



Çocuklarda Vitamin B12 Düzeyleri ile Tam Kan Parametreleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Evaluation of The Relationship Between Vitamin B12 Levels and Whole Blood Parameters in Children

Ömer Kartal¹, Orhan Gürsel²

¹Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi kliniği, Ankara, Türkiye
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Vitamin B12 insan vücudunda üretilmeyen ve sadece hayvansal gıdalar ile alınan bir vitamindir. Vitamin B12 DNA sentezinde önemli rol oynar, eksikliğinde DNA sentezi bozulur ve megaloblastik anemi gelişir. Ayrıca psikiyatrik, nörolojik ve hematolojik bozukluklar da meydana gelebilir. Çalışmamızda kliniğimize başvuran, bilinen kronik hastalığı ve herhangi bir kronik ilaç kullanım öyküsü olmayan, 2-12 yaş arası hastalarda vitamin B12 düzeyleri ile tam kan parametreleri arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2016 ile Aralık 2019 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk hematolojisi polikliniğine başvuran, vitamin B12 düzeyi bakılmış, 2-12 yaş arası 98 hasta dahil edildi. Hastalar vitamin B12 düzeyi normal (vitamin B12 düzeyi ≥ 200 pg/ml; Grup 1) olan ve vitamin B12 eksikliği (serum vitamin B12 düzeyi < 200 pg/ml; Grup 2) olan olarak iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Grup 1 ve 2 nin vitamin B12 düzeyi sıra ile $311 \pm 43,5$; $104,8 \pm 15,7$ olarak bulundu ($p < 0,05$) (Tablo). Grup 1 ve 2 nin beyaz küre ve trombosit sayıları arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı, sıra ile beyaz küre sayıları $7,6 \pm 4,1$; $6,9 \pm 3,5$, sıra ile trombosit sayıları $273,5 \pm 74,6$; $267,6 \pm 95,2$ ($p > 0,05$) (Tablo).

Sonuç: Sonuç olarak vitamin B12 eksikliğine toplumumuzda sık olarak karşılaşılmaktadır. Tam kan parametreleri olan beyaz küre, trombosit, RDW, MPV ve MCV değerleri birçok durumda tanıya yeterli olmamaktadır. Vitamin B12 düşüklüğünden şüphelenilen hastalarda mutlaka tanı serum vitamin B12 düzeyi ölçülerek kontrol edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: MCV, MPV, RDW, tam kan parametreleri, vitamin B12

Abstract

Introduction: Vitamin B12 is a vitamin that can not be produced in the human body, and it could be taken only with animal-sourced foods. Vitamin B12 plays an important role in DNA synthesis, and in its deficiency, DNA synthesis is disrupted. As a result of this, megaloblastic anemia develops. Then later, conditions such as psychiatric, neurological and hematological disorders may occur.

In our study, we aimed to determine the relationship between vitamin B12 levels and whole blood parameters in patients between 2-12 years old who have no known chronic disease, and no history of chronic drug use, who applied to our clinic.

Material and Method: This study included 98 patients who were evaluated for vitamin B12 level between 2-12 years olds, and it was carried out in Gülhane Training and Research Hospital pediatric hematology clinic between January 2016 and December 2019. The patients were divided into two groups as normal vitamin B12 level (vitamin B12 level ≥ 200 pg/ml; Group 1) and vitamin B12 deficiency (serum vitamin B12 level < 200 pg/ml; Group 2).

Results: Vitamin B12 levels of Group 1 and 2 were found as $311 \pm 43,5$ and $104,8 \pm 15,7$, respectively. ($p < 0,05$), (Table). No statistically significant difference was found between white blood cell and platelet counts of groups 1 and 2. White blood cell counts of groups are $7,6 \pm 4,1$; $6,9 \pm 3,5$, respectively, and platelet counts of groups are $273,5 \pm 74,6$; $267,6 \pm 95,2$, respectively ($p > 0,05$), (Table).

Conclusion: As a result, vitamin B12 deficiency is frequently encountered in our society. White blood cells, platelet, RDW, MPV, and MCV values, which are full blood parameters, are not sufficient in diagnosis in many cases. In patients suspected of vitamin B12 deficiency, the diagnosis should be checked by measuring the serum vitamin B12 level.

Keywords: MCV, MPV, RDW, vitamin B12, whole blood parameters



GİRİŞ

Vitamin B12 insan vücudunda üretilmeyen ve sadece hayvansal gıdalar ile alınan bir vitamindir.^[1] Vitamin B12 DNA sentezinde önemli rol oynar, eksikliğinde DNA sentezi bozulur ve megaloblastik anemi gelişir.^[2] Ayrıca psikiyatrik, nörolojik ve hematolojik bozukluklar da meydana gelebilir.^[3]

Vitamin B12 eksikliği özellikle sosyo-ekonomik olarak geri kalmış toplumlarda daha sık olarak görülen bir durum olmakla birlikte tüm dünyada yaygındır ve makrositer aneminin en önemli nedenidir.^[4] Vitamin B12 eksikliğinde lökopeni, trombositopeni, MCV yüksekliği ve nötrofillerde hipersegmentasyon saptanabilir.^[5] Ancak birçok hastada bunlar erken dönemde bulunmamaktadır ve hastalar bu bulgular gelişmeden önce nöropsikiyatrik şikayetler ile gelebilir.^[6] Vitamin B12 eksikliğinin erken belirlenmesi megaloblastik aneminin ve nöropsikiyatrik bozuklukların olumsuz sonuçlarının önlenmesi için çok önemlidir.^[7]

Çalışmamızda kliniğimize başvuran, bilinen kronik hastalığı ve herhangi bir kronik ilaç kullanım öyküsü olmayan, 2-12 yaş arası hastalarda vitamin B12 düzeyleri ile tam kan parametreleri arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2016 ile Aralık 2019 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk hematolojisi polikliniğine başvuran, vitamin B12 düzeyi bakılmış, 2-12 yaş arası 98 hasta dahil edildi. Hastalar vitamin B12 düzeyi normal (vitamin B12 düzeyi ≥ 200 pg/ml; Grup 1) olan ve vitamin B12 eksikliği (serum vitamin B12 düzeyi < 200 pg/ml; Grup 2) olan olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların dosyaları retrospektif taranarak vitamin B12, ferritin, hemoglobin (Hb), ortalama eritrosit hacmi (MCV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), beyaz küre sayısı, total nötrofil sayısı, total lenfosit sayısı, trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi (MPV) değerleri kaydedildi.

Hastaların eritrosit indeksleri otomatik kan sayım cihazı LH 780 (Beckman Coulter, CA, USA), vitamin B12 düzeyi (Abbott Aeroset, IL, USA), ferritin düzeyi ADVIA® 1800 (Siemens, Erlangen, Germany) ile çalışıldı.

Çalışmaya vitamin B12 düzeyi bakılmış ve herhangi bir bilinen hastalığı ve kronik ilaç kullanım öyküsü olmayan tüm 2-12 yaş arası hastalar dahil edildi.

Çalışma protokü Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik komitesi tarafından onaylandı ve Helsinki bildirgesine göre yürütüldü (Tarih/Numara: 2019/19/343).

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 21.0 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama+standart sapma olarak hesaplandı.

Grupların karşılaştırılmasında Bağımsız t testi ve Ki kare testleri kullanıldı. Sonuçlar $p < 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Demografik özellikler ve biyokimyasal bulgular Tablo da yeralmaktadır. Grup 1 ve 2 nin ortalama yaşları sırası ile $7,1 \pm 1,7$; $6,4 \pm 5,3$ yıl olarak bulundu ($p > 0,05$) (Tablo). Erkek/kadın oranı ise grup 1 ve 2 de sıra ile 25/27; 22/24 olarak bulundu ($p > 0,05$) (Tablo). Grup 1 ve 2 nin vitamin B12 düzeyi sıra ile $311 \pm 43,5$; $104,8 \pm 15,7$ olarak bulundu ($p < 0,05$) (Tablo). Grup 1 ve 2 nin beyaz küre ve trombosit sayıları arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı, sıra ile beyaz küre sayıları $7,6 \pm 4,1$; $6,9 \pm 3,5$, sıra ile trombosit sayıları $273,5 \pm 74,6$; $267,6 \pm 95,2$ ($p > 0,05$) (Tablo). Grup 1 ve 2 nin hemoglobin değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark vardı, sıra ile $12,1 \pm 1,8$; $11,27 \pm 1,3$ ($p < 0,05$) (Tablo). Grup 1 ve 2 nin MCV değerleri arasında ise istatistiksel anlamlı fark bulunmadı, sıra ile $75,4 \pm 3,1$; $77,6 \pm 2,2$ ($p > 0,05$), (Tablo).

Tablo. Hastaların gruplara göre demografik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Normal B12 vitamin düzeyi (n=52)	B12 vitamin eksikliği (n=46)	p
Yaş, yıl	7,1±1,7	6,4± 5,3	0,203
Cinsiyet (Erkek/Kız), n	25/27	22/24	0,156
Vitamin B12 (pg/ml)	311±43,5	104,8±15,7	<0,001
Ferritin (ng/ml)	26,4±12,3	29,9±09,1	0,413
Beyaz küre (u/mm ³)	7,6±4,1	6,9±3,5	0,350
Total nötrofil sayısı (u/mm ³)	1,7±3,2	1,6±1,5	0,541
Total lenfosit sayısı (u/mm ³)	7,6±4,1	7,6±4,1	0,364
Hb (gr/dl)	12,1±1,8	11,27±1,3	0,031
MCV (fL)	75,4±3,1	77,6± 2,2	0,447
RDW (%)	13,4±1,1	15,5±1,3	0,114
PLT (u/mm ³)	273,5±74,6	267,6±95,2	0,221
MPV (fL)	9,4±0,7	8,3±0,1	0,317

Hb: Hemoglobin; MCV: Ortalama eritrosit hacmi; RDW: Eritrosit dağılım genişliği; MPV: Ortalama trombosit hacmi

TARTIŞMA

Bu çalışma sonucu elde ettiğimiz veriler bize vitamin B12 nin klasik laboratuvar bulguları olan sitopeniler ve makrositoz gibi bulguların sadece çok ağır eksikliklerde ve geç dönemde ortaya çıkabileceğini, erken dönemde ise tam kan parametrelerinde tanı için bu klasik laboratuvar bulgularının aranması tanıda gecikmelere neden olabileceği düşünülmektedir.

Vitamin B12 eksikliğinde hematopoetik hücrelerin DNA sentez defektine bağlı olarak bölünme ve büyümelerinde bozulma meydana gelmektedir ve sonuç olarak kemik iliğinde daha büyük eritrositer hücreler oluşmaktadır.^[8-10] Bu durum vitamin B12 eksikliği olan hastalarda RDW büyüklüğünün muhtemel bir nedenidir.

MPV düşüklüğünün ise muhtemel iki nedeni bulunmaktadır. İlk olarak vitamin B12 eksikliğinde serum homosistein düzeyi artmakta ve sonuç olarak inflamatuvar bir durum meydana

gelmektedir.^[11] Bu da kemik iliğinde daha küçük trombositler oluşmasına neden olmaktadır. MPV düşüklüğünün diğer bir açıklaması ise inflamasyon sırasında daha büyük olma eğiliminde olan trombositler tüketilmekte ve daha küçük trombositlerin oranı artmaktadır, sonuç olarak da MPV değeri düşmektedir.^[12]

Aktaş ve ark.^[13] vitamin B12 düzeyi 250 pg/ml altında olan 116 hasta ile yaptıkları çalışmada RDW değeri vitamin B12 düzeyi düşük olan hastalarda diğer gruba göre daha yüksek, MPV değeri ise daha düşük bulunmuş ve grupların RDW ve MPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuş. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da Aktaş ve ark.^[13] buldukları sonuca benzer şekilde RDW değeri vitamin B12 düzeyi düşük olan grupta diğer gruba göre daha yüksek, MPV değeri ise daha düşüktü. Ancak grupların ortalama RDW ve MPV değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulmadık. Bu duruma çalışmaya alınan katılımcı sayıları ve yaş farkının neden olabileceğini düşündük.

Literatürde vitamin B12 düşüklüğü durumunda MCV artışı olduğunu gösteren çok sayıda çalışma olmasına rağmen tanıda bu bulgu tek başına yanıltıcı olabilir.^[14-16] Örneğin; Vitamin B12 düşüklüğüne eşlik eden demir eksikliği, talasemi taşıyıcılığı ve kronik hastalık anemisi gibi durumlarda MCV artışı maskelenebilir.^[17] Kwok ve ark.^[18] yapmış oldukları bir çalışmada vitamin B12 eksikliği olan grupla kontrol grubu arasında MCV arasında bir fark bulunmamıştır.

Bor ve ark.^[19] yapmış oldukları çalışmada ise vitamin B12 eksikliği olan 98 hastanın sadece 2 tanesinde MCV değeri yüksek bulunmuştur. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da bu çalışmalara benzer şekilde her iki grup arasında MCV değeri açısından anlamlı bir fark saptamadık.

Yapılmış olan bazı çalışmalarda vitamin B12 eksikliği olan hastalarda beyaz küre ve trombosit düşüklüğü olabileceği söylenmesine rağmen bazı çalışmalarda ise vitamin B12 eksikliği olan hastalar ile kontrolleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.^[20-22] Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da vitamin B12 eksikliği olan ile olmayanlar arasında beyaz küre ve trombosit sayıları arasında anlamlı bir farklılık saptamadık.

Çalışmamızın retrospektif tarzda olması, rölatif olarak düşük katılımcı sayıları, vitamin B12 düzeyi ile ilgili olarak homosistein ve metilmalonik asit düzeylerinin bakılmaması kısıtlılıklardır.

SONUÇ

Sonuç olarak vitamin B12 eksikliğine toplumumuzda sık olarak karşılaşılmaktadır. Tam kan parametreleri olan beyaz küre, trombosit, RDW, MPV ve MCV değerleri birçok durumda tanıda yeterli olmamaktadır. Vitamin B12 düşüklüğünden şüphelenilen hastalarda mutlaka tanı serum vitamin B12 düzeyi ölçülerek kontrol edilmelidir.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Çalışma protokü Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik komitesi tarafından onaylandı ve Helsinki bildirgesine göre yürütüldü (Tarih/Numara: 2019/19/343).

Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarı dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. S. Katar. Çocuklarda B12 Vitamin Eksikliği. Dicle Tıp Dergisi 2007;34(1):25-8.
2. Gomber S, Kela K, Dhingra N. Clinico-Hematological Profile of Megaloblastic Anemia. Indian Pediatr 1998;35(1):55-8.
3. Lu SY, Wu HC. Initial diagnosis of anemia from sore mouth and improved classification of anemias by MCV and RDW in 30 patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004;98(6):679-85.
4. Oosterhuis WP, Niessen RW, Bossuyt PM, Sanders GT, Sturk Diagnostic value of the mean corpuscular volume in the detection of vitamin B12 deficiency. Scand J Clin Lab Invest 2000;60(1):9-18.
5. Bhatia P, Kulkarni JD, Pai SA. Vitamin B12 deficiency in India: Mean corpuscular volume is an unreliable screening parameter. Natl Med J India 2012;25(6):336-8.
6. Chan CW, Liu SY, Kho CS, et al. Diagnostic clues to megaloblastic anaemia without macrocytosis. Int J Lab Hematol 2007;29(3):16371.
7. Kondo H. Haematological Effects of Oral Cobalamin Preparations on Patients with Megaloblastic. Acta Haematol 1998;99(4):2005.
8. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. Blood 2017;129(19):2603-11.
9. Friso S, Udali S, De Santis D, Choi SW. One-carbon metabolism and epigenetics. Mol Aspects Med 2017;54:28-36.
10. Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. Annu Rev Nutr 2004;24:105-31.
11. Azimi S, Faramarzi E, Sarbakhsh P, Ostadrahimi A, Somi MH, Ghayour M. Folate and vitamin B12 status and their relation to hematological indices in healthy adults of Iranians: Azar cohort study. Nutr Health 2019;25(1):29-36.
12. Abuhandan M, Gümüş H, Solmaz A, Güzel B. Vitamin B12 Eksikliğinde Hastalarda Ortalama Trombosit Volümünün Değerlendirilmesi. Journal of Harran University Medical Faculty 2014;11(3):253-6.
13. Aktas G, Alcelik A, Tekce BK, Sit M, Savli H, Tekce H. Could Mean Platelet Volume and Red Cell Distribution Width Predict Vitamin Could Mean Platelet Volume and Red Cell Distribution Width Predict Vitamin B12 Deficiency? British Journal of Medicine & Medical Research 2014;4(31):4965-71.
14. Castelli MC, Friedman K, Sherry J, et al. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B12 formulation and intermittent intramuscular vitamin B12 in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel group study. Open-Label, Parallel-

- Group Study. Clin Ther 2011;33(3):358-71.
15. Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic Anemias Nutritional and Other Causes. Med Clin North Am 2017;101(2):297-317.
 16. Oberley MJ, Yang DT. Laboratory testing for cobalamin deficiency in megaloblastic anemia. Am J Hematol 2013;88(6):522-6.
 17. Çolak AA, Anıl M, Toprak B, Köse E, Üstüner F. Çocuklarda B12 vitamin düzeyi ve periferik tam kan sayımı değerleri ile ilişkisi. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2012;2(2):75-9.
 18. Kwok T, Cheng G, Woo J, Lai WK, Pang CP. Independent Effect of Vitamin B 12 Deficiency on Hematological Status in Older Chinese Vegetarian Women. Am J Hematol 2002;70(3):186-90.
 19. Bor MV, Lydeking-Olsen E, Møller J, Nexø E. A daily intake of approximately 6 microg vitamin B-12 appears to saturate all the vitamin B-12-related variables in Danish postmenopausal women. Am J Clin Nutr 2006;83(1):52-8.
 20. Stabler SP. Vitamin B 12 Deficiency. N Engl J Med 2013;368(2):14960.
 21. Carmel R. How I treat How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. Blood 2008;112(6):2214-21.
 22. Schneede J, Ueland PM. Novel and Established Markers of Cobalamin Deficiency: Complementary or Exclusive Diagnostic Strategies. Semin Vasc Med 2005;5(2):140-55.