonu nöropatide rol oynayabilir, ancak vitamin B12 eksikliğinin demyelinizasyona nasıl yol açtığı çok iyi bilinmemektedir (103,105). Azalmış S-adenozilmetionin (SAM) ve artmış MMA düzeylerinin buna neden olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. SAM, poliamin sentezi ve transmetilasyon reaksiyonlarında metil vericisi olarak gereklidir. Metilasyon reaksiyonları myelin sentezi ve devamlılığı için gereklidir. SAM eksikliği, fosfotidilkolin gibi anormal metile edilmiş fosfolipidlerin yapımı ile sonuçlanır ve bu da ensefalopati ve myelopatiyi açıklayabilecek santral myelin eksikleri ve anormal nöronal iletimi ile ilişkilidir. Vitamin B 12 eksikliği ile birlikte görülen subakut kombine dejenerasyonun santral sinir sistemindeki metilasyon reaksiyonlarındaki bozuklukla ilişkili olduğu düşünülmektedir (106). Vitamin B

12 eksikliğinde S-adenozilhomosistein (SAH) ve homosistein düzeyleri metionin sentetazın inhibe edilmesine ikincil olarak artar. SAH da SAM aracılı metilasyon reaksiyonlarını inhibe eder (106). Rat oligodendrositleri ile oluşturulan güçlü bir model üzerinde vitamin B12 eksikliğinin myelin temel proteinin bir arjinin grubunun metilasyonundaki bir bozuklukla birlikte nörolojik sorunlara yol açabileceği gösterilmiştir (107). Çeşitli defalar veya 3 saatin üzerinde nitrik oksit kullanılan hastalarda görülen nöropati patogenezinde sorumlu mekanizmanın metionin sentetaz inhibisyonu ile birlikte SAM ve tetrahidrofolat (THF) düzeylerindeki azalma olabileceği düşünülmüştür (108). Bunu destekleyen başka bir çalışmada ise nitrik oksit verilen domuzlarda bozulmuş vitamin B12 fonksiyonuna ikincil olarak progresif ataksi ve spinal nöropati geliştiği gösterilmiş ve nöral dokuda artmış SAH düzeylerinin metilasyon reaksiyonlarını inhibe ederek nöropatiye neden olduğu ileri sürülmüştür (109). Ancak Rousettus aegyptiacus tür yarasalarda kobalaminden fakir diyet sonrası SAM/SAH oranında değişiklik olmaması ile metilasyondaki bozukluğun nöropatideki temel sorun olmadığı gösterilmiştir. Bu da format metabolizması, poliamin sentezi veya bilinmeyen bir yolda metionin etkisinin aracı olabileceğini düşündürmektedir (110). Bunların yanısıra SAM, serotonin, norepinefrin ve dopamin sentezini etkiler. Nörotransmitter sentezi üzerine olan bu etkileri vitamin B12 eksikliğinde görülen mental durum değişikliklerini açıklamada yardımcı olabilir (111).

Nörolojik belirtiler için olası başka bir neden metabolik olarak aktif form olan adenzilkobalamin ile ilgilidir. Adenzilkobalamin L-metilmalonil CoA'nın süksinil CoA'ya dönüşümünde rol alan mitokondriyal bir kofaktördür. Vitamin B12 eksikliği D-metilmalonil CoA'ya dönüşen ve sonra MMA'ya hidrolize olan L-metilmalonil CoA düzeyinde artışa neden olur. Artmış MMA düzeyleri, anormal tek zincir ve dallanmış zincirli yağ asitleri ile birlikte anormal myelinizasyon ve bozuk sinir iletimi ile sonuçlanır (112).

Yapılan hayvan deneylerinde homosisteinin astrositler üzerine olan sitotoksik etkisi gösterilmiştir; bu da vitamin B 12 eksikliği ile birlikte oluşan homosistein düzeylerindeki artışın nöropati patogenezinde rol oynayabileceğini

düşündürmektedir (113). Homosistein; vasküler hasar, ekstrasellüler matriks remodellinginde bozukluklar ve nöronal hücre ölümüne yol açarak nöropatiye neden olabilir (114). Diabetik hastalarda nonarteritik iskemik optik nöropati ile hiperhomosisteinemi arasında ilişki olduğunun gösterilmesi homosisteinin nöropati patogenezindeki rolünü desteklemektedir (115,120).

Üremik hastalarda görülen nöropatiye, oksidatif stres ve artmış siyanid miktarının neden olduğu düşünülmektedir. Siyanid detoksifikasyonu için siyanokobalamin oluşturmak üzere metilkobalamin kullanılmaktadır (117,118).

Tüm bunların dışında son yıllarda ratlarda yapılan çalışmalarla birlikte kobalaminin sinir sisteminde sitokin ve büyüme faktörlerinin düzenlenmesinde çok önemli bir role sahip olabileceği gösterilmiştir (112). Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre kobalamin, santral sinir sisteminde tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin 6 (IL-6) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) işleyişini düzenlemektedir. Bu faktörlerden TNF- $\alpha$  nörotoksik, IL-6 ve EGF nörotropik etki göstermektedir. Kobalamin eksikliğinde TNF- $\alpha$  üretimi artarken, IL-6 ve EGF üretimi azalmaktadır (112,119). Yapılan tüm bu çalışmalar sonucunda vitamin B 12 eksikliğinde bilinmeyen bir kobalamin bağımlı enzim aktivitesinin azalması olası görünmektedir. Nöropsikiyatrik bozuklukların sadece bazı hastalarda veya bazı türlerde görülmesinin nedeninin genetik ve/veya çevresel faktörler olabileceği düşünülmektedir. Bu farklılıkları açıklayabilecek yeni bir kobalamin bağımlı enzim, genetik faktör veya çevresel faktörün keşfedilmesi büyük ölçüde dikkatleri çekecektir (120).

## VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNİN TEDAVİSİ

İlk kez 1948 yılında Karl Folkers ve arkadaşları tarafından tanımlanan vitamin B 12 eksikliğinin klasik tedavisi kristalin vitamin B 12 enjeksiyonlarıdır (121–125). Parenteral tedavide tavsiye edilen uygulama 1000  $\mu$ g kobalaminin bir hafta boyunca günde bir kez, daha sonra bir ay boyunca haftada bir kez ve sonrasında hayat boyu ayda bir kez intramuskuler enjeksiyondur (125,126). Nutrisyonel eksiklik dışındaki diğer nedenlere ikincil vitamin B12 eksikliği

durumlarında oral veya nazal gibi alternatif uygulama yolları önerilmiştir (123,124,127–132). 1950’li yıllardan itibaren yapılan çalışmalarda oral vitamin B12 tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir (133–143). Bir çalışmada vitamin B12 eksikliği bulunan 38 hasta oral ve parenteral tedavi almak üzere iki gruba ayrılmış ve 120 günlük tedavinin sonrasında oral tedavi alan grubun vitamin B12 düzeyleri parenteral alan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni olarak vitamin B12 nin yüksek miktarlarda emiliminin daha iyi olduğu ileri sürülmüştür (123). Vitamin B12 nin emiliminin değişken olması nedeniyle normalde günlük ihtiyaç 2 µg olmasına rağmen oral replasman dozu 1000–2000 µg olacak şekilde önerilmektedir (144–148). Belirtilen dozlarda intrinsik faktör yokluğunda bile yeterli miktarda vitamin B12 emilmektedir. Enjeksiyon uygulaması yerine rutin oral tedavinin kullanımı vitamin B12 tedavisinin maliyetini azaltacaktır (123). Sublingual vitamin B12 tedavisinin bazı hastalarda etkili olabileceği de bildirilmiştir (148). Oral vitamin B 12 tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda tedavinin etkinliği gösterilmiş olmakla birlikte doz ve komplians açısından kontrollü ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır (123). Belirgin nörolojik bozukluğu olan hastalarda zamanında yapılan erken tedavi ile birlikte kognitif disfonksiyonun önlenabilir olması nedeniyle başlangıç tedavisi olarak intramuskuler vitamin B12 enjeksiyonları önerilmektedir (123).

#### VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNDE TEDAVİ SONUÇLARI

Nöropsikiyatrik veya psikiyatrik hastalık tanısıyla izlenen hastalarda, erken tanı ve tedavi, ciddi aneminin yanı sıra geriye dönüşümsüz sinir hasarını da önler. Vitamin B12 eksikliğinin erken tanınmasıyla, ciddi komplikasyonların gelişmesinin önlenmesi mümkün olduğundan, yaşlarına ve önceki sağlık durumlarına bakılmaksızın psikiyatrik hastaların ilk başvurularında serum vitamin B12 seviyelerinin rutin tarama testi olarak kullanılması önerilmektedir (149). Komplikasyonlar geliştikten sonra, vitamin B12 eksikliğinin tanınması ve tedavi edilmesinin sonuçları ise daha az bilinmektedir (95). Gecikmiş tedavinin, hematolojik açıdan yarar sağlamasına karşılık, nörolojik açıdan yüz güldürücü sonuç vermeyeceği kabulü yaygındır. Ancak vitamin B12 eksikliğinin geç tanınması durumunda bile nörolojik komplikasyonların tedaviyle



gerileyebileceğine dair ümit verici yayınlar vardır. Örneğin vitamin B12 eksikliğinde sık karşılaşılan bir yakınma olan parestezinin tedavi ile kısmen de olsa geri döndüğü ve bu nedenle periferik sinirlere ilişkin parestezik yakınmaları olan kişilerde mutlaka akla getirilmesi gereken bir olasılık olduğu bildirilmiştir (12). Pittock ve arkadaşları serum vitamin B12 seviyesi sınırda düşük olup, pernisiyöz anemisi olan 34 yaşındaki bir erkek hastada vitamin B12 tedavisi ile myelopatiye bağlı klinik bulguların yanı sıra, MRI bulgularının da hızla düzeldiğini bildirmişlerdir (13). Kurabayashi ve arkadaşları tarafından bildirilen başka bir olguda ise postgastrektomiye ikincil megaloblastik anemili bir hastada intravenöz metilkobalamin tedavisi sonrası idrar ve gaita inkontinansı ve periferik nöropatide iyileşme görüldüğü belirtilmiştir (11). Sınırdaki vitamin B 12 düzeyi olan hastalarda tedavi için beklenmemelidir; çünkü myelopati, demans ve mental bozuklukların kötüleşmesi ile ortaya çıkabilecek sonuçlar tedavinin dezavantajından çok daha önemlidir (150).

Diabetes mellitusun en sık komplikasyonlarından biri olan periferik nöropati gelişiminde vitamin B12 tedavisi somatik ve otonomik semptomları iyileştirmektedir (151,152). Son zamanlardaki diyaliz tedavisindeki teknik gelişmelere rağmen insidansı hala yüksek olan üremik nöropatili hastalarda intravenöz metilkobalamin uygulamasının güvenli ve yararlı olduğu, hastaların ağrı ve parestezilerinin azaldığı Kuwabara ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (153).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma üçüncü basamak bir sağlık merkezi olan Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nin İç Hastalıkları AD'da Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Araştırma süresince Dünya Tıp Birliği ( WMA ) HELSİNKİ Bildirgesi ve Dünya Psikiyatri Birliği HAWAİİ Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamaları ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Kuralları'na uyulmuştur.

Ağustos 2004-Mayıs 2005 tarihleri arasında değişik yakınmalarla anabilim dalımız polikliniklerine başvuran ve vitamin B12 düzeyleri 200 pg/mL'nin altında olduğu tesbit edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta seçimi düşük vitamin B12 düzeyine dayanılarak yapıldı. Vitamin B12 eksikliği tanısını yeni almış, daha önce vitamin B12 tedavisi almamış ve otonomik disfonksiyona neden olabilecek hastalık, ilaç kullanımı, alkol veya madde bağımlılığı öyküsü olmayan yirmi hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri Tablo V'te gösterilmiştir. Kontrol grubu olarak gönüllü, sağlıklı yirmi kişi seçildi. Kontrol grubundaki kişilerin kan biyokimyası değerleri (açlık kan şekeri, kreatinin, üre, transaminaz, tiroid fonksiyon testleri, elektrolit), hemogram, serum folat ve vitamin B12 düzeyleri normal sınırlar içindeydi. Yapılan fizik muayenelerinde sistemik hastalık bulgusu tesbit edilmedi.

**Tablo - V:** Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri

<b>Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri</b>
* 18-70 yaş * Vitamin B12 düzeyinin 200 pg/mL'nin altında olması ve daha önce vitamin B12 tedavisi almamış olması

**Dışlama kriterleri:** Otonomik disfonksiyona neden olabilecek sistemik hastalıklar (diabetes mellitus, Sjögren sendromu, amiloid, vb.), nörolojik hastalıklar, endokrinolojik hastalıklar, organ yetmezlikleri (kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği), elektrolit dengesizlikleri ve paraproteinemisi olanlar, beta veya alfa bloker, beta veya alfa mimetik ilaçlar veya antikolinerjik tedavi alanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların hiçbirinde alkol veya madde bağımlılığı öyküsü yoktu. Tüm hastaların serum folat düzeyleri normal sınırlar (> 7 ng/ml) içindeydi. Yapılan biyokimyasal testlerin sonuçları ve fizik muayene bulgularına göre hastaların hiçbirinde sistemik hastalık bulgusu tesbit edilmedi. Çalışmada yer alan olguların dışlanma kriterleri Tablo VI'da gösterilmiştir.

**Tablo - VI:** Olguların çalışmadan dışlanma kriterleri

<b>Çalışmadan Dışlama Kriterleri</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>* Yaş &lt;18 veya &gt; 70</li><li>* Otonomik disfonksiyona neden olabilecek hastalık öyküsü olması (Diabetes mellitus, Sjögren sendromu, amiloidoz, vb)</li><li>* Organ yetmezliği bulunması (kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği)</li><li>* Elektrolit dengesizliği bulunması</li><li>* Paraproteinemi bulunması</li><li>* Hipotiroidi veya hipertiroidi</li><li>* Nörolojik hastalıklar</li><li>* Beta veya alfa bloker, beta veya alfa mimetik ilaçlar veya antikolinerjik ilaç kullanımı</li><li>* Folat eksikliği bulunması</li></ul>

Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Hastaların ayrıntılı anamnezleri kaydedildi. Otonomik disfonksiyonla birlikte ortaya çıkabilecek sistemik belirtiler çalışmanın başında ve 4 aylık vitamin B12 tedavisi sonrasında sorgulandı. Otonomik disfonksiyonla birlikte ortaya çıkabilecek sistemik belirtiler Tablo VII'de özetlenmiştir. Kullanmakta oldukları ilaçlar ve ajanlarla birlikte alkol veya madde bağımlılığı olup olmadığı soruldu. Hastalardan vitamin B12 düzeyi istenilme nedenleri kaydedildi. Tüm hastalardan ve kontrol grubundaki kişilerden sabah 08:30'da en az 12 saatlik açlık sonrası antekubital bölgeden hemogram ve biyokimyasal testler için venöz kan örnekleri alındı. Tüm hastaların ve kontrol grubundaki kişilerin hemogram, açlık serum glukoz, kreatinin, alanin transaminaz, laktat dehidrogenaz değerleri, 12 saatlik açlık sonrası alınan serum örneğinde spektrofotometrik yöntem ile Roche/Hitachi 917 otoanalizörü ile ölçüldü. Serum folat ve vitamin B12 düzeyleri ile tiroid fonksiyon testleri (serbest T4 ve TSH) kemilüminisans yöntemi ile Modular E-170 otoanalizörü ile ölçüldü. 12 derivasyonlu elektrokardiyogramları alındı (Nihon Kohden Cardiofax GEM, Ecg-9020K, Japonya).

**Tablo - VII:** Otonomik disfonksiyonla birlikte ortaya çıkabilecek sistemik bulgular

<b>Otonomik disfonksiyonla birlikte ortaya çıkabilecek sistemik bulgular</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>* Postural (ortostatik) hipotansiyon ve postural değişmelerle ortaya çıkan başdönmesi, başağrısı, ve görsel yakınmalar</li><li>* Sıcak intoleransı, anhidroz ve hiperhidroz şeklinde terleme bozuklukları</li><li>* Gastrointestinal kramplar, reflü, konstipasyon, kusma, açıklanamayan diyare, meteorizm, dispepsi gibi gastrointestinal sistem bozuklukları</li><li>* Erektile impotans, noktüri, oligüri, idrar retansiyonu, inkontinansı, artmış rezidü idrar ve sık üriner sistem infeksiyonları gibi genitoüriner sistem bozuklukları</li><li>* Taşikardi ve asemptomatik kardiyak iskemi</li><li>* Ekstremitte ağrıları ve özellikle nokturnal ekstremitte krampları ve paresteziler</li><li>* Yorgunluk, halsizlik</li></ul>

Çalışmaya alınan hastalara çalışmanın başlangıcında ve 4 aylık vitamin B12 tedavisi sonrasında standart kardiyak otonomik disfonksiyon testleri uygulandı. Otonomik disfonksiyonun tesbiti için kullanılan testler; ortostatik hipotansiyon ölçümü, ayağa kalkmaya kalp hızı cevabı testi, Valsalva manevrasına karşı kalp hızı cevabı testi ve solunuma karşı kalp hızı cevabı testini içermekteydi (154,155). Jassal ve arkadaşlarının önerileri doğrultusunda 2 veya daha fazla anormal kalp hızı cevabı test sonuçları varlığı tam parasempatik disfonksiyon olarak tanımlandı. Sadece 1 anormal kalp hızı cevabı test sonucu olan hastalar sınırlı parasempatik disfonksiyona sahip olarak tanımlandı. Tam parasempatik disfonksiyon ve sempatik disfonksiyon (örneğin; ortostatik hipotansiyon) birlikteliği kombine disfonksiyon olarak tanımlandı (156).

### **Otonomik Disfonksiyon Testleri:**

Otonomik fonksiyon testleri sempatik ve parasempatik sistem tutuluşlarını ayırt ederek tesbit etmeye yardımcı olur.

- 1) İstirahat taşikardisi: 10 dakikalık yatar durumda istirahati takiben yapılan elektrokardiyografi kaydında kalp hızının dakikada 100'ün üzerinde olması patolojiktir.
- 2) Postural kan basıncı değişiklikleri: Yatar durumdan dikey duruma gelmekle sistolik ve diyastolik kan basıncında gözlenen değişmelerin ölçümüne dayanan bu testle 10 dakikalık yatar durumda istirahat sonrası ve dikey duruma geldikten 3 dakika sonra yapılan kan basıncı ölçümlerinde sistolik kan basıncında 20 mmHg, diyastolik kan basıncında 10 mmHg azalma ortostatik hipotansiyonun varlığı olarak değerlendirilir.
- 3) Postural nabız değişiklikleri: Postural kan basıncı değişikliklerine benzer şekilde nabız sayısında da postural değişiklikler görülür. Normal olarak yatar durumdan ayağa kalkmak veya dikey duruma getirilmekle R-R intervali kısalarak taşikardi ortaya çıkar. Bu artış yaklaşık olarak 15. vuru da maksimal ve 30. vuru dolaylarında da minimal değerlere ulaşır. Bu gözlemler 30:15 oranını hesaplamayı gündeme getirmiştir. 30:15 oranının 1.04 ve üzerinde bir rakam ortaya koyması normalde beklenir. 1.03 ve 1.01 arasındaki değerler borderline tutuluşu, 1.00 değeri ise otonomik nöropatiyi işaret etmektedir.
- 4) Solunumsal manipulasyonlarla kalp hızı ölçümleri: Postural değişimlerle değil solunumsal manipulasyonlarla ortaya çıkan R-R interval değişimleri daha pratik uygulamalar olarak gündeme gelmiştir. Bu uygulama 1 dakikalık sakin solumayı takiben 1 dakika içinde 5 saniye inspirasyon 5 saniye ekspirasyon ile her biri 10 saniye süren 6 solunum siklusunun 1 dakika içinde ortaya çıkardığı maksimum ve minimum kalp hızı değerlerinin hesaplanması şeklinde gerçekleştirilmektedir. Kalp hızı değişim farklarının hesaplanmasına dayanan bu yöntemde 15 /dk ve üzerindeki değerler normaldir. 14 /dk ve 11 /dk arası değerler sınırdaki tutuluşu göstermektedir. 10 /dk ve altında elde edilen değerler ise otonomik nöropati tanısını koydurmaktadır.

5) Valsalva manevrası: Derin inspiriyumu takiben glottisi kapatılarak zorlu ekspirasyon yapılması suretiyle intratorasik basıncın 40 mmHg düzeylerinde artırılması kalbe venöz dönüşümü engellemektedir. İntratorasik basıncın 15 saniye süre ile artırılması standard bir uygulamadır. Ortaya çıkan kardiyovasküler sistem reaksiyonları 4 fazda incelenir. Birinci faz zorlu ekspiriyumun başlamasıyla 2-3 saniye sürer ve bu sırada kan basıncında bir artış ve nabız sayısında hafif bir azalma olur. Bunu ikinci faz izler ve kan basıncının düşmeye başlaması ile birlikte nabız sayısında artma görülür. İkinci faz süresince de devam eden bu faz yaklaşık 10-12 saniye sürer ve oluşan değişmelerin nedeni venöz dönüşümün bloke edilmiş (azalmış) olmasıdır. İkinci fazın sonlandırılması ile 1-2 saniye süreli üçüncü faza geçiş görülür. İntratorasik basıncın ortadan kalkması ile venöz dönüşüm serbestleşeceği ve aortik sistem üzerine uygulanan basınç ortadan kalkacağı için kan basıncında çok ani ve çok kısa süreli düşüş ortaya çıkar ve bunu takiben reaktif kan basıncı artışı (rebound hipertansiyon) ve dikkate değer bir bradikardi gözlenir ki bu evre de dördüncü fazı oluşturur. Normal spontan solunuma devam eden hastanın kan basıncı ve nabız sayısı da bir dakika sonra bazal değerlere geri döner. Değerlendirmede Valsalva oranı kullanılmaktadır. Bu oran bilinen R-R interval oranının tesbitine dayanmaktadır. En uzun R-R intervalinin en kısa R-R intervaline oranı normalde 1.21 değerinin üzerindedir. Bu değer üzerindeki değerler normal olgularda elde edilir. 1.11-1.20 arası değerler borderline değişiklik olarak yorumlanır. 1.10 ve bunun altında kalan değerler ise kesinlikle anormal olarak yorumlanmaktadır.

Kardiyak otonomik disfonksiyon testleri Tablo VIII'de özetlenmiştir.

**Tablo - VIII: Kardiyak otonomik disfonksiyon testleri**

Test	Tanım	Açıklama		
		Normal	Sınırdı	Anormal
*Ayağa kalkmaya kalp hızı cevabı testi (30:15 oranı)	Yatar durumda 10 dakikalık istirahat periodunu takiben kişinin ayağa kalkmasından 1 dakika öncesinden başlanılıp, ayağa kalktıktan 30 saniye sonrasına kadar 25 mm/sn hızdaki kağıda EKG monitorizasyonu yapıldı. Ayağa kalkmaya başladıktan sonraki 30. saniyedeki milimetre olarak ölçülen R-R aralığının 15. saniyedeki R-R aralığına olan oranı kaydedildi.	$\geq 1.04$	1.01-1.03	$\leq 1.00$
*Valsalva manevrasına kalp hızı cevabı testi	Hasta yatar durumda ve açık glottis ile 15 saniye süresince sabit bir dirence (40 mmHg) karşı zorlu ekspirasyon yapar iken EKG monitorizasyonu yapılır. Manevradan sonraki en uzun R-R aralığının manevra sırasında veya hemen sonrasındaki en kısa R-R aralığına oranı hesaplandı.	$\geq 1.21$	1.11-1.20	$\leq 1.10$
*Solunuma kalp hızı cevabı testi	Hasta yatar durumda ve dakikada altı solunum olacak şekilde derin nefes alıp verirken EKG monitorizasyonu yapıldı. İnspirasyon sırasındaki maksimum kalp hızı ile ekspirasyon sırasındaki minimum kalp hızı farkı hesaplandı. Birbirini takip eden 6 inspirasyon-ekspirasyon siklusları için bulunan ortalama fark sonuç olarak kaydedildi.	$\geq 15$ bpm	11-14 bpm	$\leq 10$ bpm
İstirahat taşikardisi	Hasta en az 10 dakika yatar durumda istirahat ettikten sonra EKG kaydı alındı.	İstirahatte 110/dk'nın üzerindeki kalp hızı istirahat taşikardisi olarak yorumlandı.		
Ortostatik hipotansiyon	10 dakikalık yatar durumdaki istirahati takiben ve ayağa kalktıktan 3 dakika sonra kan basıncı kaydedildi.	Ayağa kalkmayı takiben 3 dakika içinde sistolik kan basıncında en az 20 mmHg, diyastolik kan basıncında en az 10 mmHg azalma olması halinde ortostatik hipotansiyon varlığı olarak kabul edildi.		



Tek araştırma merkezli olarak yürütülen çalışmayla ilgili olarak araştırmacı, aday hastayı bilgilendirdi. Kabul eden hastalara ‘ Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu ’ belgesi imzalatıldı.

Elde edilen tüm bu parametrelerin sonuçları aşağıda belirtilen istatistiki analiz yöntemleri ile değerlendirildi.

Verilerimizin istatistiksel değerlendirilmesinde sayısal değişkenlerin ikili grup karşılaştırmaları yapılırken student t test kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlendi.

Tüm analizler SPSS 10.5 for Windows istatistik paket programında yapıldı ve  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 16 kadın (% 80), 4 erkek (% 20) toplam 20 olgu dahil edildi. Olguların yaş ortalaması  $42,45 \pm 12,07$  olup yaş aralığı 19-69 yıldır. Kontrol grubu olarak sağlıklı gönüllü 12 kadın (% 60), 8 erkek (% 40) toplam 20 kişi alındı. Kontrol grubundaki kişilerin yaş ortalaması  $41,90 \pm 11,93$  olup yaş aralığı 18-59 yıldır. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve bazal laboratuvar değerleri Tablo IX'da gösterildi. Hasta ve kontrol gruplarının açlık serum glukozu, serum kreatinin, alanin transaminaz, tiroid stimüle edici hormon, serum laktat dehidrogenaz ve serum bilirubin düzeyleri normal sınırlar içinde tesbit edildi. Bazal laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubunun serum alanin transaminaz düzeyi hasta grubundan daha yüksek bulundu. Açlık serum glukozu, serum kreatinin, tiroid stimüle edici hormon, serum laktat dehidrogenaz düzeyleri arasında fark tesbit edilmedi.

**Tablo - IX:** Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve bazal laboratuvar değerleri

Değişkenler	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
Yaş	$42,45 \pm 12,07$	$41,90 \pm 11,93$	0.961
Açlık serum glukozu (mg/dl)	$92,35 \pm 10,35$	$85,75 \pm 10,11$	0.614
Serum kreatinin (mg/dl)	$0,71 \pm 0,16$	$0,77 \pm 0,19$	0.575
Alanin transaminaz (U/L)	$18,80 \pm 6,13$	$25,20 \pm 9,83$	0.023
TSH ( $\mu$ U/ml)	$1,56 \pm 0,91$	$2,01 \pm 1,03$	0.568
LDH (U/L)	$296,30 \pm 83,76$	$341,95 \pm 47,10$	0.028

Hasta ve kontrol gruplarının tedavi öncesi hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında hemoglobin, hematokrit, lökosit ve trombosit düzeyleri arasında fark tesbit edilmedi ( $p > 0.05$ ). Ortalama eritrosit hacmi ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonunun hasta grubunda beklenenden farklı olarak anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ). Hasta grubundaki beş kişide vitamin B12 eksikliğinin yanı sıra demir eksikliği anemisi de bulunmaktaydı; bu nedenle bu hastalarda ortalama eritrosit hacmi ve eritrosit hemoglobin konsantrasyonu normalin altında bulundu. Demir eksikliği anemisi olan beş hasta çıkarılıp istatistiksel analiz tekrarlandığında ortalama eritrosit hacimlerinin hasta ve kontrol gruplarında farklı olmadığı görüldü ( $p > 0.05$ ). Vitamin B12 düzeyi ise hasta grubunda anlamlı olarak düşük tesbit edildi ( $p < 0.05$ ). Her iki grubun tedavi öncesi hematolojik parametreleri Tablo X’da verildi.

**Tablo - X:** Hasta ve kontrol gruplarının tedavi öncesi hematolojik parametreleri

	<b>Hasta grubu (n=20)</b>	<b>Kontrol grubu (n=20)</b>	<b>p</b>
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	12,69 ± 2,42	14,85 ± 1,66	0.112
<b>Hematokrit (%)</b>	38,79 ± 5,86	44,08 ± 4,49	0.375
<b>MCV (fL)</b>	82,29 ± 8,87	87,60 ± 1,99	0.003
<b>MCH (pg)</b>	26,85 ± 4,28	29,6 ± 1,42	0.000
<b>Lökosit (x10<sup>3</sup>/µL)</b>	6,83 ± 2,17	7,13 ± 1,77	0.514
<b>Trombosit (x10<sup>3</sup>/µL)</b>	268,1 ± 79,02	258,1 ± 55,05	0.083
<b>Vitamin B12 (pg/mL)</b>	150,15 ± 23,41	312,54 ± 108,81	0.006

Kontrol grubu ve tedavi sonrası hasta grubunun hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında hemoglobin, ortalama eritrosit hacmi, serum laktat dehidrogenaz ve vitamin B12 düzeylerinin arasında farklılık tesbit edilmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo XI).

**Tablo - XI:** Kontrol grubu ve tedavi sonrası hasta grubunun hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

	<b>Hasta grubu (n=20) (Tedavi sonrası)</b>	<b>Kontrol grubu (n=20)</b>	<b>P</b>
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	13,82 ± 1,54	14,84 ± 1,66	0.194
<b>MCV (fL)</b>	85,43 ± 5,92	87,60 ± 3,80	0.959
<b>LDH (U/L)</b>	321,45 ± 86,15	341,95 ± 47,10	0.067
<b>Vitamin B12 (pg/mL)</b>	488,85 ± 113,95	312,54 ± 108,81	0.526

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin, vitamin B12 düzeyleri ve ortalama eritrosit hacimleri Tablo XII'de gösterilmiştir.

**Tablo - XII:** Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası hematolojik parametreleri

Hasta No	Hemoglobin (g/dL)		MCV (fL)		B12 düzeyi (pg/mL)	
	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS
1	12,50	11,80	89,00	84,70	149,00	426,00
2	12,50	12,70	85,00	88,00	190,00	602,00
3	14,90	12,90	93,00	88,00	133,00	442,00
4	14,00	13,20	82,00	81,20	138,00	786,00
5	8,30	14,00	68,00	87,00	184,00	640,00
6	11,20	13,00	82,00	87,00	146,00	545,00
7	13,70	12,80	88,00	86,50	154,00	462,00
8	14,80	15,90	87,00	84,60	110,00	470,00
9	15,70	15,70	94,00	93,00	156,00	408,00
10	9,90	10,00	67,00	66,00	135,00	478,00
11	13,70	13,90	80,00	80,00	140,00	367,00
12	10,10	14,30	69,00	86,00	186,00	482,00
13	8,50	13,10	66,00	79,90	134,00	534,00
14	15,70	16,90	89,00	87,00	149,00	306,00
15	14,50	15,00	86,00	88,00	165,00	368,00
16	13,70	13,60	83,00	83,00	148,00	442,00
17	8,80	14,40	73,80	94,00	99,00	352,00
18	14,00	14,00	86,00	87,00	178,00	606,00
19	14,90	15,30	86,00	86,00	158,00	494,00
20	12,30	13,80	92,00	91,80	151,00	567,00
Ortalama	12,68	13,82	82,29	85,44	150,15	488,85

(TÖ = Tedavi Öncesi, TS = Tedavi Sonrası)

Hasta grubunda vitamin B12 düzeyi incelenme nedenlerine bakıldığında 7 (% 35) hastada anemi, 6 (% 30) hastada halsizlik, 3 (% 15) hastada parestezi, 3 (% 15) hastada başağrısı, 1 (% 5) hastada trombositopeni nedeniyle istenildiği görüldü. Vitamin B12 istenme nedenleri Tablo XIII’de gösterilmiştir.

**Tablo - XIII:** Vitamin B12 istenme nedenleri

<b>Vitamin B12 düzeyi istenme nedenleri</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Anemi	7	35
Halsizlik	6	30
Parestezi	3	15
Baş ağrısı	3	15
Trombositopeni	1	5

Otonomik disfonksiyonla ortaya çıkabilecek belirtiler tedavi öncesi ve sonrası sorgulandığında 20 hastanın 16’sında halsizlik tedavi öncesi tariflenirken tedavi sonrası 8 hastada yakınmanın düzeldiği gözlemlendi. Başlangıçta 10 hastada parestezi tariflenirken 4 hastada tedavi sonrası düzelme olduğu görüldü. Tedavi öncesi 9 hastada ekstremitte ağrısı, 5 hastada nokturnal ekstremitte krampları, 2 hastada bulantı, kusma, 1 hastada distansiyon, 7 hastada sıcak intoleransı yakınmalarında tedavi sonrasında düzelme tariflenmedi. Çarpıntı tarifleyen 6 hastadan 1’i, konstipasyonu olan 3 hastadan 1’i, hiperhidroz tarifleyen 5 hastadan 1’i, noktüri tarifleyen 8 hastadan 1’i ve kilo kaybı tarifleyen 1 hasta yakınmalarının düzeldiğini belirtti. Otonomik disfonksiyonla ortaya çıkabilecek belirtilerin vitamin B12 tedavisine yanıtları Tablo XIV’de gösterildi.

**Tablo - XIV:** Otonomik disfonksiyonla ortaya çıkabilecek belirtilerin vitamin B12 tedavisine yanıtları

Semptom	Hasta sayısı	B12 tedavisine yanıt	
		Yok	Var
Halsizlik	16	8	8
Parestezi	10	6	4
Ekstremitte ağrısı	9	9	0
Nokturnal ekstremitte krampları	5	5	0
Çarpıntı	6	5	1
Bulantı, kusma	2	2	0
Konstipasyon	3	2	1
Distansiyon	1	1	0
Hiperhidroz	5	4	1
Noktüri	8	7	1
Sıcak intoleransı	7	7	0
Kilo kaybı	1	0	1

Kontrol grubundaki kişilerden hiçbirinde anormal kalp hızı cevabı veya ortostatik hipotansiyon bulgusu yoktu. Kontrol grubundaki kişilerin otonomik disfonksiyon test sonuçları Tablo XV’te gösterilmiştir.

**Tablo - XV:** Kontrol grubundaki kişilerin kardiyak otonomik disfonksiyon test sonuçları

Kontrol grubundaki kişilerin kardiyak otonomik disfonksiyon test sonuçları					
Kontrol	İstirahat taşikardisi	Ortostatik hipotansiyon	Valsalva	Solunum	Ayağa kalkma
1	73 /dk	-	1.37 (N)	15 (N)	1.12 (N)
2	88 /dk	-	1.21 (N)	15 (N)	1.20 (N)
3	84 /dk	-	1.23 (N)	16 (N)	1.06 (N)
4	68 /dk	-	2.42 (N)	15 (N)	1.05 (N)
5	78 /dk	-	1.69 (N)	20 (N)	1.12 (N)
6	92 /dk	-	1.59 (N)	24 (N)	1.05 (N)
7	64 /dk	-	1.28 (N)	17 (N)	1.06 (N)
8	67 /dk	-	2.20 (N)	16 (N)	1.12 (N)
9	60 /dk	-	1.26 (N)	15 (N)	1.09 (N)
10	71 /dk	-	1.71 (N)	16 (N)	1.06 (N)
11	65 /dk	-	1.50 (N)	17 (N)	1.05 (N)
12	80 /dk	-	1.22 (N)	16 (N)	1.07 (N)
13	65 /dk	-	1.46 (N)	16 (N)	1.10 (N)
14	66 /dk	-	1.46 (N)	24 (N)	1.13 (N)
15	57 /dk	-	1.30 (N)	16 (N)	1.09 (N)
16	88 /dk	-	1.69 (N)	23 (N)	1.06 (N)
17	70 /dk	-	1.50 (N)	15 (N)	1.06 (N)
18	72 /dk	-	1.26 (N)	16 (N)	1.09 (N)
19	77 /dk	-	1.64 (N)	16 (N)	1.07 (N)
20	84 /dk	-	1.76 (N)	19 (N)	1.06 (N)

Vitamin B12 eksikliği olan hasta grubunun otonomik disfonksiyon test sonuçları Tablo XVI'da özetlenmiştir. Hasta grubundaki 20 kişiden 19'unda (% 95) en az bir aşikâr-anormal veya sınırda-anormal otonomik disfonksiyon test sonucu mevcuttu.



Vitamin B12 tedavisi öncesinde 20 hastanın hiçbirinde istirahat taşikardisi gözlenmedi. Sadece bir hastada sempatik disfonksiyon bulgusu olan ortostatik hipotansiyon vardı. Ayrıca yine bu vakada aşikâr-anormal ayağa kalkmaya kalp hızı cevabı ile sınırda-anormal solunuma kalp hızı cevabı olduğu görüldü ve kombine disfonksiyon olarak belirtildi. Vitamin B12 tedavisi ile ortostatik hipotansiyonla birlikte kalp hızı cevabı testlerinin düzeldiği görüldü.

Valsalvaya karşı kalp hızı cevabı testi 3 hastada (% 15) aşikâr-anormal ve 3 hastada (% 15) sınırda-anormal tesbit edildi. Geriye kalan 14 hastada (%70) valsalvaya kalp hızı cevabı normaldi. Vitamin B12 tedavisi sonrasında aşikâr-anormal test sonuçları olan 3 hastada bu cevapların sınırda-anormal olacak şekilde, sınırda-anormal test sonuçları olan diğer 3 hastanın 2'sinde ise normal olacak şekilde gerilediği görüldü.

Solunuma kalp hızı cevabı test sonuçlarına bakıldığında 20 hastanın 11'inde (% 55) aşikâr-anormal test sonucu ve 5'inde (% 25) sınırda-anormal test sonucu tesbit edildi. Hastaların 4'ünde (% 20) test sonuçları normaldi. Aşikâr-anormal test sonuçları olan 11 hastanın 7'sinde vitamin B12 tedavisi sonrasında test sonuçlarında gerileme görülmezken, 3 hastada sınırda-anormal ve 1 hastada normal olacak şekilde gerilediği görüldü.

Ayağa kalkmaya kalp hızı cevabı test sonuçları 7 hastada (% 35) aşikâr-anormal ve 1 hastada (% 5) sınırda-anormal tesbit edildi. Bu hastaların tedavi sonrası test sonuçları değerlendirildiğinde tedavi öncesi aşikâr-anormal test sonucu olan bir hastada düzelme görülmezken, diğer anormal test sonuçları olan hastaların tedavi sonrası test sonuçlarının normal olduğu görüldü.

Vitamin B12 eksikliği tedavisi öncesinde 10 hastada (% 50) tam parasempatik disfonksiyon, 9 hastada (% 45) sınırlı parasempatik disfonksiyon saptanırken geriye kalan 1 hastanın (% 5) test sonuçları normaldi. Sadece 1 hastada (% 5) sempatik disfonksiyon bulgusu olan ortostatik hipotansiyon mevcuttu.

**Tablo – XVI: Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kardiyak otonomik disfonksiyon test sonuçları**

<b>Hastaların tedavi öncesi ve sonrası kardiyak otonomik disfonksiyon test sonuçları</b>												
<b>Hasta No</b>	<b>İstirahat taşikardisi TÖ</b>	<b>Ortostatik hipotansiyon TÖ</b>	<b>Valsalva TÖ</b>	<b>Solunum TÖ</b>	<b>Ayağa kalkma TÖ</b>	<b>Yorum</b>	<b>İstirahat taşikardisi TS</b>	<b>Ortostatik hipotansiyon TS</b>	<b>Valsalva TS</b>	<b>Solunum TS</b>	<b>Ayağa kalkma TS</b>	<b>Yorum</b>
1	75 /dk	-	1.36 (N)	3 (A)	1.07 (N)	Sınırlı PS	68/dk	-	1.40 (N)	11 (S)	1.06 (N)	Sınırlı PS
2	66 /dk	-	1.32 (N)	6 (A)	1.00 (A)	Tam PS	55 /dk	-	1.22 (N)	2 (A)	1.35 (N)	Sınırlı PS
3	67 /dk	-	1.44 (N)	7 (A)	1.00 (A)	Tam PS	66 /dk	-	1.41 (N)	9 (A)	1.33 (N)	Sınırlı PS
4	78 /dk	-	1.05 (A)	10 (A)	1.06 (N)	Tam PS	77 /dk	-	1,12 (S)	12 (S)	1.13 (N)	Tam PS
5	74 /dk	-	1.35 (N)	10 (A)	1.05 (N)	Sınırlı PS	61 /dk	-	1.55 (N)	10 (A)	1.11 (N)	Sınırlı PS
6	67 /dk	-	1.62 (N)	11.6 (S)	1.02 (S)	Tam PS	64 /dk	-	2.06 (N)	28 (N)	1.33 (N)	Normal
7	82 /dk	-	1.50 (N)	6 (A)	1.08 (N)	Sınırlı PS	65 /dk	-	1.21 (N)	8 (A)	1.21 (N)	Sınırlı PS
8	68 /dk	-	1.08 (A)	5 (A)	1.14 (N)	Tam PS	72 /dk	-	1.11 (S)	15 (N)	1.11 (N)	Sınırlı PS
9	62 /dk	-	1.08 (A)	8 (A)	1.05 (N)	Tam PS	55 /dk	-	1.13 (S)	7 (A)	1.05 (N)	Tam PS
10	84 /dk	-	1.22 (N)	16 (N)	1.00 (A)	Sınırlı PS	80 /dk	-	1.69 (N)	16 (N)	1.00 (A)	Sınırlı PS
11	65 /dk	+	1.64 (N)	14 (S)	1.00 (A)	Kombine disfonksiyon	58 /dk	-	1.56 (N)	27 (N)	1.12 (N)	Normal
12	82 /dk	-	1.38 (N)	11 (S)	1.06 (N)	Sınırlı PS	78 /dk	-	2.00 (N)	16 (N)	1.28 (N)	Normal
13	82 /dk	-	1.56 (N)	2 (A)	1.14 (N)	Sınırlı PS	62 /dk	-	1.73 (N)	9 (A)	1.25 (N)	Sınırlı PS
14	86 /dk	-	1.13 (S)	14 (S)	1.00 (A)	Tam PS	84 /dk	-	1.64 (N)	26 (N)	1.14 (N)	Normal
15	76 /dk	-	1.35 (N)	19 (N)	1.00 (A)	Sınırlı PS	88 /dk	-	1.40 (N)	18 (N)	1.23 (N)	Normal
16	85 /dk	-	1.36 (N)	22 (N)	1.25 (N)	Normal	86 /dk	-	1.46 (N)	10 (A)	1.23 (N)	Sınırlı PS
17	82 /dk	-	1.13 (S)	2 (A)	1.06 (N)	Tam PS	74 /dk	-	1.60 (N)	4 (A)	1.12 (N)	Sınırlı PS
18	81 /dk	-	1.14 (S)	13 (S)	1.21 (N)	Tam PS	95 /dk	-	1.20 (S)	26 (N)	1.07 (N)	Sınırlı PS
19	81 /dk	-	1.43 (N)	6 (A)	1.15 (N)	Sınırlı PS	80 /dk	-	1.23 (N)	11 (S)	1.05 (N)	Sınırlı PS
20	75 /dk	-	1.23 (N)	20 (N)	1.00 (A)	Sınırlı PS	72 /dk	-	2.00 (N)	16 (N)	1.43 (N)	Normal

## TARTIŞMA

Vitamin B12 eksikliği, spinal kordda geri dönüşümsüz dorsal ve lateral kolon hasarı, periferik nöropati, ilerleyici demanstan aşikâr psikoza kadar değişen nöropsikiyatrik bozukluklara ilerleyebilir (4). Tüm bu nörolojik patolojiler, myelin kılıf hücrelerinde metilasyonun bozulmasına bağlanmıştır (105). 1855 yılında Addison'un klasik klinik pernisiyöz anemi tanımlamasında son dönem hastalardaki nörolojik bozukluklar sadece deliryum ve konfüzyondu (14). 1887 yılında Lichtheim anemi, ataksi ve parestezileri ve vitamin B12 eksikliği olan üç hastayı bildirmiş ve bir tanesinin otopsisinde ciddi spinal kord dejenerasyonunu göstermiştir (14).

Bu çalışma ile vitamin B12 eksikliğinin otonomik disfonksiyona neden olup olmayacağı, eğer oluyorsa vitamin B12 tedavisine cevap verip vermeyeceği ve bu hastalarda otonomik disfonksiyon ile hematolojik sorunlar arasında ilişki olup olmadığı incelenmek istenmiştir.

Çalışmamızda vitamin eksikliği serum vitamin B12 düzeyi incelenerek tesbit edilmiştir. Vitamin B12 düzeyine dayanan ölçümlerin vitamin B12 eksikliği tanısının atlanmasına neden olabileceği bildirilmekle birlikte, vitamin B12 eksikliği şüphelenilen tüm vakalarda hala zorunlu olan bir testtir (32,93). Homosistein ve MMA seviyelerinin ölçümü, sınırda veya düşük-normal vitamin B12 düzeyi olan hastalarda vitamin B12 eksikliğinin tanısı için önerilmektedir (38). Homosistein ve MMA düzeyleri vitamin B12 eksikliğinin yanı sıra böbrek yetmezliği, folat eksikliği, volüm kontraksiyonu, ciddi enzim bozuklukları ile değişebilmektedir (39-44). Ayrıca bu testlerin maliyeti yüksek, bulunabilirliği az ve ölçüm yöntemi komplekstir.

Çalışmamızda vitamin B12 eksikliği bulunan hastaların bazal hemoglobin, hematokrit, lökosit sayısı ve trombosit sayısı gibi hematolojik parametreleri ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tesbit edilmedi. Hasta grubunda bazal ortalama eritrosit hacmi ve ortalama hemoglobin konsantrasyon değerleri

beklenenin aksine kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük tesbit edildi. Hasta grubundaki 5 vakada vitamin B12 eksikliğinin yanı sıra demir eksikliği anemisinin de bulunmasının ortalama eritrosit hacim ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyon ortalamalarını dūşürmüő olabileceği dūőünölerek bu 5 vaka çıkarılarak istatistiksel analiz tekrarlandı ve ortalama eritrosit hacim ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonlarının hasta ve kontrol gruplarında farklı olmadığı görüldü.

Anemi yokluğunda vitamin B12 eksikliğine bağlı nöropsikiyatrik bozuklukların nadir olduğu dūőünölmemelidir. Vitamin B12 eksikliğine bağlı olabilecek nörolojik sendromu olan hastada serum vitamin düzeyinin sınırdaki düşük olması, normal ortalama eritrosit hacmi, lökosit veya trombosit sayıları veya normal serum laktat dehidrogenaz veya serum bilirubin konsantrasyonları olması vitamin B12 eksikliği tanısına karőıt bulgular değildir (32). Hatta normal lökosit sayısı, trombosit sayısı, serum laktat dehidrogenaz ve bilirubin konsantrasyonlarının, hafif anemisi olan veya anemisi olmayan vitamin B12 eksikliği bulunan hastalarda tipik özellikler olabileceği de bildirilmiőtir (32). Anemi yokluğunda nöropsikiyatrik belirti ve bulguların saptanılması bazı vitamin B12 eksikliği vakalarında çok iyi bilinen bir modeldir (32,157). Vitamin B12 eksikliği maymun ve yarasalarda deneysel olarak oluőturulduđunda kan ve kemik iliğinde bozukluklar olmadan ciddi nörolojik eksikliklerin oluőtuduđu görülmüőtür (158–161). Normal hemoglobin, ortalama eritrosit hacmi ve hatta normal serum vitamin B12 düzeyleri, vitamin B12 eksikliği tanısını dıőlamaz. Bu tür hastalarda kemik iliği incelemesi gibi diğer testler tanıda yararlı olabilir. Vitamin B12 eksikliğinde vitamin B12 düzeyleri serum düzeylerine yansımada önce ilk olarak nöronal dokularda azaldığı da ileri sürülmüőtür (93). Lökosit sayısı, trombosit sayısı, serum laktat dehidrogenaz ve serum bilirubin düzeyleri ilerlemiőt nörolojik tutulumda tipik olarak normal olabilir, çünkü bu testlerin bozuklukları genellikle sadece orta veya Őiddetli anemi bulunan vitamin B12 eksikliğinde görüldü (32,37).

Birçok çalıőmacı tarafından nöropsikiyatrik ve hematolojik belirtiler arasında korelasyon olmadığı belirtilmiştir. Sinir sistemi hasarı olmayan

hastalarda aneminin daha şiddetli seyrettiği gözlenmiştir. Ayrıca nörolojik olarak etkilenen kişilerde hematokrit düzeylerinin daha az etkilendiği bulunmuştur (14). Vitamin B12 eksikliğinde anemi derecesi ile nörolojik bozukluğun derecesi arasında ters bir ilişki mevcuttur (14). Vitamin B12 düzeyi, nörolojik bozukluğun varlığı veya şiddeti ile korele değildir (6). Bu nedenle nörolojik bozukluk aneminin hemen sonrasında vitamin B12 eksikliğinin geç bir evresi olarak ortaya çıkmaz. Sinir sistemi hastalığı olan hastaların büyük bir kısmında, nörolojik yakınmalar başlangıç yakınmaları olmuştur (14). İnsanlarda, saatler boyunca akut ve devamlı nitrik oksit maruziyeti ile vitamin B12'nin inaktivasyonu sinir sisteminde belirgin hasar olmaksızın sitopeniler ve megaloblastik kemik iliği değişiklikleri ile sonuçlanırken, aylar-yıllar boyunca düşük derecede uzamış maruziyet anemi olmaksızın şiddetli bozukluğa neden olur. Organ duyarlılığındaki bu farklılıkları açıklamaya yönelik nedenler bilinmemektedir (14). Genetik ve çevresel faktörlerin, ön planda olan organ bozukluğunu belirleyip belirlemeyeceği bilinmemektedir.

Çalışmamızda vitamin B12 düzeyi incelenme nedenlerine bakıldığında yorgunluk ve parestezinin en sık belirtiler olduğu görüldü. Halsizlik, vitamin B12 eksikliği serilerinde en sık tesbit edilen semptomdur (162). Halsizliğin düşük hemoglobin düzeyi ile ilişkili olabileceği de gösterilmiştir (93). Ancak bizim çalışmamızda halsizlik nedeniyle başvuran hastaların hiçbirinde düşük hemoglobin düzeyi tesbit edilmedi. Hafif periferik nöropati, vitamin B12 eksikliği bulunan bazı vakalarda görülmekle birlikte bu genellikle çoğu belirti ve bulgulardan sorumlu olan myelopati nedeniyle gölgede kalır (12). Vitamin B12 eksikliğinde belirtilerin süresi uzadıkça tedavi öncesi nörolojik tutulumun şiddeti artmaktadır (14).

Çalışmamızda vitamin B12 eksikliği olan hastalarda otonomik disfonksiyon varlığı ve derecesi araştırılmıştır. Otonomik disfonksiyonu olan hastalarda ortostatik hipotansiyon, ayağa kalkmada vasküler direnci artırma kapasitesinin bozulması sonucunda gelişir (2). Ortostatizm sırasında vasküler direnci artırmadaki yetersizlik, periferik direnç damarlarını besleyen sempatik

liflerin hasarını gösterebilir. Vitamin B12 eksikliği ve ortostatik hipotansiyon arasındaki ilişki daha önce birkaç araştırmacı tarafından rapor edilmiştir. Kalbfleish 1962 yılında vitamin B12 eksikliği bulunan bir hastada ortostatik hipotansiyonun tedavi sonrası düzeldiğini bildirmiştir (3). Mcombe ve McLeod, 1984 yılında vitamin B12 eksikliği bulunan bir hastada myelinize olmamış liflerde dejenerasyon olduğunu bildirmişlerdir (103). Toru ve arkadaşları kendi olgularında vitamin B12 eksikliği ile ilişkili otonomik disfonksiyonun sempatik komponentinin daha baskın olarak bozulduğunu rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada peroneal sinir biyopsisi ile vitamin B12 replasmanı öncesi demyelinizasyonun histolojik bulgusu gösterilmiş ve yine 6 aylık tedavi sonrasında tekrarlanan biyopsi ile remyelinizasyon bulgusu rapor edilmiştir (104). Vitamin B12 eksikliğinde tedavinin, direnç damarlarını besleyen küçük sempatik postganglionik sinirlerde remyelinizasyonla oluşan bir mekanizma ile ortostatik hipotansiyonu düzelttiği görünmektedir. Moore ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da vitamin B12 eksikliğine bağlı ortostatik hipotansiyonu bulunan hastalarda tedavi ile birlikte anlamlı düzelme gösterilmiştir (3). Bizim çalışmamızda 20 hastanın birinde (% 5) tedavi öncesinde ortostatik hipotansiyon tesbit edildi ve vitamin B12 tedavisi ile ortostatizmde düzelme olduğu görüldü. White ve arkadaşları tarafından baş dönmesi yakınması ile başvuran diyabetik bir hastada pernisiyöz anemi tesbit edilmiş ve vitamin B12 tedavisi ile ortostatik hipotansiyonun düzeldiği görülmüştür (102). Pernisiyöz anemi insidansının diyabetik kişilerde artmış olması nedeniyle otonomik disfonksiyonun değerlendirilmesinde diyabetik nöropatinin yanı sıra vitamin B12 eksikliğinin de düşünülmesi gerekmektedir (102).

Diabetik hastalarda mide boşalma zamanının uzaması otonomik disfonksiyonla ilişkilendirilmiştir (7). Buradan yola çıkılarak yapılan çalışmalarda vitamin B12 eksikliğinin neden olduğu otonomik disfonksiyonun gastrik dismotilite oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülmüştür. Yağcı ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada vitamin B12 eksikliği bulunan hastalarda otonomik disfonksiyona ikincil olarak mide boşalma zamanının uzadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada vitamin B12 düzeyleri ile mide boşalma zamanı ile

ölçülen otonomik disfonksiyonun derecesi ile korele olmadığı belirtilmiştir (6). Yine Türkiye’de yapılan bir başka çalışmada ise Gümürdülü ve arkadaşları dismotilite benzeri yakınmaları olan ve vitamin B12 eksikliği bulunan hastalarda mide boşalma zamanının uzadığını ve vitamin B12 tedavisi sonrası mide boşalma zamanında anlamlı olarak azalma olduğunu bildirmişlerdir (7). Bizim çalışmamızda dismotilite benzeri dispepsi ile ilişkili olabilecek yakınmalardan bulantısı olan iki hasta ve distansiyonu olan bir hasta vardı. Hastaların tedavi sonrasında yakınmalarında düzelme gözlenmedi. Bu nedenle dispepsiye neden olabilecek diğer nedenlere yönelik ek tetkikler planlandı.

Vitamin B12 eksikliği bulunan hastalarda istirahat kalp hızı artmıştır (2). Diabetes mellitusa ikincil otonomik disfonksiyonda da istirahat kalp hızı artmıştır (2). Parasempatik hasara bağlı artmış kalp hızı, erken kardiyak otonomik tutulumun başlangıç bulgusu olabilir (2). Çalışmamızda tedavi öncesinde vitamin B12 eksikliği bulunan hasta grubunda hastaların hiçbirinde istirahat taşikardisi tesbit edilmedi. Vitamin B12 eksikliği bulunan hastaların kalp hızı cevap testlerinde ise otonomik disfonksiyonla uyumlu olabilecek anormal sonuçlar alındı. Bu nedenle anormal kalp hızı cevabı bulgularının istirahat taşikardisinden daha önce gelişebileceği ve klinik belirti olmadan ancak yapılacak bu testlerle ortaya çıkarılabileceği düşünülebilir. Vitamin B12 eksikliğine bağlı otonomik disfonksiyonun nadiren klinik belirtilere neden olmasına rağmen laboratuvar testleri ile bu disfonksiyonun gösterilmesi sık bir olgu olarak görünmektedir (6).

Vitamin B12 eksikliğinde otonomik sinir sisteminin sempatik ve parasempatik komponentleri deprese olmuştur (5). Beitzke ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada diabetik otonomik nöropatili hastalar ve anemisi olmayan vitamin B12 eksikliği bulunan hastalarda head-up-tilt testi sonrası benzer hemodinamik ve otonomik bulgular gözlenebileceği belirtilmiştir (2). Sözen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada vitamin B12 eksikliği bulunan 12 hastada kalp hızı değişkenliği parametreleri incelenmiş ve sempatik ve parasempatik komponentlerinin vitamin B12 eksikliği bulunan hastalarda anlamlı olarak düşük olduğu görülerek vitamin B12 eksikliğinin otonomik disfonksiyona

neden olabileceği ileri sürülmüştür (4). Aytemir ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada spektral kalp hızı değişkenliği analizi ile otonomik sinir sistemi fonksiyonları incelendiğinde vitamin B12 eksikliği bulunan hastalarda sempatik sinir sisteminin parasempatik sisteme göre daha belirgin bozulduğu ve vitamin B12 replasmanı ile otonomik sinir sistemi fonksiyon bozukluklarının geri dönebileceği gösterilmiştir (5). Bizim çalışmamızda sempatik disfonksiyonun değerlendirilmesinde ortostatik hipotansiyon bakıldı ve bir hastada görüldü. Parasempatik disfonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan kalp hızı cevabı test sonuçlarının ise 20 hastanın 10'unda tam parasempatik disfonksiyonla uyumlu, 9'unda ise sınırda parasempatik disfonksiyonla uyumlu olacak şekilde anormal olduğu görüldü. Çalışmamızda parasempatik disfonksiyonun ön planda olmasının nedenlerinden biri sempatik disfonksiyonun sadece ortostatik hipotansiyon varlığı ile değerlendirilmesi olabilir. Ayrıca Sözen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sempatik ve parasempatik sistem arasında tutulum açısından fark olmadığı tesbit edilmiştir (4). Bunların yanısıra daha önceki çalışmalarda kalp hızı değişkenliğinde sempatik disfonksiyonu değerlendirmeye yönelik olarak kullanılan göstergenin tek başına sempatik disfonksiyonu değerlendirip değerlendirmeyeceği ile ilgili tartışmalar da vardır (163). Vitamin B12 eksikliğine bağlı otonomik disfonksiyonda, genetik ve çevresel faktörlerin ön planda olan sistem tutulumunu etkileyip etkilemeyeceği de bilinmemektedir. Bu konuyla ilgili olarak yapılan çalışmalarda vaka sayılarının az olması nedeniyle vitamin B12 eksikliğine ikincil otonomik disfonksiyonda ön planda olan sistem tutulumu ile ilgili yeterli bilgi verip vermedikleri de tartışılmalıdır. Bu nedenle vitamin B12 eksikliğine bağlı otonomik disfonksiyonda sempatik veya parasempatik sistem tutulumlarından hangisinin ön planda olduğunun anlaşılabilmesi için daha fazla sayıda vakanın değerlendirileceği çalışmalara ihtiyaç vardır. Vitamin B12 eksikliğinin otonomik disfonksiyona yol açma mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Sinir sisteminde demyelinizasyona neden olabilecek metilasyon bozukluğu, artmış MMA düzeyleri, hiperhomosisteinemi, format metabolizması, poliamin veya nörotransmitter sentezi bozukluklarının nöropatiye neden olabileceği ileri sürülmüştür (106,110–114). Son yıllarda yapılan çalışmalarda vitamin B12'nin sinir sisteminde sitokin ve büyüme faktörlerinin



düzenlenmesinde çok önemli bir role sahip olabileceği gösterilmiş ve bilinmeyen bir vitamin B12 bağımlı enzim aktivitesinin azalmasının olası görüldüğü belirtilmiştir (112,119).

Nörolojik belirti ve bulguların tedaviye yanıtları daha önceki çalışmalarda araştırmacılar tarafından belirtilmiştir (14). Oral kobalamin tedavisinin etkinliğinin gösterilmesine rağmen diyare, kusma, ağız yoluyla tedavi alamayacak durumda olan hospitalize hastalarla birlikte şiddetli nörolojik tutulumu olan hastalarda parenteral tedavinin üstünlüğü devam etmektedir (123). Vitamin B12 tedavisi ile nörolojik hasar daha da kötüleşmez. Ancak geçici alevlenmelerin rapor edildiği birkaç olgu bildirilmiştir (14,140). Erken müdahale ile pareteziler sıklıkla haftalar içinde düzelebilmektedir, ancak uzun dönemde tedaviye uyumsuzluk nedeniyle rölapslar oluşabilmektedir. Bu nedenle vitamin B12 eksikliğinin neden olabileceği aneminin yanı sıra nörolojik patolojiler hakkında da hastalar bilgilendirilmeli ve tedavinin sürdürülmesi gerekliliği anlatılmalıdır. Tedavi sonrası rezidü nörolojik hasarın en güçlü prediktörleri tedavi öncesi nörolojik hasarın şiddeti ile semptomların süresidir (14,140). Önceki yayınlarda, otonomik sinir sistemi disfonksiyonunun, vitamin B12 eksikliğinde tedavi ile 3 ay içinde tamamen veya anlamlı bir şekilde düzeldiği bildirilmiştir (5,7,104,164,165). Yağcı ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada vitamin B12 eksikliği olan hastalarda 3 aylık tedavi sonrası uzamış mide boşalma zamanında anlamlı düzelme görülmemesine rağmen Gümürdülü ve arkadaşları, replasman tedavisinin mide boşalma zamanını iyileştirdiğini rapor etmişlerdir (6,7). Çalışmamızda vitamin B12 tedavisi ile birlikte başlangıçta aşikar-anormal olan kalp hızı cevabı test sonuçlarının normal veya sınırdan anormale, sınırdan anormal olan sonuçların ise normale gerilediği görüldü. Benzer bir çalışma spektral kalp hızı değişkenliği analizi ile Ayt Demir ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, 3 aylık vitamin B12 replasman tedavisi ile otonomik fonksiyonların geri dönebileceği belirtilmiştir (5).

## SONUÇ

Vitamin B12 eksikliği anemiye yol açmadan da görülebilmektedir. Anemi olmayan olgularda nörolojik semptomlar ön planda olabilmektedir.

Vitamin B12 eksikliği olan hastalarda en sık görülen nörolojik semptomların halsizlik, parestezi ve ekstremitte ağrısı olduğu saptanmıştır.

Vitamin B12 eksikliği özellikle parasempatik tutulumla seyreden otonomik disfonksiyona neden olmaktadır ve vitamin B12 tedavisi ile düzelebilmektedir.

Çalışmamız ile ilk defa kardiyak otonomik disfonksiyon testleri kullanılarak tedavi öncesi ve sonrası vitamin B12 eksikliği olan hastalarda otonomik disfonksiyonun seyri izlenmiştir. Klinik pratikte uygulanabilirliği kolay olan, ek teknik altyapı ve sonuçları değerlendirmeye yönelik olarak yetmiş eleman gerektirmeyen bu yöntemin otonomik disfonksiyonun erken tespitinde ve vitamin B12 tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde kullanılması önerilebilir.

Çalışmamızdaki hastaların % 95'inde tedavi öncesi otonomik disfonksiyon olduğu için, otonomik disfonksiyonu olmayan hastalar ile karşılaştırmalı olarak vitamin B12 eksikliğinin derecesi ve süresinin etkisi değerlendirilememiştir. Ayrıca çalışmadan dışlanma kriterlerinin fazlalığı nedeniyle az sayıda hasta çalışmaya alınabilinmiştir. Bu nedenlerle aynı konunun çok merkezli bir çalışma ile daha geniş gruplar üzerinde vitamin B12 eksikliğinin şiddeti ve süresi de değerlendirilerek incelenmesi ve prospektif olarak semptomların iyileşme derecesi ve süresinin takip edilmesinin vitamin B12 ve nöropati ilişkisi konusunda literatüre önemli katkılar sağlayacağını düşünmekteyiz.

## ÖZET

Vitamin B12 eksikliğinin sempatik ve parasempatik disfonksiyona neden olduğunu belirten az sayıda çalışma vardır. Vitamin B12 eksikliğinde otonomik disfonksiyonun varlığını araştıran ve vitamin B12 tedavisine yanıtı ele alan çalışmalar ise hem sınırlı sayıda kalmış, hem de çelişkili sonuçlar vermiştir. Vitamin B12 eksikliği olup hematolojik bozukluğu olmayan hastalar sıklıkla görülebilmektedir. Bu hastalarda nörolojik tutulumun daha şiddetli olabileceği de ileri sürülmüştür. Çalışmamızın amacı vitamin B12 eksikliği bulunan hastalarda otonomik disfonksiyonun kardiyak otonomik disfonksiyon testleri kullanılarak araştırılması, otonomik disfonksiyon tesbit edilen hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve otonomik disfonksiyonun hematolojik parametrelerle ilişkisinin incelenmesidir.

Çalışmaya vitamin B12 eksikliği tanısını yeni almış ve daha önce vitamin B12 tedavisi almamış, otonomik disfonksiyona neden olabilecek diğer hastalıkları olmayan, 18–70 yaş arası yirmi hasta alındı. Yirmi sağlıklı gönüllü kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Tedavi ncesi ve 4 aylık tedavi sonrasında kan biyokimyası, hemogram ve vitamin B12 düzeyleri lld ve kardiyak otonomik disfonksiyon testleri uygulandı. Otonomik disfonksiyonla uyumlu olabilecek belirtiler sorgulandı ve kaydedildi.

Hasta ve kontrol gruplarının tedavi öncesinde hemoglobin, hematokrit, lökosit ve trombosit düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). Hasta grubunda vitamin B12 düzeyi istenme nedenlerine bakıldığında en sık nedenlerin anemi, halsizlik ve parestezi olduğu görüldü. Otonomik disfonksiyonla ortaya çıkabilecek başlıca belirtiler halsizlik, parestezi ve ekstremitte ağrısı oldu. Vitamin B12 eksikliği tedavisi öncesinde 10 hastada (% 50) tam parasempatik disfonksiyon, 9 hastada (% 45) sınırlı parasempatik disfonksiyon saptanırken geriye kalan 1 hastanın (% 5) test sonuçları normaldi. Sadece 1 hastada (% 5) sempatik disfonksiyon bulgusu olan ortostatik hipotansiyon mevcuttu. Çalışmamızda vitamin B12 tedavisi ile birlikte başlangıçta aşıkar olan anormal

kalp hızı cevabı test sonuçlarının normal veya sınırda anormale, sınırda anormal olan sonuçların ise normale gerilediği görüldü.

Sonuç olarak, vitamin B12 eksikliği anemiye yol açmadan da otonomik disfonksiyon ile seyredebilmektedir ve vitamin B12 tedavisi ile otonomik disfonksiyon düzelebilmektedir. Otonomik disfonksiyonun vitamin B12 eksikliğinin derecesi ve süresi ile ilişkisinin ve tedavi ile beklenen düzelme süresinin değerlendirilebilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **SUMMARY**

### **“VITAMIN B12 DEFICIENCY AND AUTONOMIC DYSFUNCTION”**

There are a few studies suggesting that vitamin B12 deficiency causes both sympathetic and parasympathetic dysfunction. The researches studying existence of autonomic dysfunction and response to the therapy in vitamin B12 deficiency both were a few in number and brought to contradictory results. The patients who have vitamin B12 deficiency without hematological disorders can be frequently seen. It was also put forward that the neurological involvement could be more severe in these patients. The aims of our study are investigation of autonomic dysfunction in the patients with vitamin B12 deficiency using cardiac autonomic dysfunction tests, evaluation of response to therapy in patients with autonomic dysfunction, and the association between autonomic dysfunction and hematological parameters.

Twenty patients (18–70 years old) who were recently diagnosed as vitamin B12 deficient without any associated disease and not treated with vitamin B12 before were enrolled in the study. Twenty healthy volunteers were included in the control group. The routine biochemical laboratory tests, complete blood counts, serum vitamin B12 levels, and cardiac autonomic dysfunction tests were performed before and 4 months after the vitamin B12 treatment. The symptoms which could be consistent with autonomic dysfunction were asked and recorded.

The difference between hemoglobin, hematocrite, leukocyte and platelet levels of the patients and control group was not significant ( $p > 0.05$ ). The major indications for measuring serum vitamin B12 levels were anemia, fatigue and paraesthesia in our patient group. In the patient group, fatigue, paraesthesia and extremity cramps were the main symptoms which could be seen with autonomic dysfunction. Before the treatment of vitamin B12 deficiency, ten patients (% 50) were found to have overall parasympathetic dysfunction, nine patients (% 45)

were found to have limited parasympathetic dysfunction. The remainder one patient (% 5) had normal cardiac autonomic dysfunction test results. Only one patient (% 5) had orthostatic hypotension, evidence of sympathetic dysfunction. In our study with vitamin B12 treatment, the initial overt abnormal heart rate test results improved as normal or limited abnormal and the initial limited abnormal heart rate results improved as normal.

In conclusion, vitamin B12 deficiency may result in autonomic dysfunction without causing anemia and autonomic dysfunction can be improved with vitamin B12 treatment. Further investigations are required for evaluation of the association between severity and duration of vitamin B12 deficiency and autonomic dysfunction and the duration of expected time for improvement with the therapy.

## KAYNAKLAR

- 1) Dharmarajan TS, Norkus EP. Approaches to vitamin B12 deficiency; early treatment may prevent devastating complications. *Postgraduate Med* 2001; 110: 99-105
- 2) Beitzke M, Pfister P, Fortin J, Skrabal F. Autonomic dysfunction and hemodynamics in vitamin B12 deficiency. *Auton Neurosci* 2002; 97:45-54
- 3) Moore A, Ryan J, Watts M, Pillay I, Clinch D, Lyons D. Orthostatic tolerance in older patients with vitamin B12 deficiency before and after vitamin B12 replacement. *Clin Auton Res* 2004;14:67-71.
- 4) Sözen AB, Demirel S, Akkaya V, Kudat H, Tükek T, Yeneral M, Özcan M, Güven Ö, Korkut F. Autonomic dysfunction in vitamin B12 deficiency: a heart rate variability study. *J Auton Nerv Syst* 1998; 71:25-27
- 5) Aytemir K, Aksöyek S, Büyükaşık Y, Haznedaroğlu İ, Atalar E, Özer N, Övünç K, Özmen F, Oto A. Assessment of autonomic nervous system functions in patients with vitamin B 12 deficiency by power spectral analyses of heart rate variability. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:975-978
- 6) Yağcı M, Yamaç K, Acar K, Cingi E, Kitapçı M, Haznedar R. Gastric emptying in patients with vitamin B12 deficiency. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:1125-1127
- 7) Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, Aydin M, Yapar AF, Kayaselcuk F, Yilmaz U, Boyacioglu S. The impact of B(12) treatment on gastric emptying time in patients with *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37:230-233.
- 7) Ensrud KE, Nevitt MC, Yunis C, Hulley SB, Grimm RH, Cummings SR. Postural hypotension and postural dizziness in elderly women. The study of osteoporotic fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152:1058-1064.
- 8) Tinetti ME, Williams TF, Mayewski R. Fall risk index for elderly patients based on number of chronic disabilities. *Am J Med* 1986; 80:429-434.
- 9) Macrae AD, Bulpitt CJ. Assessment of postural hypotension in elderly patients. *Age Ageing* 1989; 18:110-112

- 10) Bain MD, Jones M, Borriello SP, et al. Contribution of gut bacterial metabolism to human metabolic disease. *Lancet* 1988; 1:1078-1079.
- 11) Kurabayashi H, Kubota K, Tamura K, Tamura J, Shirakura T. Complete cure of urinary and fecal incontinence after intravenous vitamin B 12 therapy in a patient with post-gastrectomy megaloblastic anemia. *J Intern Med* 231; 313-315
- 12) Lerner AJ. Missed diagnosis of vitamin B12 deficiency presenting with paraesthetic symptoms. *Int J Clin Pract* 2002; 56:377-378
- 13) Pittcock SJ, Payne TA, Harper CM. Reversible myelopathy in 34-year-old man with vitamin B12 deficiency. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:291-294
- 14) Heulton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70:229-245
- 15) Savage DG, Lindenbaum J. Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8:657-678.
- 16) Smith EL, Fantes KH, Ball S, Waller JG, Emery WB, Anslow WK, Walker AD. B<sub>12</sub> vitamins (cobalamins). I. Vitamins B12c and B12d. *Biochem J* 1952; 52:389-395.
- 17) Fairbanks VF, Klee GG. Biochemical aspects of hematology. In: Burtis CA Ashwood ER eds. *Tietz textbook of clinical chemistry*, 3rd ed Philadelphia: WB Saunders, 1999:1690-1698
- 18) Klee GG. Cobalamin and Folate Evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. *Clin Chem* 2000; 46:1277-1283.
- 19) Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. *Arch Intern Med* 1999;159:1289-1298.
- 20) Lindgren A, Kilander A, Bagge A, Nexo E. Holotranscobalamin - a sensitive marker of cobalamin malabsorption. *Eur J Clin Invest* 1999; 29:321-329.
- 21) Wickramasinghe SN, Ratnayaka ID. Limited value of serum holotranscobalamin II measurements in the differential diagnosis of macrocytosis. *J Clin Pathol* 1996; 49:755-758.
- 22) Zittoun J, Zittoun R, Marquet J, Sultan C. The three transcobalamins in myeloproliferative disorders and acute leukaemia. *Br J Haematol* 1975; 31:287-298.



- 23) Subar AF, Krebs-Smith SM, Cook A, Kahle LL. Dietary sources of nutrients among US adults, 1989 to 1991. *J Am Diet Assoc* 1998; 98:537-547.
- 24) Swain R. An update of vitamin B12 metabolism and deficiency states. *J Fam Pract* 1995; 41:595-600.
- 25) Johnston PL, Carell EF. Vitamin B 12 and the macromolecular composition of *Euglena*. II. Recovery from unbalanced growth induced by Vitamin B 12 deficiency. *J Cell Biol* 1973; 57:668-674.
- 26) Beck WS. Diagnosis of megaloblastic anemia. *Annu Rev Med* 1991; 42:311-322.
- 27) Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003;:62-81.
- 28) 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.
- 29) Amos RJ, Dawson DW, Fish DI, Leeming RJ, Linnell JC. Guidelines on the investigation and diagnosis of cobalamin and folate deficiencies. *Clin Lab Haematol* 1994; 46:101-115.
- 30) Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, Matthews LM, Grigsby J, Kaye K, Lindenbaum J, Stabler SP. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:1197-1204.
- 31) Metz J, Bell AH, Flicker L, Bottiglieri T, Ibrahim J, Seal E, Schultz D. The significance of subnormal serum vitamin B12, concentration in older people: a case control study. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:1355–1361.
- 32) Lindenbaum J, Healton E.B, Savage DG, Burst JC, Garrett TJ, Podell ER, Marcell PD, Stabler SP, Allen RH. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absents of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318:1720-1728
- 33) Oh R, David LB. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2003; 67:979-989
- 34) Sumner AE, Chin MM, Abrahm JL, Berry GT, Gracely E J, Allen RH, et al. Elevated methylmalonic acid and total homocysteine levels show high prevalence

of vitamin B12 deficiency after gastric surgery. *Ann Intern Med* 1996;124:469-476.

35) Frenkel EP, Yardley DA. Clinical and laboratory features and sequelae of deficiency of folic acid (folate) and vitamin B12 (cobalamin) in pregnancy and gynecology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:1079-1100.

36) Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, et al. Sensitivity of serum methylmalonic acid, total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin, folate deficiencies. *Am Jnl Med* 1994; 96:239-246

37) Stabler SP, Allen RH, Savage DG, et al. Clinical spectrum, diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990; 76:871–881.

38) McCully K. Homocysteine, vitamin deficiency and prevention of Arteriosclerosis. *Int Med* 1998;1:3-9

39) Ganji V, Kafai MR. Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2003;77: 826-833.

40) Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Aakvaag A, Aanderud S, Lien EA. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism*. 1998; 47:89-93.

41) Chauveau P, Chadeaux B, Coude M, Aupetit J, Hannedouche T, Kamoun P, Jungers P. Increased plasma homocysteine concentration in patients with chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1992; 18:196-198.

42) Ueland PM, Refsum H, Schneede J. Determinants of plasma homocysteine. In: Robinson K, ed. *Homocysteine and vascular disease*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2000: 59-84.

43) Thompson GN, Chalmers RA, Walter JH, et al. The use of metronidazole in management of methylmalonic and propionic acidaemias. *Eur J Pediatr* 1990; 149:792-796.

44) Green R. Screening for vitamin B12 deficiency: caveat emptor. *Ann Intern Med* 1996; 124:509–11.

45) Yu MK, Rodgers GM. Detection of occult cobalamin deficiency by magnetic resonance imaging. *Am J Hematol* 2000; 65:83-84.

- 46) Marie RM, Le Biez E, Busson P, Schaeffer S, Boiteau L, Dupuy B, Viader F. Nitrous oxide anesthesia-associated myelopathy. *Arch Neurol* 2000; 57:380-382.
- 47) Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997; 337:1441-1448.
- 48) Humbert P, Dupond JL. Multiple autoimmune syndromes. *Ann Med Interne (Paris)* 1988; 139:159-168
- 49) Genta RM. The gastritis connection: prevention and early detection of gastric neoplasms. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:44-49.
- 50) Loukili NH, Noel E, Blaison G, Goichot B, Kaltenbach G, Rondeau M, Andres E. Update of pernicious anemia. A retrospective study of 49 cases. *Rev Med Interne* 2004; 25:556-561.
- 51) Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:144-150.
- 52) Carmel R. Malabsorption of food cobalamin. *Baillieres Clin Haematol.* 1995; 8:639-655.
- 53) Andrès E, Perrin AE, Demangeat C, Kurtz JE, Vinzio S, Grunenberger F, et al. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. *Eur J Intern Med* 2003; 14:221-226.
- 54) Andrès E, Noel E, Kaltenbach G, Perrin AE, Vinzio S, Goichot B, et al. Carences en vitamine B12 avec test de Schilling normal ou syndrome de nondissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses chez le sujet âgé. Étude de 60 patients. *Rev Med Interne* 2003; 24:218-223.
- 55) Carmel R, Aurangzeb I, Ojan D. Associations of food-cobalamin malabsorption with ethnic origin, age, *Helicobacter pylori* infection, and serum markers of gastritis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:63-70.
- 56) Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gulsen M, et al. *Helicobacter pylori* — Is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med* 2000; 160:1349-1353.
- 57) Bauman WA, Shaw S, Javatileke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000; 23:1227-1231.

- 58) Andrès E, Noel E, Goichot B. Metformin-associated vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med* 2002; 162:2251-2252.
- 59) Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30:29-33.
- 60) Andrès E, Noel E, Ben Abdelghani M. Vitamin B12 deficiency associated with chronic acid suppression therapy. *Ann Pharmacother* 2003; 37:1730.
- 61) Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, Yu F, Venzon DJ, Jensen RT. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger–Ellison syndrome. *Am J Med* 1998; 104:422-430.
- 62) Andrès E, Goichot B, Perrin AE, Vinzio S, Demangeat C, Schlienger JL. Sjögren's syndrome: a potential new cause of mild cobalamin deficiency. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:1196-1197.
- 63) Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000; 51:357-375.
- 64) Andrès E, Perrin AE, Demangeat C, Kurtz JE, Vinzio S, Grunenberger F, et al. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. *Eur J Intern Med* 2003; 14:221-226.
- 65) Markle HV. Cobalamin. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996; 33:247-356.
- 66) Zittoun J. Biermer's disease. *Rev Prat* 2001; 51:1542-1546.
- 67) Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger JL, Blickle JF. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004; 171:251-259.
- 68) Andres E, Perrin AE, Demangeat C, Kurtz JE, Vinzio S, Grunenberger F, Goichot B, Schlienger JL. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. *Eur J Intern Med* 2003; 14:221-226.
- 69) Donaldson MS. Metabolic vitamin B12 status on a mostly raw vegan diet with follow-up using tablets, nutritional yeast, or probiotic supplements. *Ann Nutr Metab* 2000; 44:229-234.
- 70) Lindstedt G. Nitrous oxide can cause cobalamin deficiency. Vitamin B12 is a simple and cheap remedy. *Lakartidningen* 1999; 96:4801-4805.

- 71) Nilsson-Ehle H. Age-related changes in cobalamin (vitamin B12) handling. Implications for therapy. *Drugs Aging*. 1998; 12:277-292.
- 72) Andrès E, Noel E, Maloisel F. Hematological findings in the syndrome of food-cobalamin malabsorption. *Am J Med* 2003;115:592.
- 73) Allen RH. Megaloblastic anemias. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, and Plum F, eds. *Cecil Textbook of Medicine* 19th Ed. Orlando, Florida: WB Saunders, 1991: 846-854.
- 74) Andrès E, Kaltenbach G. Prevalence of vitamin B12 deficiency among demented patients and cognitive recovery with cobalamin replacement. *J Nutr Health Aging* 2003; 7:309-310.
- 75) Braunwald E et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Fifteenth edition. USA, McGraw-Hill Companies, 2003: 674-680
- 76) Field EA, Speechley JA, Rugman FR, Varga E, Tyldesley WR. Oral signs and symptoms in patients with undiagnosed vitamin B12 deficiency. *J Oral Pathol Med* 1995; 24:468-470.
- 77) Selhub J. The many facets of hyperhomocysteinemia: studies from the Framingham cohorts. *J Nutr* 2006;136:1726-1730.
- 78) Noppakun N, Swasdikul D. Reversible hyperpigmentation of skin and nails with white hair due to vitamin B12 deficiency. *Arch Dermatol* 1986; 122:896-899.
- 79) Carmel R. Hair and fingernail changes in acquired and congenital pernicious anemia. *Arch Intern Med* 1985; 145:484-485.
- 80) Gulden KD. Pernicious anemia, vitiligo, and infertility. *J Am Board Fam Pract* 1990; 3:217-220.
- 81) Diaz DE Tuesta AM, Ribo MD, Belinchon O, Marchena PJ, Bruscas MJ, Val E, Cortes A, Nieto JA. Low levels of vitamin B12 and venous thromboembolic disease in elderly men. *J Intern Med* 2005; 258:244-249.
- 82) Asimacopoulos PJ, Groves MD, Fischer DK, Wierman AM, Katras T, Safi HJ, Verani MS. Pernicious anemia manifesting as angina pectoris. *South Med J* 1994; 87:671-672.

- 83) Sutterlin M, Bussen S, Ruppert D, Steck T. Serum levels of folate and cobalamin in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1997; 12:2292-2296.
- 84) Von Schenck U, Bender-Gotze C, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B-12 deficiency in infancy. *Arch Dis Child* 1997; 77:137-139.
- 85) Marcaud V. Pernicious anemia. *Rev Prat* 2001; 51:1211-1214.
- 86) Felmet K, Robins B, Tilford D, Hayflick SJ. Acute neurologic decompensation in an infant with cobalamin deficiency exposed to nitrous oxide. *J Pediatr* 2000; 137:427-428.
- 87) Schilling RF. Is nitrous oxide a dangerous anesthetic for vitamin B12-deficient subjects? *JAMA* 1986; 255:1605-1606.
- 88) Kinsella LJ, Green R. 'Anesthesia paresthetica': nitrous oxide-induced cobalamin deficiency. *Neurology* 1995; 45:1608-1610.
- 89) Savage DG, Lindenbaum J. Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8:657-678.
- 90) Saperstein DS, Barohn RJ. Peripheral Neuropathy Due to Cobalamin Deficiency. *Curr Treat Options Neurol* 2002; 4:197-201.
- 91) Saperstein DS, Wolfe GI, Gronseth GS, Nations SP, Herbelin LL, Bryan WW, Barohn RJ. Challenges in the identification of cobalamin-deficiency polyneuropathy. *Arch Neurol* 2003; 60:1296-1301.
- 92) Tomczyk A, Helewski K, Glowacka M, Konecki J, Stepień M. Neurological picture and selected diagnostic indices of vitamin b12 malabsorption syndrome *Wiad Lek* 2001; 54:305-310.
- 93) Aaron S, Kumar S, Vijayan J, Jacob J, Alexander M, Gnanamuthu C. Clinical and laboratory features and response to treatment in patients presenting with vitamin B12 deficiency-related neurological syndromes. *Neurol India* 2005; 53:55-58.
- 94) Russel JSR, Batten FE, Collier J. Subacute combined degeneration of the spinal cord. *Brain* 1900; 10:849-850

- 95) Vasconcellos LF, Correa RB, Chimelli L, Nascimento F, Fonseca AB, Nagel J, Novis SA, Vincent M. Myelopathy due to vitamin B12 deficiency presenting as transverse myelitis. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60:150-154.
- 96) Lerner AJ. Visual failure caused by vitamin B12 deficiency optic neuropathy. *Int J Clin Pract* 2004; 58:977-978.
- 97) Sandyk R. Paralysis of upward gaze as a presenting symptom of vitamin B12 deficiency. *Eur Neurol* 1984; 23:198-200.
- 98) Gok U, Halifeoglu I, Yildiz M. The levels of vitamins A, E, B12 and folic acid in noise-induced hearing loss. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2004;12:60-64.
- 99) Houston DK, Johnson MA, Nozza RJ, Gunter EW, Shea KJ, Cutler GM, Edmonds JT. Age-related hearing loss, vitamin B-12, and folate in elderly women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:564-571.
- 100) Mundt B, Krakowsky G, Roder H, Werner E. Loss of smell and taste within the scope of vitamin B 12 deficiency. *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz)* 1987; 39:356-361.
- 101) Itoh I, Ikui A, Ikeda M, Tomita H, Souhei E. Taste disorder involving Hunter's glossitis following total gastrectomy. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002; 546:159-163.
- 102) White WB, Reik L Jr, Cutlip DE., 1981. Pernicious anemia seen initially as orthostatic hypotension. *Arch Intern Med* 1981; 141:1543-1544
- 103) Mcombe PA, McLeod JG. The peripheral neuropathy of vitamin B 12 deficiency. *J Neurol Sci* 1984; 66:117-126
- 104) Toru S, Yokota T, Inaba A, Yamawaki M, Yamada M, Mizusawa H, Hayashi M. Autonomic dysfunction and orthostatic hypotension caused by vitamin B12 deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:804-805.
- 105) Lovblad K, Ramelli G, Remonda L, Nirkko AC, Ozdoba C, Schroth G. Retardation of myelination due to dietary vitamin B12 deficiency: cranial MRI findings. *Pediatr Radiol* 1997; 27:155-158.
- 106) Weir DG, Scott JM. The biochemical basis of the neuropathy in cobalamin deficiency. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8:479-497.
- 107) Sponne IE, Gaire D, Stabler SP, Drosch S, Barbe FM, Allen RH, Lambert DA, Nicolas JP. Inhibition of vitamin B12 metabolism by OH-cobalamin c-lactam

in rat oligodendrocytes in culture: a model for studying neuropathy due to vitamin B12 deficiency. *Neurosci Lett* 2000; 288:191-194.

108) Louis-Ferdinand RT. Myelotoxic, neurotoxic and reproductive adverse effects of nitrous oxide. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1994; 13:193-206

109) Weir DG, Keating S, Molloy A, McPartlin J, Kennedy S, Blanchflower J, Kennedy DG, Rice D, Scott JM. Methylation deficiency causes vitamin B12-associated neuropathy in the pig. *J Neurochem* 1988; 51:1949-1952.

110) Metz J. Pathogenesis of cobalamin neuropathy: deficiency of nervous system S-adenosylmethionine? *Nutr Rev* 1993; 51:12-15.

111) Bottiglieri T, Hyland K, Reynolds EH. The clinical potential of ademetionine (S-adenosylmethionine) in neurological disorders. *Drugs* 1994; 48:137-152

112) Scalabrino G, Buccellato FR, Veber D, Mutti E. New basis of the neurotrophic action of vitamin B12. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41:1435-1437.

113) Maler JM, Seifert W, Huther G, Wiltfang J, Ruther E, Kornhuber J, Bleich S. Homocysteine induces cell death of rat astrocytes in vitro. *Neurosci Lett* 2003; 347:85-88.

114) Bleich S, Junemann A, von Ahsen N, Lausen B, Ritter K, Beck G, Naumann GO, Kornhuber J. Homocysteine and risk of open-angle glaucoma. *J Neural Transm* 2002; 109:1499-1504.

115) Pianka P, Almog Y, Man O, Goldstein M, Sela BA, Loewenstein A. Hyperhomocystinemia in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2000;107:1588-1592.

116) Kawasaki A, Purvin VA, Burgett RA. Hyperhomocysteinaemia in young patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 1999; 83:1287-1290.

117) Koyama K, Yoshida A, Takeda A, Morozumi K, Fujinami T, Tanaka N. Abnormal cyanide metabolism in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1622-1628.

118) Demir S, Koken T, Gokce C, Turkkan E, Cetinkaya G, Kahraman A, Serteser M. Autonomic dysfunction is associated with oxidative stress in non-diabetic patients. *Dial Transplant* 2005; 34:74-82.



- 119) Buccellato FR, Miloso M, Braga M, Nicolini G, Morabito A, Pravettoni G, Tredici G, Scalabrino G. Myelinolytic lesions in spinal cord of cobalamin-deficient rats are TNF-alpha-mediated. *FASEB J* 1999; 13:297-304.
- 120) Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. *FASEB J* 1993; 7:1344-53.
- 121) Olson RE. Karl August Folkers (1906-1997). *J Nutr.* 2001; 131:2227-2230.
- 122) Matthews JH. Cobalamin and folate deficiency in the elderly. *Baillères Clin Haematol* 1995; 54:245-253.
- 123) Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92:1191-1198.
- 124) Lane LA, Rojas-Fernandez C. Treatment of vitamin B12 deficiency anemia: oral versus parenteral therapy. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1268-1272.
- 125) Lee GR, Herbert V. Pernicious anemia. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's clinical hematology*. 10th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins, 1999: 941-978.
- 126) Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:144-150.
- 127) Andrès E, Kaltenbach G. Prevalence of vitamin B12 deficiency among demented patients and cognitive recovery with cobalamin replacement. *J Nutr Health Aging* 2003; 7:309-310.
- 128) Andrès E, Kaltenbach G, Noel E, Noblet-Dick M, Perrin AE, Vogel T, et al. Efficacy of short-term oral cobalamin therapy for the treatment of cobalamin deficiencies related to food-cobalamin malabsorption. A study of 30 patients. *Clin Lab Haematol* 2003; 25:161-166.
- 129) Andrès E, Kurtz JE, Perrin AE, Maloisel F, Demangeat C, Goichot B, et al. Oral cobalamin therapy for the treatment of patients with food-cobalamin malabsorption. *Am J Med* 2001; 111:126-129.
- 130) Elia M. Oral or parenteral therapy for B12 deficiency. *Lancet* 1998; 352:1721-1722.

- 131) Slot WB, Merkus FW, Van Deventer SJ, Tytgat GN. Normalization of plasma vitamin B<sub>12</sub> concentration by intranasal hydroxocobalamin in vitamin B<sub>12</sub>-deficient patients. *Gastroenterology* 1997; 113:430-433.
- 132) Van Asselt DZ, Merkus FW, Russel FG, Hoefnagels WH. Nasal absorption of hydroxocobalamin in healthy elderly adults. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45:83-86.
- 133) Ross GIM, Mollin DL, Cox EV, Ungley CC. Hematologic responses and concentration of vitamin B<sub>12</sub> in serum and urine following oral administration of vitamin B<sub>12</sub> without intrinsic factor. *Blood* 1954; 9:473.
- 134) Waife SO, Jansen CJ, Crabtree RE, Grinnan EL, Fouts PJ. Oral vitamin B<sub>12</sub> without intrinsic factor in the treatment of pernicious anemia. *Ann Intern Med* 1963; 58:810.
- 135) McIntyre PA, Hahn R, Masters JM, Krevans JR. Treatment of pernicious anemia with orally administered cyanocobalamin (vitamin B<sub>12</sub>). *Arch Intern Med* 1960; 106:280.
- 136) Spies TD, Stone RE, Lopez GG, Milanese F, Toca RL, Aramburu T. Vitamin B<sub>12</sub> by mouth in pernicious and nutritional macrocytic anæmia and sprue. *Lancet* 1949; 2:454.
- 137) Chalmers JNM, Shinton NK. Absorption of orally administered vitamin B<sub>12</sub> in pernicious anemia. *Lancet* 1958; 2:1298.
- 138) Ungley CC. Absorption of vitamin B<sub>12</sub> in pernicious anaemia. I. Oral administration without a source of intrinsic factor. *Br Med J* 1950; 2:905.
- 139) Conley CL, Krevans JR, Chow BF, Barrows C, Lang CA. Observations on the absorption, utilization and excretion of vitamin B<sub>12</sub>. *J Lab Clin Med* 1951; 38:84.
- 140) Conley CL, Green TW, Hartmann RC, Krevans JR. Prolonged treatment of pernicious anemia with vitamin B<sub>12</sub>. *Am J Med* 1952; 13:284.
- 141) Conley LC, Krevans JR. Developments in the diagnosis and treatment of pernicious anemia. *Ann Intern Med* 1955; 43:758.
- 142) Unglaub WG, Goldsmith GA. Oral vitamin B<sub>12</sub> in the treatment of macrocytic anemias. *Southern Med J* 48:261, 1955

- 143) Magnus EM. Cobalamin and unsaturated transcobalamin values in pernicious anaemia: Relation to treatment. *Scand J Haematol* 1986; 36:457.
- 144) Berlin H, Berlin R, Brante G. Oral treatment of pernicious anemia with high doses of vitamin B12 without intrinsic factor. *Acta Med Scand* 1968; 184:247.
- 145) Waife SO, Jansen CJ, Crabtree RE, Grinnan EL, Fouts PJ. Oral vitamin B12 without intrinsic factor in the treatment of pernicious anemia. *Ann Intern Med* 1963; 58:810.
- 146) McIntyre PA, Hahn R, Masters JM, Krevans JR. Treatment of pernicious anemia with orally administered cyanocobalamin (vitamin B12). *Arch Intern Med* 1960; 106:280.
- 147) Magnus EM. Cobalamin and unsaturated transcobalamin values in pernicious anaemia: Relation to treatment. *Scand J Haematol* 1986; 36:457.
- 148) Delpre G, Stark P, Niv Y. Sublingual therapy for cobalamin deficiency as an alternative to oral and parenteral cobalamin supplementation. *Lancet* 1999; 28:354:740-741.
- 149) Lerner V, Kanevsky M. Acute dementia with delirium due to vitamin B12 deficiency: a case report; *Int J Psychiatry Med* 2002; 32: 215-220
- 150) Fine EJ, Soria ED. Myths about vitamin B12 deficiency. *South Med J* 1991; 84:1475-1481.
- 151) Dive D, Lievens I, Moonen G, Wang FC. Diabetic peripheral neuropathy. *Rev Med Liege* 2005; 60:490-497.
- 152) Yaqub BA, Siddique A, Sulimani R. Effects of methylcobalamin on diabetic neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94:105-111.
- 153) Kuwabara S, Nakazawa R, Azuma N, Suzuki M, Miyajima K, Fukutake T, Hattori T. Intravenous methylcobalamin treatment for uremic and diabetic neuropathy in chronic hemodialysis patients. *Intern Med* 1999; 38:472-475
- 154) Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26:1553-1579.
- 155) Chipkin SR, Klugh SA, Chasan-Taber L. Exercise and diabetes. *Cardiol Clin* 2001; 19:489-505.

- 156) Jassal SV, Douglas JF, Stout RW. Prevalence of central autonomic neuropathy in elderly dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1702-1708.
- 157) Shanoudy H, Salem AG Neuropsychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency in the absence of anemia or macrocytosis: a case report. *S D J Med* 1992; 45:129-131.
- 158) Weir DG, Keating S, Molloy A, McPartlin J, Kennedy S, Blanchflower J, Kennedy DG, Rice D, Scott JM. Methylation deficiency causes vitamin B12-associated neuropathy in the pig. *J Neurochem* 1988; 51:1949-1952.
- 159) Scott JM, Dinn JJ, Wilson P, Weir DG. Pathogenesis of subacute combined degeneration: a result of methyl group deficiency. *Lancet* 1981; 15:334-337.
- 160) Metz J, van der Westhuyzen J. The fruit bat as an experimental model of the neuropathy of cobalamin deficiency. *Comp Biochem Physiol A* 1987; 88:171-177.
- 161) Agamanolis DP, Chester EM, Victor M, Kark JA, Hines JD, Harris JW. Neuropathology of experimental vitamin B12 deficiency in monkeys. *Neurology* 1976; 26:905-914.
- 162) Lawhorne L, Ringdahl D. Cyanocobalamin injections for patients without documented deficiency. Reasons for administration and patient responses to proposed discontinuation. *JAMA* 1989; 261:1920-1923.
- 163) Eckberg DL. Physiological basis for human autonomic rhythms. *Ann Med* 2000; 32:341-349.
- 164) Eisenhofer G, Lambie DG, Johnson RH, Tan E, Whiteside EA. Deficient catecholamine release as the basis of orthostatic hypotension in pernicious anaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45:1053-1055.
- 165) Dundar S, Yucel EA. Orthostatic hypotension in pernicious anemia. *Acta Haematol* 1988; 80:230

