

Önemli Bir Halk Sağlığı Problemi: Vitamin B12 Eksikliği

An Important Public Health Problem: Vitamin B12 Deficiency

Şahin Erdöl

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D, Çocuk Metabolizma B.D. Bursa

Öz

Giriş ve Amaç: Merkezimize fenilketonüri ve biyotinidaz eksikliği şüphesi ile Sağlık Bakanlığı tarafından yönlendirilen bazı yenidoğan olgularda ayırıcı tanı için yapmış olduğumuz idrar organik asit analizinde sıklıkla metilmalonik asit atılımına rastlandığından etiyojisine baktığımızda olguların tamamında B12 eksikliği saptanmıştır. Sonrasında B12 bakısını bu olgularda çalışmaya devam ettiğimizde B12 eksikliğini çok sık olduğunu gördük. B12 eksikliği ciddi nörolojik hasara sebep olabileceğinden bu çalışma ile polikliniğimize başvuran olgulardaki sıklığını bildirmek istedik. Aynı zamanda literatürde ki B12 eksikliği ile ilgili çalışmalar daha çok hematolojik bulguları olan olgularda yapılmış olup, şikâyeti olmayan, aileleri tarafından sağlıklı kabul edilen bebeklerde yeterli çalışma mevcut değildir. İlave bu çalışma ile vitamin B12 eksikliğini serum alt sınır değeri belirlenmeye çalışılmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Çalışma grubu merkezimize Haziran 2011 ila 2016 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı tarama programı ile yönlendirilen 335 olgudan ilk 4 ayda serum B12 düzeyi bakılmış olan 215 bebek ile oluşturuldu. Olguların dosyalarından demografik verileri, öz geçmişi, soy geçmişi, serum vitamin B12, folat, plazma homosistein, idrar metilmalonik asit (MMA) düzeyi, tandem MS ile propiyonil (C3) karnitin düzeyi elde edildi. B12 eksikliğini tanısının konmasında eşik değeri olarak 200 pg/ml olarak alındı.

Bulgular: Olguların %48,8'inde B12 eksikliği saptandı. B12 eksikliği bulunan olguların ortalama plazma homosistein, kan tandem C3-karnitin ve idrar MMA düzeyleri B12 eksikliği olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Serum B12 vitamini alt sınır değeri serum homosisteinine göre 257 pg/mL, idrarda MMA atılımına göre ise 219 pg/mL olarak bulunmuştur.

Tartışma ve Sonuç: B12 eksikliği herhangi bir bulgu vermeden sadece nörolojik semptomlarla karşımıza gelebilmektedir, bu semptomların bir kısmı sonrasında B12 yerine konsa bile geri dönüşsüz olabilmektedir. Bizim gibi sosyoekonomik durumu kötü olan, B12 eksikliğini sık görüldüğü toplumlarda, anne adaylarının gebelik öncesi serum vitamin B12 düzeyine bakılarak düşüklük saptanması durumunda desteklenmesi düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Halk sağlığı, problem, vitamin B12 eksikliği

Türkçe Kısa Başlık: Vitamin B12 Eksikliği

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Sorumlu Yazar: Şahin ERDÖL. Uludağ Üniv.

Tıp Fak. Çocuk metabolizma B.D-Bursa

E-mail: dr_sahinerdol@hotmail.com

Summary

Introduction: We observed increased methylmalonic acid (MMA) excretion in urine in some cases referred to the centre by the Ministry of Health on suspicion of phenylketonuria and biotinidase deficiency detected by newborn screening. The etiology of increased urine MMA in almost all patients was vitamin B12 deficiency. Because vitamin B12 deficiency could cause severe neurological damage, we need to report its frequency for the cases referred to the outpatient clinic in this study. In addition, the previous studies on vitamin B12 deficiency mostly represent the cases with hematological findings and there is not enough research concerning infants with no complaints considered healthy by their families. Therefore, we also aimed to determine serum normal lower limit of vitamin B12 in this study.

Methods: The study group consisted of 215 infants who had been tested for serum B12 level during the first 4 months of life out of 335 cases referred to the centre from June 2011 to June 2016 as a part of the screening program put in place by the Ministry of Health.

Results: Vitamin B12 deficiency was determined in 48.8 % of the cases. Mean plasma homocystein, C3-carnitine, and urine MMA was significantly higher in patients with vitamin B12 deficiency. Lower limit of normal vitamin B12 in serum that did not cause elevation of serum homocystein was found 257 pg/mL, and the limit that did not cause elevation of urine MMA was 219 pg/mL.

Discussion and Conclusion: Vitamin B12 deficiency may only manifest itself with neurological symptoms without any hematological findings, and some of those symptoms may be irreversible even after vitamin B12 supplementation. In populations with poor socioeconomic status such as ours, where B12 deficiency is common, women in childbearing age should be supported with vitamin B12 in cases of deficiency before pregnancy.

Keywords: Public health, problem, vitamin B12 deficiency

Running Title: Vitamin B12 Deficiency

Giriş

Vitamin B12 insan vücudunda sentezlenemediğinden et, süt, yumurta gibi hayvansal gıdalarla alınmalıdır. İnsanda B12 eksikliğinin en sık nedeni sosyoekonomik durum bozukluğuna bağlı olarak gıda alım azlığıdır. B12 vitamini gebelikte fetüse plasenta ile aktif olarak taşındığından annede eksiklik olmadığı sürece bebekte B12 eksikliği görülmesi beklenmez (1). B12 vitamini; DNA sentezi, metilasyon, nörotransmitter sentezi ve de homosistein/metionin döngüsünde kofaktör olarak görev aldığından, eksikliğinde büyüme-gelişme geriliği ve hematolojik bulgular başta olmak üzere tüm vücut fonksiyonları etkilenir. B12 eksikliğinde myelin sentezi için gerekli S-adenozil metiyonin üretilmediğinden nöromotor gelişim bozulmaktadır. Yenidoğan ve süt çocukluğu gibi büyümenin hızlı olduğu dönemlerde görülen B12 vitamin eksikliği, diğer dönemlerde görülen anemi bulgusundan farklı olarak ciddi nörolojik belirtilere yol açmaktadır. B12 vitamini deposu yetersiz olan çocukların, doğumu izleyen ilk birkaç aydaki gelişimleri normaldir. Bunların %70'inde klinik bulgular 3-6 ay arasında ortaya çıkar. En sık yakınmaları letarji, hipotoni ve konvülsiyondur. Bazen koma tablosu görülebilir. Tedaviyi izleyen ilk 3-4 ayda nörolojik bulgular düzelebilir, aynen devam edebilir veya kötüleşebilir. Hastalarda beyin atrofisi veya hipoplazisi görülebilir. Nörolojik bulguların önlenmesinde en önemli faktör erken tanı ve tedavidir (2).

Bu çalışmanın amacı Sağlık bakanlığı tarama programı ile tarafımıza yönlendirilen, aileleri tarafından sağlıklı kabul edilen bebeklerde vitamin B12 eksikliği sıklığını belirlemek ve bu önemli halk sağlığı sorununa dikkat çekerek çözüm üretmektir. Aynı zamanda vitamin B12 eksikliğinin serum sınır değeri belirlenmeye çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmanın verileri Haziran 2011-2016 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı tarama programı ile merkezimize yönlendirilen 335 olgudan ilk 4 ayda serum B12 düzeyi bakılmış olan 215 bebeğin dosyalarından retrospektif olarak elde edildi. Bir olgu hariç olguların tamamı miadında doğan, evden fenilketonüri ve biyotinidaz eksikliği şüphesi ile gönderilen olgulardı. Olguların tamamı anne sütü almaktaydı, annelerin %10'u sütünün az olduğu düşüncesi ile mama takviyesi yapmaktaydı. Laboratuvar verilerinin tamamı olguların ilk poliklinik kontrollerinde herhangi bir diyet ya da ilaç tedavisi almadan elde edilen değerlerdi. Serum vitamin B12 düzeyinin 200 pg/mL'nin altında olması eksiklik olarak kabul edildi.

Olguların dosyalarından başvuru yaşı, cinsiyeti, doğum haftası, doğum ağırlığı, anne yaşı, gebelik sayısı, akraba evliliği varlığı, son tanıları, serum vitamin B12, folat, plazma homosistein, idrar metilmalonik asit (MMA) düzeyi, tandem MS ile propiyonil (C3) karnitin düzeyi elde edildi.

Serum B12 vitamini düzeyinin hücre içi metabolizma için yeterliliğini belirlemede plazma homosistein, kan propiyonil karnitin ve idrar metilmalonik asit düzeyleri duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek testlerdir (3). Vitamin B12 eksikliğinde metilmalonil-CoA mutaz ve metionin sentetaz enzimlerinin aktivitesi azaldığından, kan ve idrarda metilmalonik asit, propiyonil karnitin ile homosistein düzeyleri artmaktadır.

Tüm laboratuvar verileri merkezimiz biyokimya laboratuvarında çalışılmış olan değerlerdi. Serum B12 vitamini ve folik asit düzeyleri kemilüminesans mikropartikül immünoassay (CMIA) yöntemiyle Architect i2000 cihazında (Abbott Diagnostics, A.B.D.), plazma homosistein düzeyleri kemilüminesans immünoassay (CLIA) yöntemiyle Immulite 2000 cihazında (Siemens Diagnostics, NJ-A.B.D.), tandem MS ile propiyonil (C3) karnitin düzeyi likit kromatografisi kütle spektrometresi yöntemiyle Tandem Gold cihazında (Zivak Technologies, Hollanda), idrar metilmalonik asit düzeyi ise gaz kromatografisi kütle spektrometresi yöntemiyle Perkin Elmer cihazında (Clarus 680 GC-600TMS, A.B.D.) çalışılmıştı.

İstatistiksel Analiz: Çalışmada yer alan verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygun olan değişkenler ile bağımsız örneklem t testi ile karşılaştırıldı ve tanımlayıcı istatistikleri ortalama±standart sapma olarak verildi. Normal dağılıma uygun olmayan veriler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı ve tanımlayıcı istatistikleri medyan (minimum-maksimum) olarak verildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması için Pearson ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkileri değerlendirmek için ise Spearman korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 21 paket programı kullanıldı. Eşik değerlerin belirlenmesi ROC eğrisi ile yapıldı. Elde edilen sonuçlar $p<0,05$ anlamlı olacak şekilde yorumlandı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 215 olgunun %55,3'ü ($n=119$) erkek iken, %44,7'si ($n=96$) kız bebektir. B12 eksikliği varlığı ile cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,180$). Olguların ortalama başvuru yaşı $25,3\pm 1,48$ gün, doğum haftası $39\pm 0,12$, doğum ağırlığı $3171\pm 36,6$ gr olarak saptandı. Akraba evliliği varlığı ile B12 eksikliği varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,025$). Çalışmaya alınan olguların %23'ünün ebeveynleri arasında akrabalık mevcuttu, aynı köylü olmayı da dahil ettiğimizde bu oran %33'e artmaktaydı. Olguların %77,2'si ($n=166$) kalıtsal metabolik hastalık tanısı alırken, %22,8'in de ($n=49$) herhangi bir kalıtsal metabolik hastalık saptanmadı. Kalıtsal metabolik hastalığı olan ve olmayan olgular arasında B12 eksikliği açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,201$).

Bebeklerin ortalama serum vitamin B12 düzeyi $259\pm 13,2$ pg/mL olarak saptandı. Belirlenen eşik değere göre olguların %48,8'inde B12 eksikliği mevcut idi.

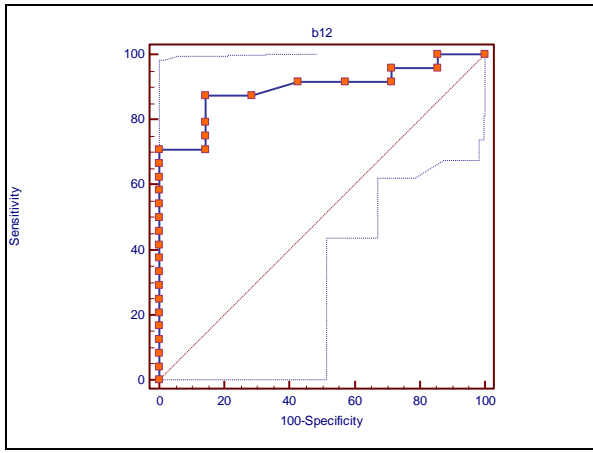
B12 eksikliği varlığı ile plazma homosistein ($p<0,001$), kan C3-karnitin ($p<0,001$) ve idrar metilmalonik asit ($p=0,05$) düzeyi yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptandı. B12 eksikliği olan grubun ortalama homosistein düzeyi $25\pm 9,5$ $\mu\text{mol/L}$, C3-karnitin düzeyi $1,92\pm 1,17$ nmol/ml, idrar MMA düzeyi $10,3\pm 10,1$ mmol/mol kreatinin iken, B12 eksikliği olmayan grupta bu değerler sırasıyla $10,8\pm 3,45$ $\mu\text{mol/L}$, $1,38\pm 0,74$ nmol/ml, $2,04\pm 1,6$ mmol/mol kreatinin olarak saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Vitamin B12 eksikliği olan ve olmayan olguların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Vitamin B12 eksikliği olan olgular	Vitamin B12 eksikliği olmayan olgular	P
Cinsiyet (E/K)	42/63	54/56	0,180
Yaş (gün)	28,1±29,1	22,6±10,4	0,060
Serum vitamin B12 (pg/mL)	132,7±43,9	380,4±204,7	<0,001
Plazma homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	25±9,5	10,8±3,45	<0,001
Kan C3-karnitin (nmol/ml)	1,92±1,17	1,38±0,74	<0,001
İdrar MMA (mmol/mol kreatinin)	10,3±10,1	2,04±1,6	0,05

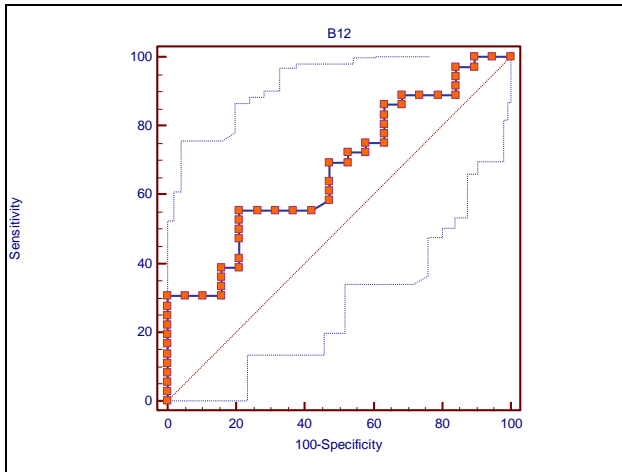
$p<0,05$: anlamlı, MMA: metil malonik asit

Plazma homosistein düzeyinin 10 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olmasının B12 eksikliği açısından anlamlı kabul edilmesi (4) nedeni ile olgular homosistein düzeyi 10 ve üzeri olanlar ile altı olanlar olarak gruplandırılmıştır. Bu iki grubu ROC eğrisi ile karşılaştırdığımızda B12 yeterliliği 257 pg/mL olarak saptandı. Bu değer için duyarlılık %87,5, özgüllük ise %85,7 idi (Şekil 1).



Şekil 1. Plazma homosistein düzeyinin 10 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde ve altında olmasına göre elde edilen serum B12 düzeyi ROC eğrisi (Sınır değeri=257 pg/mL), eğri altındaki alan 0,896 ($p<0,0001$)

İdrarda MMA düzeyi (normal:0,3-1,9 mmol/mol kreatinin) yüksek olanlar ve normal olanlar gruplandırılıp ROC eğrisi ile karşılaştırdığımızda B12 yeterliliği 219 pg/mL olarak saptandı. Bu değer için duyarlılık %55,5, özgüllük ise %78,9 idi (Şekil 2).



Şekil 2. İdrar metilmalonik asit düzeyinin 1,9 mmol/mol kreatinin üzerinde ve altında olmasına göre elde edilen serum B12 düzeyi ROC eğrisi (Sınır değeri=219 pg/mL), eğri altındaki alan 0,672 ($p<0,0211$)

Birçok çalışmada B12 eksikliğinde C3-karnitin artmış olduğu bildirilmesine rağmen B12 eksiliği açısından sınır değeri konusunda görüş birliği yoktur. Çalışmamızda olgular B12 eksikliği olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırılıp ROC eğrisi ile karşılaştırıldığında C3-karnitin sınır değeri 1,25 nmol/ml olarak saptanmıştır. Bu değer için duyarlılık %52,7, özgüllük ise %77,3 idi.

Serum folat düzeyi bakılabilen 195 olgunun tamamında serum folat düzeyi normal aralıkta olup (ortalama=13,8 \pm 3,1 ng/mL ; minimum=4, maksimum=21) eksikliği saptanmamıştır.

Tartışma

Literatürdeki B12 eksikliği ile ilgili çalışmalar daha çok hematolojik bulguları olan olgular ile ilgili olup, şikâyeti olmayan, aileleri tarafından sağlıklı kabul edilen bebeklerde yeterli çalışma mevcut değildir. Hâlbuki nöropsikiyatrik bulgular hematolojik bulguların öncesinde progresif bir şekilde gelişebilmektedir. B12 eksikliğinin anemi olarak yansması 100 pg/mL 'nin altındaki serum B12

düzeyleri ile olmaktadır. Lindenbaum ve ark. (5) B12 eksikliği olan nöropsikiyatrik hastalarda anemi veya makrositoz olmaksızın belirgin homosistein yüksekliği olabileceğini göstermişlerdir. Evim ve arkadaşları (6) B12 eksikliğinde tedavi ile hematolojik bulgular düzelse bile nörolojik bulguların devam edebileceğini göstermişlerdir.

Vitamin B12 eksikliği Türkiye'nin birçok bölgesinde gelişmiş toplumlara göre daha sık görülmektedir. Örneğin Önal ve ark.ları (7) İstanbul'da 250 gebe ve yenidoğan bebeklerinin serum B12 düzeyini araştırdıklarında annelerin %81,6'sında, bebeklerin ise %42'sinde B12 eksikliği saptamışlardır. Koç ve ark (8) ise Urfa'da yapmış oldukları çalışmada annelerin %72'sinde, bebeklerin ise %41'inde B12 eksikliği saptamışlardır. Oysa B12 eksikliği örneğin İsviçre'de erişkinlerin %2,6'sında, İspanya'da yine erişkinlerde yapılan çalışmada ise %3,4 olarak tespit edilmiştir (9). Bizim çalışmamızda ise Türkiye'de ki diğer çalışmalara benzer şekilde olguların %48,8'inde B12 eksikliği saptandı.

Yaşamın ilk yıllarında plazma homosistein düzeyi ile serum B12 düzeyi arasında güçlü ilişki olup, sağlıklı yenidoğan ve süt çocuklarında ortalama homosistein düzeyi 6-9 $\mu\text{mol/L}$ olarak bildirilmiştir (10). Çalışmamızda B12 eksikliği varlığı ile plazma homosistein düzeyi yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptandı. Olguların ortalama homosistein düzeyi $18,6\pm 10,2 \mu\text{mol/L}$ olup, homosistein düzeyi bakılmış olan olguların %77,5'inde homosistein düzeyi 10'nun üzerindeydi. B12 eksikliği olan grubun ortalama homosistein düzeyi $25\pm 9,5 \mu\text{mol/L}$ iken, B12 eksikliği olmayan grupta $10,8\pm 3,45 \mu\text{mol/L}$ saptandı.

Serum B12 vitamini düzeyinin hücre içi metabolizma için yeterliliğini belirlemede plazma homosistein, kan propiyonil karnitin ve idrar metilmalonik asit düzeyleri duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek testlerdir (3). Karademir ve ark.ları (11) sadece anne sütü alan bebeklerde serum B12 düzeyinin 200 pg/mL 'nin üzerinde olması durumunda homosistein düzeyinin 7,5 mmol/L 'nin altına düştüğü ve idrarda MMA atılımının normal değerler içinde kaldığını göstermişlerdir. Yine Önal ve ark (7) 250 yenidoğan bebeği serum homosistein düzeyi 10 mmol/L 'ün üzerinde ve altında olanlar olarak gruplandırılıp, serum B12 düzeyi açısından ROC eğrisi ile karşılaştırdıklarında sınır B12 düzeyini 200 pg/mL olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da olgular aynı şekilde gruplandırılıp ROC eğrisi ile karşılaştırıldığında B12 yeterliliği 257 pg/mL olarak saptandı. Bu değer için duyarlılık %87,5, özgüllük ise %85,7 idi. Yine olgularımızı idrarda MMA düzeyi (normal:0,3-1,9 mmol/mol kreatinin) yüksek olanlar ve normal olanlar olarak gruplandırılıp ROC eğrisi ile karşılaştırdığımızda B12 yeterliliğini 219 pg/mL olarak saptadık. Bu değer için duyarlılık %55,5, özgüllük %78,9 idi. Çalışmamızda serum B12 düzeyinin homosisteine göre sınır değeri 257 pg/mL , idrarda MMA atılımına göre ise 219 pg/mL olarak saptandı.

Çalışmamızda ailelerin sosyoekonomik düzeylerinin ve beslenme durumunun sorgulanmamış olması eksiklik olarak görülebilir. Buna karşın merkezimiz Güney Marmara'nın tek metabolizma merkezi olduğundan çoğunluğu Bursa'dan olmak üzere yakın illerden Sağlık Bakanlığı tarama programı ile gönderilen olgular merkezimizde toplanmaktadır. Bursa, Türkiye Cumhuriyeti Kalkınma Bakanlığı 2011 verilerine göre illerin ve bölgelerin sosyoekonomik gelişmişlik sıralaması açısından Türkiye'de ki 81 il arasında 6. sırada bulunmaktadır. Dolayısıyla gelişmişlik sıralaması daha kötü olan illerde B12 eksikliği daha da sık görülüyor olabilir.

B12 eksikliği varlığı ile akraba evliliği varlığı arasında anlamlı ilişki istatistiksel olarak saptandı, bu durum akraba evliliğinin sosyoekonomik durumu bozuk olan ailelerde daha sık olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Ancak B12 eksikliğinin ve akraba evliliğinin sık görülmesi ve de grupların homojen olmamasından dolayı bu saptama doğru olmayabilir, bu durum çalışmanın kısıtlılığıdır.

Sonuç

Bursa ilinde yapmış olduğumuz çalışmaya benzer şekilde Türkiye'nin diğer bölgelerinde de gelişmiş ülkelere oranla B12 eksikliği sık görülmektedir. B12 eksikliği herhangi başka bir bulgu vermeden nörolojik sistemi etkileyebilmekte, sonrasında tedavi verilse bile semptomlar düzelmeyebilmektedir. B12 eksikliğini bulgularını tedavi etmede en önemli faktör annede B12 eksikliğini önlenmesidir. Annede B12 eksikliğini önlenmesi için annelerin yeterli et, süt, yumurta gibi hayvansal gıdaları tüketebileceği sosyoekonomik düzeye ulaşmak esas amaç olmalıdır. Bu durum sağlanana kadar anne adaylarının gebelik öncesi serum vitamin B12 düzeyine bakılması ve düşük saptanması durumunda desteklenmesi düşünülmelidir. Serum B12 vitamini alt sınır değeri serum homosisteinine göre 257 pg/mL, idrarda MMA atılımına göre ise 219 pg/mL olarak bulunmuştur, güvenli olması açısından rutin uygulamada serum vitamin B12 alt sınırı değeri 250 pg/mL olarak kabul edilebilir.

Etik Kurul Onayı: Uludağ Üniversitesi Etik kurul karar no: 2016-21/15.

Çıkar Çatışması: Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynakça

1. Herrmann W, Obeid R. Causes and Early Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105:680-5.
2. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutrition Reviews* 2008;66:250-5.
3. Monsen AL, Refsum H, Markestad T, Ueland PM. Cobalamin Status and Its Biochemical Markers Methylmalonic Acid and Homocysteine in Different Age Groups from 4 Days to 19 Years. *Clinical Chemistry* 2003;49:2067-75.
4. Refsum H, Grindflek AW, Ueland PM, Fredriksen A, Meyer K, Ulvik A, Guttormsen AB, Iversen OE, Schneede J, Kase BF. Screening for serum total homocysteine in newborn children. *Clin Chem* 2004;50:1769-84.
5. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Garrett TJ, Podell ER, Marcell PD, Stabler SP, Allen RH. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988;318:1720-28.
6. Evim MS, Erdöl S, Özdemir O, Baytan B, Güneş AM. Long-term outcome in children with nutritional vitamin B12 deficiency. *Turk J Hematol* 2011; 28:286-93.
7. Onal H, Adal E, Oner T, Onal Z, Aydın A. An important problem in developing countries: maternal and neonatal vitamin B12 deficiency. *Turk Arc Ped* 2010;45:242-5.
8. Koc A, Kocyigit 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.
9. McLean E, Benoist B, Allen LH. Review of the magnitude of folate and vitamin B12 deficiencies worldwide. *Food and Nutrition Bulletin* 2008;29:38-51.
10. Guerra-Shinohar EM, Paiva AA, Rondo PH, Yamasaki K, Terzi CA, D'Almeida V. Relationship between total homocystein and folate levels in pregnant women and their newborn babies according to maternal serum levels of vitamin B12. *BJOG* 2002;109:784-91.
11. Karademir F, Suleymanoglu S, Ersen A, Aydinöz S, Gultepe M, Meral C, Ozkaya H, Gocmen I. Vitamin B12, folate, homocystein and urinary methylmalonic acid levels in infants. *J Int Med Res* 2007;35:384-8.