



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Mukopolisakkaridozlu hastalarda vitamin B12 düzeyleri

Vitamin B12 levels in patients with mucopolysaccharidosis

Deniz Kor¹, Derya Bulut², Berna Şeker Yılmaz³, Sebile Kılavuz⁴,
Neslihan Önenli Mungan¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Adana, Turkey

²Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana, Turkey

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Mersin, Turkey

⁴Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Van, Turkey

Cukurova Medical Journal 2020;45(2):401-407

Abstract

Purpose: The aim of this study was to investigate the relationship between serum vitamin B12 levels and clinical course of mucopolysaccharidosis patients with different subtypes and variable multisystemic involvement including neurological manifestations.

Materials and Methods: 114 mucopolysaccharidosis patients diagnosed by enzymatic or molecular analysis were included in the study. In addition to systemic and neurological assessments, vitamin B12 levels were measured periodically. Vitamin B12 level below 300 pg/ml was defined as deficiency.

Results: Serum B12 levels of 53 patients were below 300 pg/ml. Serum B12 levels of patients with mucopolysaccharidosis were significantly low compared to healthy children reported in the literature. Vitamin B12 deficiency was significantly prevalent in males compared to females. Evaluation of prevalence of vitamin B12 deficiency between subtypes indicated vitamin B12 deficiency was significantly prevalent in mucopolysaccharidosis type II.

Conclusion: Although the exact etiopathogenesis is not completely understood, vitamin B12 levels were lower than healthy children or children with different chronic diseases. Since vitamin B12 deficiency may intensify the growth retardation and neuromotor deficit due to the natural course of mucopolysaccharidosis, our study revealed the necessity of routine monitorization of vitamin B12 levels.

Keywords: Mucopolysaccharidosis, vitamin B12 deficiency, children

Öz

Amaç: Bu çalışmada farklı tiplerinde değişen oranlarda multisistemik tutulumla, nörolojik bulguların da eşlik ettiği mukopolisakkaridozlu hastalarda, serum vitamin B12 düzeylerinin de klinik seyir üzerine etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya enzim düzeyi ve mutasyon analizi ile mukopolisakkaridoz tanısı konulan 114 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan periyodik takipleri sırasında sistemik ve nörolojik değerlendirmeye ek olarak serum vitamin B12 düzeyleri ölçüldü. Vitamin B12 düzeyi <300 pg/ml eksiklik olarak kabul edildi.

Bulgular: Ortalama serum vitaminB12 seviyeleri 399,4 ± 258,5 pg/mL idi. Hastaların 53'ünde (%46,5) serum B12 seviyesi 300 pg/ml'nin altındaydı. Mukopolisakkaridozlu çocuklarda serum B12 vitamini düzeyi, literatürdeki sağlıklı çocuklardan önemli ölçüde düşüktü. Erkeklerde vitamini B12 eksikliği kızlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı. Tipler arası değerlendirmede MPS tip II tanılı hastalarda vitamin B12 düzeyindeki düşüklüğün anlamlı olarak diğer alt gruplardan daha yüksek olduğu görüldü.

Sonuç: Mukopolisakkaridozlu hastalarda etiopatogenezi net olmamakla birlikte, vitamin B12 seviyesi sağlıklı ve kronik hastalığı olan diğer bireylerden daha düşük bulunmuştur. Vitamin B12 eksikliği hastalığın doğal seyrinde ki büyüme geriliği ve nöromotor fonksiyon etkilenmesini daha da arttıracığı için, çalışmamız sonucunda mukopolisakkaridozlu hastalarda vitamin B12 düzeyinin de rutin monitorizasyonunun gerekliliği ortaya konulmuştur.

Anahtar kelimeler: Mukopolisakkaridoz, vitamin B12 eksikliği, çocuk

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Deniz Kor, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Adana, Turkey E-mail: dozonur@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 17.03.2020 Kabul tarihi/Accepted: 29.03.2020 Çevrimiçi yayın/Published online: 25.05.2020

GİRİŞ

Mukopolisakkaridozlar (MPS), dermatan, heparan, keratan ve kondroitin sülfatla hiyalüronik asit gibi glikozaminoglikanları (GAG) yıkmak için gereken enzimlerin eksikliğine bağlı olarak gelişen, kronik, ilerleyici ve çoklu sistem tutulumu ile karakterize bir grup lizozomal depo hastalığıdır¹. Yıkılmayan glikozaminoglikanların lizozomlar içerisinde birikimi santral sinir sistemi, akciğer, kalp, karaciğer, dalak, böbrek, eklem ve kemik gibi birden fazla dokunun ilerleyici hasarı ile hastalığa özgü klinik radyolojik ve biyokimyasal anormalliklerinin ortaya çıkmasına neden olur². MPS'lerin genel sıklığı yaklaşık 25 000 canlı doğumda birdir. Eksikliği olan enzime göre yedi alt tipi vardır. Etkilenen hidrolazın tipine bağlı olarak GAG'ların yıkımları ya tek tek ya da grup olarak aksayabilir. Heparan sülfat depolanması ile merkezi sinir sistemi tutulumu ve ilerleyici zihinsel özür; dermatan sülfat depolanması ile organ ve kemiklerde değişiklikler; keratan sülfat depolanması sonucunda da özellikle kemiklerde patolojik bulgular ortaya çıkar³. Etkilenmiş bireyler ağır formlar dışında, genellikle doğumda ve yenidoğan döneminde normal görünümündedir⁴. Genel klinik özellikleri; kaba yüz görünümü, kısa boy, korneal bulanıklık, adenoid hipertrofisi, üst solunum yolu obstrüksiyonu, hepatosplenomegali, gelişimsel gerilik ve eklem kontraktürleridir². Dizostozis multipleks; kraniyumda genişleme ve uzama, kalvaryumda kalınlaşma, J sella, alt torasik ve üst lomber vertebra korpuslarında hipoplazi ve gagaşma, dorsal kifoz veya gibbus, kürek şeklinde kaburga, metakarpalarda çentiklenme ve genişleme, asetabulumda silinme ve ilerleyici koksa valgayı kapsayan ve mukopolisakkaridozlar için tipik bir radyolojik bulgu kompleksidir⁵⁻⁶. Tanı ve tiplendirme; bu bulgular veya ailedeki indeks olgu sonrası enzim aktivitesi ölçümü ve moleküler analiz ile konulmaktadır².

Mukopolisakkaridozlu hastaların tedavi multidisipliner olarak yürütülmektedir. Destekleyici tedavi dışında günümüzde enzim yerine koyma (ERT) ve kemik iliği nakli tedavileri söz konusudur. Enzim yerine koyma tedavisi MPS I, II, IVA, VI ve VII'de uygulanabilmektedir². Vitamin B12 eksikliğiçocukluk çağında en sık görülen vitamin eksikliklerindedir. Diyetle yetersiz alım, ihtiyacın artması ve kullanım fazlalığı veya emilim bozukluklarına bağlı olarak gelişebilir. B12 vitamini vücutta kırmızı kan hücrelerinin üretimi, sinir sisteminin işlevlerinin devamı, DNA sentezi ve çeşitli

metabolik süreçlerin devamı ile çeşitli enzimatik reaksiyonlar için gerekli bir kofaktördür⁸. Çocukluk çağında vitamin B12 eksikliğinin düşünülmesi, tanısının konulması ve tedavi edilmesi önemlidir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde anne sütündeki eksiklik nedeniyle ilk 2 yaş grubunda anemi ve nörolojik gelişimde gerilik ile bulgu verebilmektedir⁴.

Birçok kronik hastalıkta olduğu gibi beslenme sorunlarının nedeniyle alımın yetersiz olduğu, sık enfeksiyonlar nedeniyle harcanımın dolayısıyla ihtiyacının arttığı, yeterli çalışma olmasa da intestinal GAG birikimine bağlı emilimin bozulabildiği mukopolisakkaridozlu hastalarda vitamin B12 düzeyleriyle ilgili literatürde yeterli veri yoktur. Ancak, alt gruplarının biri dışında tümünde değişen oranlarda farklı nörolojik bulguların olduğu MPS tanı hastalarda vitamin B12 eksikliğinin bu yakınmaları artırarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebileceği düşüncesinden yola çıkılarak bu çalışma planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalında yapılan bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onay alınmıştır. (6.3.2020 tarih ve 97/1 sayı ile). Ayrıca hastalar ile ebeveynlerinden yazılı ve sözlü onamlar alındı. Bilim Dalı Polikliniğinde takip edilen, enzim düzeyi ve mutasyon analizi ile Mukopolisakkaridoz tanısı konulan 194 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi.

Serum vitamin B12 düzeyi bakılan, tiroid hormonları normal olan ve mukopolisakkaridoz dışında bilinen ek hastalığı olmayan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyalarından, MPS tipleri, anne-baba arasında akrabalık olup olmadığı, aile öyküsü, güncel yaşı, tanı yaşı, hastalık süresi, cinsiyet, büyüme ölçütleri (ağırlık standart deviasyon skoru (SDS), boy standart deviasyon skoru (SDS)) ve vitamin B12 düzeyleri kaydedildi. Boy ve ağırlık SDS'si Türk çocukları için hazırlanmış standart büyüme tablolarına göre hesaplandı⁹. Vücut ağırlık SDS'si -2'nin altında olanlar yaşa göre düşük ağırlıklı, boy SDS'si -2'nin altında olanlar da kısa boylu olarak kabul edildi.

Biyokimyasal analiz

Serum vitamin B12 düzeyi UniCel DXI 800

otoanalizöründe (Beckman Coulter Inc. CA, ABD) Beckman Coulter kitleri kullanılarak kemilüminesans algılama teknolojisi ile ölçüldü. Vitamin B12 düzeyi için laboratuvar referans aralığı 126-505 pg/mL idi. Literatürde vitamin B12 eksikliğini tanımlamada kullanılan değer konusunda görüş birliği olmasa da, 300 pg/mL'den daha düşük düzeylere sahip hastalarda açıklanamayan hematolojik veya nöropsikiyatrik bozukluklar geliştiği bildirildiği için, vitamin B12 eksikliği için 300 pg/mL'yi eşik değer olarak kabul ettik^{10,11}. Hastalarımızın hiç birinde MPS dışında malabsorbsiyon ve emilim bozukluğunu düşündürecek bilinen başka bir hastalık veya bulgu yoktu. Vitamin B12 düzeyi ile eş zamanlı bakılan tiroid hormonları normal aralıklardaydı.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programı

kullanılarak yapıldı. Veri analizinde Kolmogorov Smirnov normallik testi ile sürekli değişkenlerin dağılımı tespit edildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma veya minimum-maksimum olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi. Non parametrik veya normal dağılıma uymayan süreli değişkenlerin ikili grupların karşılaştırılmasında Man-Whitney-U testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan süreli değişkenlerin ikili grupların karşılaştırılmasında ise Student-t testi kullanıldı.

Bağımlı değişken üzerinde etkili olan risk faktörlerinin araştırılmasında lojistik regresyon kullanıldı. Tüm testler için $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. MPS hastalarında vitamin B12 düzeyine etki eden faktörlerin incelenmesinde lojistik regresyon çözümleme yöntemi kullanılmıştır. Elde edilen p değeri 0.05'ten küçükse fark anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 1. Mukopolisakkaridoz tiplerine göre klinik özellikleri

	n (%)	K/E	Boy kısalığı (+)	Kilo düşüklüğü (+)	Güncel yaş (ay)	Tanı yaşı (ay)	Hastalık süresi (ay)	Vitamin B12 düşüklük yüzdesi
Tip I	18 (15,8)	10/8 (55,6/44,4)	12/18 (66,7)	8/18 (44,4)	96,3±59,2 (31-259)	33,6±40,9 (0-179)	66,4±32,8 (21-129)	%44,4 (8/18)
Tip II	14 (12,3)	0/14 (0/100)	5/14 (35,7)	2/14 (14,3)	105,9±47,6 (13-180)	33,5±19,9 (1-67)	67,6±38,3 (12-127)	%85,7 (12/14)
Tip III	19 (16,7)	8/11 (42,1/57,9)	6/19 (31,6)	3/19 (15,8)	132,9±54,5 (37-244)	84,3±49,3 (20-175)	54,6±38,9 (10-158)	%52,6 (10/19)
Tip IV	24 (21,1)	12/12 (50/50)	23/24 (95,8)	19/24 (79,2)	168,1±100,4 (23-513)	102,5±62,7 (4-204)	71,0±89,2 (11-443)	%33,3 (8/24)
Tip VI	39 (34,2)	17/22 (43,6/56,4)	30/39 (76,9)	23/39 (59)	99,8±49,8 (12-212)	37,3±35,1 (3-170)	61,1±30,2 (9-131)	%38,5 (15/39)
Toplam	114 (100)	47/67 (41,2/58,8)	76/114 (66,7)	55/114 (48,2)	120,1±70,4 (12-513)	58,97±53,1 (0-204)	63,92±51,5 (9-443)	%46,5 (53 /114)

Tablo 2. Vitamin B12 düzeylerini etkileyen faktörler

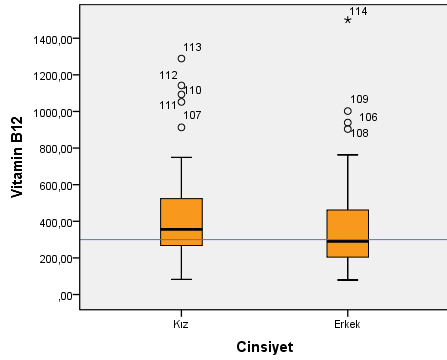
	Tek değişkenli model			Çok değişkenli indirgenmiş model		
	OR	95% GA	p	OR	95% GA	p
Cinsiyet	0,418	0.193-0.906	0,027	0,426	0,194-0,936	0,034
Boy kısalığı	2,351	1.060-5,215	0,035	2,303	1,021-5,196	0,044
Aile öyküsü	0,985	0,471-2,059	0,968			
Tanı yaşı	1,002	0,995-1,010	0,540			
Hastalık süresi	0,998	0,990-1,006	0,666			
Güncel yaş	1,000	0,995-1,006	0,976			
Vücut ağırlığı	1,661	0,790-3,491	0,181			
Mobilite	1,417	0,442-4,539	0,558			
Tip	1,199	0,978-1,470	0,081			

BULGULAR

Mukopolisakkaridoz tanılı 47'si (%41,2) kız 114 hastanın verileri incelendi. Hastaların 18'i (%15,8) tip

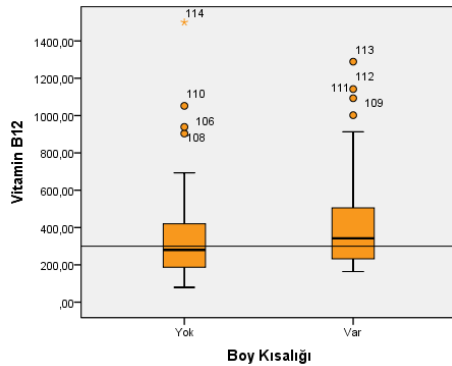
I, 14'ü (%12,3) tip II, 19'u (%16,7) tip III, 24'ü (%21,1) tip IVA ve 39'u (%34,2) tip VI MPS idi. Hastaların güncel yaşları 120,1±70,4 (12-513, median:114) ay, tanı yaşları 58,97±53,1 (0-204, median: 39) ay ve hastalık süreleri 63,92±51,5 (9-443,

median: 54,5) aydı (Tablo 1). Anne-baba akrabalığı % 82,5 ve aile öyküsü %52,6 oranındaydı. Hastaların 76'sında (%66,7) boy SDS, 55'inde (%48,2) ağırlık SDS-2'nin altındaydı (Tablo 1). Vitamin B12 düzeyi $399,4 \pm 258,5$ (316-1500, median:316) idi. Vitamin B12 düzeyi için eşik değer 300 pg/mL olarak alındığında; 53 hastada (%46,5) düşüklük olduğu görüldü.



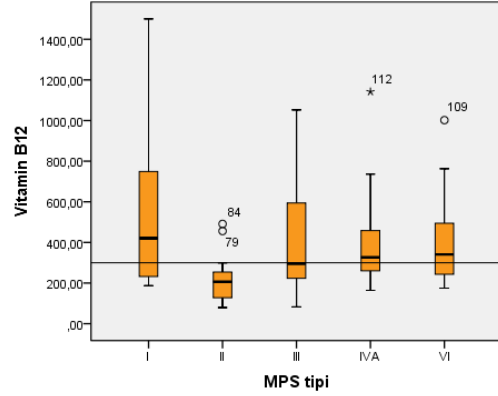
Şekil 1. Vitamin B12 cinsiyet ilişkisi

Cinsiyete göre değerlendirme yapıldığında düşük vitamin B12 düzeyine sahip erkeklerin (E/K: %55,2/%34) istatistiksel olarak anlamlı derecede çok olduğu görüldü ($p=0.026$) (Şekil 1). Ailede başka bir MPS tanılı hasta olmasının B12 düzeyleri üzerine etki etmediği ($p=0.968$) saptandı. Vücut ağırlığının yaşa göre -2 SDS'nin altında olması ile vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki olmadığı görüldü ($P=0.180$). İlginç olarak, boy SDS -2'den düşük olanlarda vitamin B12 düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.034$) (Şekil 2). Vitamin B12 düzeyinin güncel yaş ve hastalık süresiyle ilişkili olmadığı saptandı ($p>0.05$).



Şekil 2. Vitamin B12 boy kısalığı ilişkisi

MPS tiplerine göre değerlendirme yapıldığında tip I'de %44,4 (8/18), tip II'de %85,7 (12/14), tip III'te %52,6 (10/19), tip IVA'da %33,3 (8/24) ve tip VI'da ise %38,5 (15/39) oranında vitamin B12 düşüklüğü olduğu görüldü (Tablo 1, Şekil 3). MPS tip II'de vitamin B12 düzeyindeki düşüklük anlamlı olarak diğer alt gruplardan daha yüksekti.



Şekil 3. MPS tiplerine göre vitamin B12 düzeyleri

Tek değişkenli modelde vitamin B12 düzeyi normal olan ve olmayan hastaların ayrımında cinsiyet ve boy kısalığının anlamlı etkisi olduğu bulundu ($p<0.05$). Bunun yanı sıra aile öyküsü, tanı yaşı, hastalık süresi, güncel yaş, vücut ağırlığı, mobilite ve tipin etkinliği gözlenmedi ($p>0.05$). Çok değişkenli indirgenmiş modelde vitamin B12 normal olan ve olmayan hastaların ayrımında her ikisinin de anlamlı bağımsız etkinliği ($p<0.05$) saptanmadı. Cinsiyet için OR (odds ratio) 0.418 (0.193-0.906) $p=0.027$, boy kısalığı için ise OR 2.303 (1.021-5.196) $p=0.044$ idi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Vitamin B12 eksikliğinin prevalansı; ırk, çevre, sosyoekonomik düzey, yaş, beslenme alışkanlıkları ve cinsiyete göre farklılıklar gösterebilmektedir. B12 eksikliği her yaşta görülebilmekle beraber, bebek, çocuk, ergen, üreme çağındaki kadınlar ve yaşlılar daha fazla risk altındadırlar. Ayrıca, bakteriyel pilori mevcudiyeti, atrofik gastrit, mide cerrahisi veya kanseri ve enflamatuvar barsak hastalıkları gibi gastrointestinal sistem hastalıklarında¹²⁻¹⁴ ve diyabetes mellitus, tiroit patolojileri gibi endokrin sorunlarda B12 eksikliği daha sık görülmektedir¹². İntrensek faktör eksikliği, mide asidini azaltan ve ileal absorpsiyonu etkileyen (metformin, kolestimin, kolşisin) ilaçların kullanımı ve bazı parazitler

hastalıklar emilim bozukluğuna yol açarak vitamin B12 eksikliğine neden olabilmektedir^{15,16}.

Risk gruplarına ve eksiklik tanımı için kullanılan eşik değere göre prevalans değişebilmektedir. Eşik değer konusunda net bir uzlaşma bulunmamakla beraber, özellikle 300 pg/mL'den daha düşük düzeylerde hastalarda nörolojik bulgular gelişebileceğinden, çalışmamızda vitamin B12 eksikliği için sınır düzeyi 300 pg/mL olarak aldık ve hastaların %46,5'unda eksiklik olduğunu saptadık. Nörolojik belirtiler yaşa göre değişkenlik gösterebilir. Bebeklerde B12 vitamin eksikliği sinirlilik, uyuşukluk, katı gıdaların reddedilmesi ile beslenme zorlukları, solgunluk ve gelişme geriliği ile karakterizedir. Sıklıkla miyoklonus olarak tanımlanan titremeler ve diğer istemsiz hareketler genellikle tedavi edilmemiş B12 eksikliği olanlarda görülebilir¹⁷. Dünya Sağlık Örgütü'nün teknik danışmanlık ekibinde B12 vitamininin çocuk gelişimi üzerine net bir etkisini olduğunu ve okul yaşı çocuklarında bilişsel puanlarını doğrudan etkilediği sonucuna varmıştır¹⁸. Dünyada sağlıklı ve hasta bireylerde farklı eşik değerlere göre değerlendirildiğinde vitamin B12 eksikliğinin %2,9-25,7 arasında olduğu rapor edilmiştir¹⁹. Ülkemizde ise vitamin B12 eksikliğinin daha sık görüldüğü bildirilmektedir^{11,20-22}. İstanbul Üniversitesi'nde eşik değerin 300 pg/mL olarak alınarak yapılan bir çalışmada vitamin B12 eksikliğinin gebe kadınlarda %93 ve bu annelerden doğan bebeklerde %61 gibi yüksek oranlarda olduğu belirtilmiştir¹¹. Bursa'da yapılan bir başka çalışmada vitamin B12 düzeyi için eşik değer 200 pg/mL alındığında, yenidoğanlarda eksikliğinin %48,8 oranında bulunduğu bildirilmiştir²⁰. Önal ve ark.'larının²¹ İstanbul'da 250 gebe ve onların yenidoğan bebeklerinde serum B12 düzeyini araştırdıkları çalışmalarında annelerin %81,6'sında, bebeklerin ise %42'sinde B12 eksikliği olduğunu saptamışlardır. Koç ve ark.'larının²² Şanlıurfa'da yapmış oldukları bir değerlendirme sonrasında, annelerin %72'sinde, bebeklerin ise %41'inde vitamin B12 düzeyinin düşük olduğunu bildirmiştir. Yüksek oranlarda vitamin B12 eksikliğinin rapor edildiği bu çalışmaların hepsi ihtiyacın arttığı gruplardan biri olan gebe ve onlardan doğan bebeklerde yapılmıştır. Okul çağındaki 960 çocuğu kapsayan bir değerlendirmede B12 eksikliği %5,9 olarak kaydedilmiştir²³. Diyarbakır'dayine okullarda yapılan bir çalışmada eşik değer 200 pg/mL olarak kabul edildiğinde B12 eksikliği %2,2 gibi düşükken, eşik değer 240 pg/mL'a yükseltildiğinde %16,6 gibi ciddi bir artış olduğu görülmüştür²⁴. Şanlıurfa'da, %57,3'ünde barsak paraziti bulunmasına

rağmen çocukluklarda B12 eksikliği %10,8 oranında saptanmıştır²⁵. Yenidoğanlara göre düşük sıklıkta görülmesine rağmen benzer yaş grupları ile kıyaslandığında hasta grubumuzda vitamin B12 eksikliğinin (%46,5) daha yüksek oranlarda olduğunu gördük.

Gerilim tipi baş ağrısı olan çocuklarda (%24) kontrol grubuna (%8) oranla vitamin B12 eksikliği daha sık görülmüştür²⁶. Hiperaktivite bozukluğu olan hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bu hastalarda vitamin B12 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandığı raporlanmıştır²⁷. Vitamin B12 eksikliği için hem infantil spazmlı hastalar, hem de gelişme geriliği olan çocuklar değerlendirilmiş ve nörolojik bulguların daha ağır olduğu infantil spazm grubunda vitamin B12 eksikliği 4 kat daha fazla saptanmıştır²⁸. Mandy ve ark. insülin direnci olan obez adolesanların üçte birinde vitamin B12 eksikliği olduğu raporlamışlardır²⁹. Hastalığın seyrinde boy kısalığı MPS tip III dışındaki tiplerde iyi tanımlanmış bir özellik olmakla beraber daha kısa boylu olan hastalarda vitamin B12 düzeyinin diğerlerinden yüksek olmasının nedeni açıklanamamıştır. Literatürde de boy ve vitamin B12 ilişkisine değinilen bir çalışmaya rastlanmamıştır. 114 farklı tipteki MPS tanımlı hastamızın her ne kadar 55'inde ağırlık SDS -2'nin altında olsa da tüm hastalarda vücut ağırlığının boya göre normal olması, diğer kronik sistemik hastalıklardan farklı olarak MPS'de yetersiz beslenmenin B12 eksikliği etiyolojisinde temel etkili faktör olmadığını düşündürmektedir. Destekleyici bir çalışma yapmamış olsak da, bu hastalarda ince barsakta biriken glikozaminoglikanların vitamin B12'nin emilimini etkileyerek düzeyindeki düşüklüğe neden olabileceği kanısındayız. Ayrıca alt solunum yolu enfeksiyonları ile sık hastaneye yatışların ve multisistemik tutulumun B12 ihtiyacında ve kullanımında artış ile eksikliği daha aşikar hale getirebileceği düşünülebilir.

Cinsiyet ve vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar sunulmuştur. Ülkemizde 367 erişkin kadında yapılan bir değerlendirmede B12 eksikliğinin %69,5 oranıyla kadınlarda daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir³⁰. Vander Jagt ve arkadaşları, adolesan kızlarda B12 vitamin eksikliği prevalansını daha yüksek olarak bulmuşlar ve bunu diyetle yetersiz alıma bağlamışlardır³¹. Şanlıurfa'da çocukluk yaş gurubunda yapılan bir çalışmada B 12 eksikliğinde cinsiyet açısından fark saptanmamıştır²⁵. Diyarbakır'da okul çağında

çocuklarda yapılan bir değerlendirmede ortalama B12 düzeylerinin erkeklerde daha düşük olduğu bildirilmiştir²⁴. Benzer şekilde Osifo ve ark.'larında ortalama vitamin B12 düzeylerinin kızlarda daha yüksek olduğunu paylaşmışlardır³². 7963 sağlıklı erişkinin dahil edildiği bir çalışmada eşik değer 206pmol/L (279 pg/mL) olarak kabul edildiğinde B12 eksikliği erkeklerin %25,5'unda kadınların ise %18,9'unda saptanmıştır³³. Çalışmamızda da benzer şekilde vitamin B12 düşüklüğünün istatistiksel olarak anlamlı derecede erkeklerde (E/K: %55,2/%34) daha fazla olduğu görüldü. İlginç olarak tüm MPS tipleri içinde sadece XR geçişli olduğu bilinen ve dolayısıyla erkeklerde görülen MPS tip II tanılı hastalarda diğer tiplere göre daha yüksek oranda vitamin B12 eksikliğinin olması, mekanizması açıklanamasa da diğer bazı yayınları da destekler biçimde cinsiyetin B12 metabolizmasında rol oynayabileceği ve erkeklerin vitamin B12 eksikliği için daha fazla risk taşıdığını düşündürdü.

Çalışmamız MPS tanılı hastalarda vitamin B12 düzeyini değerlendiren literatürdeki ilk çalışma olma özelliğini taşısa da, gastrointestinal motilite ve emilim testlerinin yapılmamış olması kısıtlayıcı özelliğidir. B12 tedavisine yanıt ile ilgili çalışmamız halen devam etmektedir.

Sonuç olarak bu değerlendirme ilaheer ne kadar diyet/protein kısıtlaması gerektirmeyen bir kalıtsal metabolik hastalık grubu olsa da, Mukopolisakkaridozlu hastalarda yaşam kalitesini daha da azaltan, hematolojik sorunların ortaya çıkmasına ve mevcut nörolojik bulguların ağırlaşmasına neden olan vitamin B12 eksikliği açısından hastaların rutin monitorizasyonunun gerekliliği ortaya konulmuştur.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasanımı: DK, DB, BŞY, SK, NÖM; Veri toplama: DK, DB, SK, NÖM; Veri analizi ve yorumlama: DK, DB, NÖM; Yazı taslağı: DK, DB, NÖM; İçeriğin eleştirel incelenmesi: DK, DB, SK, BŞY, NÖM; Son onay ve sorumluluk: DK, DB, BŞY, SK, NÖM; Teknik ve malzeme desteği: -; Süpervizyon: DK, DB, NÖM; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik Onay: Bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onay alınmıştır. (6.3.2020 tarih ve 97/1 sayılı ile).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Yazarın Notu: XVII. Çukurova Pediatri Günleri, Çukurova Pediatri Hemşireliği ve Diyetisyenliği Günleri'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur. 21-22.02.2019, Adana

Author Contributions: Concept/Design : DK, DB, BŞY, SK, NÖM; Data acquisition: DK, DB, SK, NÖM; Data analysis and interpretation: DK, DB, NÖM; Drafting manuscript: DK, DB, NÖM; Critical revision of manuscript: DK, DB, SK, BŞY, NÖM; Final approval and accountability: DK, DB, BŞY, SK, NÖM; Technical or material support: -; Supervision: DK, DB, NÖM; Securing funding (if available): n/a.

Ethical Approval: Ethical approval was obtained from Çukurova University Faculty of Medicine Non-Interventional Clinical Research

Ethics Committee for this study. (With the date 6.3.2020 and the number 97/1).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

Acknowledgement: This study is presented as an oral presentation at the XVII. Çukurova Pediatrics Symposium, Çukurova Pediatrics Nursing and Dietitian Symposium. (21-22.02.2019, Adana)

KAYNAKLAR

1. Tomatsu S, Pitz S, Hampel U. Ophthalmological findings in mucopolysaccharidoses. *J Clin Med.* 2019;8:1467.
2. Sprander J. Mucopolysaccharidoses. In: Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed (Eds RM Kliegman, RE Behrman, HB Jenson, BF Stanton):737-43. Philadelphia, PA, WB Saunders, 2015.
3. Fesslova V, Corti P, Sersale G, Rovelli A, Russo P, Mannarino S et al. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. *Cardiol Young.* 2009;19:170-8.
4. Neufeld E, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (Eds C Scriver, A Beaudet, W Sly, D Valle):3421-52. New York, Mc Graw-Hill, 2000.
5. Lachman RS, Burton BK, Clarke LA, Hoffinger S, Ikegawa S, Jin D et al. Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome) and VI (Maroteaux-Lamy syndrome): under-recognized and challenging to diagnose. *Skeletal Radiol.* 2014;43:359-69.
6. Kara A: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Metabolizma Hastalıkları ve Beslenme polikliniğinde tanı alan veya takibe giren kalıtsal metabolik hastalığı olan hastaların tanılarının, klinik ve laboratuvar bulgularının analizi ile takip sonuçlarının değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi). Adana, Çukurova Üniversitesi, 2012.
7. Wraith EJ. Mucopolysaccharidoses and oligosaccharidoses. In *Inborn Metabolic Diseases*, 5th ed. (Eds J Saudubray, G van den Berghe, JH Walter):580-5. Heidelberg, Springer, 2012.
8. Venkatramanan S, Armata IE, Strupp BJ, Finkelstein JL. Vitamin B-12 and cognition in children. *Adv Nutr.* 2016;7:879-88.
9. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F et al. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;7:280-93.
10. Solomon LR. Cobalamin-responsive disorders in the ambulatory care setting: unreliability of cobalamin, methylmalonic acid, and homocysteine testing. *Blood.* 2005;105:978-85.
11. Yetim A, Aygün E, Yetim Ç, Ucar A, Karakaş Z, Gökçay G et al. Measurement of serum vitamin B12-related metabolites in newborns: implications for new

- cut off values to detect B12 deficiency. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;2:1-9.
12. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Ann Rev Med.* 2000;51:357-75.
 13. Miranti EH, Stolzenberg-Solomon R, Weinstein SJ, Selhub J, Männistö S, Taylor PR et al. Low vitamin B12 increases risk of gastric cancer: a prospective study of one carbon metabolism nutrients and risk of upper gastrointestinal tract cancer. *Int J Cancer.* 2017;141:1120-9.
 14. Pan YL, Liu Y, Guo H, Jabir MS, Liu X, Cui W et al. Associations between folate and vitamin B12 levels and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Nutrients* 2017;9:382.
 15. Thomson ABR, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol.* 2010;16:2323-30.
 16. Pierce SA, Chung AH, Black KK. Evaluation of vitamin B12 monitoring in a veteran population on long-term, high-dose metformin therapy. *Ann Pharmacother.* 2012;46:1470-6.
 17. Goraya JS, Kaur S, Mehra B. Neurology of nutritional vitamin B12 deficiency in infants: case series from India and literature review. *J Child Neurol.* 2015;30:1831-7.
 18. deBenoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull* 2008;29:238-44.
 19. Green R, Allen L, Björke-Monsen A, Brito A, Guéant JL, Miller JW et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3:17040.
 20. Erdöl Ş. Önemli bir halk sağlığı problemi: vitamin b12 eksikliği. *Güncel Pediatri.* 2017;15:30-3.
 21. Onal H, Adal E, Oner T, Onal Z, Aydın A. An important problem in developing countries: maternal and neonatal vitamin B12 deficiency. *Turk Pediatri Ars.* 2010;45:242-5.
 22. Koc A, Kocyiğit A, Soran M, Demir N, Sevinc E, Erel O et al. High frequency of maternal vitamin B12 deficiency as an important cause of infantile vitamin B12 deficiency in Şanlıurfa province of Turkey. *Eur J Nutr.* 2006;45:291-7.
 23. Wetherilt H, Ackurt F, Brubacher G, Okan B, Aktas S, Turdu S. Blood vitamin and mineral levels in 7-17 years old Turkish children. *Int J Vitam Nutr Res.* 1992;62:21-9.
 24. Öncel K, Özbek MN, Onur H, Söker M, Ceylan A. Diyarbakır ilindeki çocuklarda ve adölesanlarda B12 vitamin ve folik asit düzeyleri. *Dicle Tıp Dergisi.* 2006;33:163-9.
 25. Koç A, Koçyiğit A, Ulukanlıgil M, Demir N, Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş grubu çocuklarda B12 vitamini ve folik asit eksikliği sıklığı ile bağırsak solucanlarıyla ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2005;48:308-15.
 26. Calik M, Aktas MS, Cecen E, Piskin IE, Ayaydın H, Ornek Z et al. The association between serum vitamin B12 deficiency and tension-type headache in Turkish children. *Neurol Sci.* 2018;39:1009-14.
 27. Altun H, Şahin N, Belge Kurutaş E, Güngör O. Homocysteine, pyridoxine, folate and vitamin b12 levels in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Danub.* 2018;30:310-6.
 28. Meena MK, Sharma S, Bhasin H, Jain P, Kapoor S, Jain A et al. Vitamin B12 deficiency in children with infantile spasms: a case-control study. *J Child Neurol.* 2018;33:767-71.
 29. Ho M, Halim JH, Gow ML, El-Haddad N, Marzulli T, Baur LA et al. Vitamin B12 in obese adolescents with clinical features of insulin resistance. *Nutrients.* 2014;6:5611-8.
 30. Emen B, Kılıç Öztürk Y, Eren MA, Özdemir E, Öztürk F, Düzenli E et al. B12 vitamin eksikliği bulunan hastalarda etiyolojik faktörler ile laboratuvar verileri arasındaki ilişkinin geriye dönük değerlendirilmesi. *Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi.* 2013;23:19-23.
 31. Vander Jagt DJ, Spelman K, Ambe J, Datta P, Blackwell W, Crossey M et al. Folate and vitamin B12 status of adolescent girls in northern Nigeria. *J Nat Med Assoc.* 2000;92:334-40.
 32. Osifo BO, Lukanmbi FA, Bolodeoku JO. Reference values for serum folate, erythrocyte folate and serum cobalamin in Nigerian adolescents. *Trop Geogr Med.* 1986;38:259-64.
 33. Margalit I, Cohen E, Goldberg E, Krause I. Vitamin B12 deficiency and the role of gender: a cross-sectional study of a large cohort. *Ann Nutr Metab.* 2018;72:265-71.