

## Vitamin B<sub>12</sub> ve nörolojik hastalıklardaki etkisi

\*Melike Doğan, \*Serpil Demirci

\* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Isparta.

### Özet

B<sub>12</sub> vitamini insanlarda büyüme ve gelişme için hayati önemi olan suda çözünür bir vitamindir. Metilasyon reaksiyonları ve DNA sentezi için gereklidir. Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği bazı hastalıklarla nedensel olarak ilişkilidir, başka bazı hastalıklarda da bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Megaloblastik anemi ve nörolojik hastalıklar en yaygın olanlarıdır. Bu derleme vitamin B<sub>12</sub>'nin absorpsiyonu, temel fizyolojik işlevleri ve nörolojik hastalıkların patogeneziindeki rolünü özetlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Vitamin B<sub>12</sub>, kobalamin, nöropati, miyelin

### Vitamin B<sub>12</sub> and its effects in neurological disorders

#### Abstract

Vitamin B<sub>12</sub> is a water-soluble vitamin essential for growth and development in humans. It is required for methylation reactions and DNA synthesis. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency has a causal relationship with a variety of disease and is also recognized as a risk factor for some others. Megaloblastic anemia and neurological disorders are the most prevalent disorders seen with vitamin B<sub>12</sub> deficiency. In this review, vitamin B<sub>12</sub>'s absorption, the main physiological functions and the role of it in pathogenesis of neurological disorders is summarized.

**Key words:** Vitamin B<sub>12</sub>, cobalamin, neuropathy, myelin

**Yazışma Adresi/Corresponding:** Prof. Dr. Serpil Demirci  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı Çünür ISPARTA Tel: 246 2119277 Fax:246 2370240  
E-mail: sdemirci@med.sdu.edu.tr

Müracaat tarihi: 12.08.2010

Kabul tarihi: 06.09.2010

### Giriş

Kobalaminler veya vitamin B<sub>12</sub> türevleri sınırlı sayıda enzim tarafından kullanılan kompleks organometalik kofaktörlerdir. Kobalaminler doğal kobalt-çeren bileşiklerdendir, planar düzeyde bir korrin halkası içinde dört pirolo halkası ve korrin halkası santralinde yer alan tek kobalt atomu içerir (1). Kobalt, B<sub>12</sub> vitamininin fonksiyonel parçasıdır. Hücre işlevleri sırasında kobalt atomu korrin halkasının β-aksiyel pozisyonundaki kimyasal substratlarla reaksiyona girer. Vitamin B<sub>12</sub>'nin farklı formları β-aksiyel liganda göre isimlendirilir;

hayvansal gıdalarda, en fazla sığır karaciğer ve böbreğinde bulunur. Diğer hayvansal gıdalarda, et ve süt ürünlerinde, daha az miktarlarda mevcuttur. B<sub>12</sub> vitamini

bunlar metilkobalamin, deoksiadenozilkobalamin, hidroskobalamin, akuakobalamin ve siyanokobalamindir. Metabolizma

işlevlerinde yer alan metilkobalamin ve deoksiadenozilkobalamindir. Molekül ağırlıkları 1400 Da dolayında olan kobalaminler çok ufak miktarları ile önemli etki yapan vitaminler olarak kabul edilir (2).

Büyüme ve gelişimde önemli yeri olan ve suda çözünür bir vitamin olan B<sub>12</sub> vitamini diğer suda çözünür vitaminlerin aksine bitkiler tarafından sentezlenmez. Esas olarak sadece bazı bakterilerce *de novo* üretilir (3). Hayvansal gıdalardaki B<sub>12</sub> vitamininin kaynağı da hayvanların midelerindeki mikroorganizmalar tarafından üretilen ve

## DERLEME

bağırsakta absorbe edilen B<sub>12</sub>'dir. İnsan bağırsak florasındaki mikroorganizmalar kullanılamaz. Bitkisel besinlerde, baklagiller hariç, B<sub>12</sub> vitamini bulunmaz. Baklagiller ise köklerinde simbiyotik şekilde yaşayan toprak bakterilerinin ürettiği B<sub>12</sub> vitaminini asimile ederek depolar (2).

B<sub>12</sub> vitamininin büyük kısmı (%90) karaciğerde depolanır. Bunu böbrek, kalp, dalak ve beyin izler. Karaciğer deposu son derece yavaş kullanılır. Depolanan miktar diyetle alınan B<sub>12</sub> miktarına göre 1-10 mg arasında değişir. Nötr ve asit ortamda ısıya dayanıklı olan B<sub>12</sub> vitamininin yarılanma ömrü yaklaşık 400 gündür, bu nedenle eksikliği kolay kolay gelişmez. B<sub>12</sub> vitamin eksikliği olan hastalarda vücut deposu 0,5 mg olarak tahmin edilmektedir (2,4). Günlük B<sub>12</sub> kaybı yaklaşık 2-5 µg, günlük gereksinim ise 1 µg'dır (2,4).

Diyetle alınan B<sub>12</sub> vitamini değişik proteinlerle bağlanarak vücut kompartmanlarına alınır. Önce midede gastrik asit ve pepsin tarafından sıkıca bağlandığı yiyeceklerdeki proteinlerden serbestleştirilir. Tükürük glikoproteini olan ve B<sub>12</sub> için asidik ortamlarda yüksek affinite gösteren haptokorrin ile bağlanır, bu kobalamini hidrolize karşı korur. Haptokorrine bağlı kobalamin mideden duodenuma gelir, burada pankreatik proteazlarla haptokorrinden tekrar serbestleştirilir ve midedeki pariyetal hücreler tarafından salınan intrinsek faktöre bağlanır. İntrinsek faktör B<sub>12</sub>'ye midenin asit ortamında bağlanamaz, bağırsakların alkali ortamında daha sıkıca bağlanır. İntrinsek faktör-B<sub>12</sub> kompleksi ileum intestinal mukoza hücrelerinin apikal yüzünden kubilin-reseptör-aracılı endositoz ile absorbe edilir. Burada intrinsek faktörden ayrılan B<sub>12</sub> kan dolaşımına salınır ve burada transkobalamin II ile bağlanır ve işlevini göreceği hücrelere transkobalamin II reseptörü ile alınır. Dolaşımda haptokorrin de bulunur ve transkobalaminin yaklaşık %80'i bu proteine bağlıdır (4-6).

B<sub>12</sub> vitamini insanlar için hayati önem taşır ve birçok hücrenel süreçte rol oynar. Ancak eksikliğinde en belirgin etkisi hematopoetik sistem ve nörolojik işlevlerde ayırt edilir. B<sub>12</sub>

günde yaklaşık 3-6 µg B<sub>12</sub> vitamini üretirler, ancak bu absorbe edilemediğinden vitamininin en temel işlevi folik asit ile birlikte hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli DNA sentezini desteklemek, hücre içinde folik asit kullanımını sağlamaktır. Ayrıca metilasyon reaksiyonlarında önemli bir kofaktördür.

Hücrenel düzeyde B<sub>12</sub> vitamini sadece iki metabolik enzimin kofaktörü olarak gereklidir: metionin sentaz ve L-metil-malonil-koenzim A mutaz. Metionin sentaz reaksiyonunda kobalamin metionin sentaz redüktaz ile metilkobalamine dönüştürülür ve kofaktör olarak metionin sentaz ile homosisteinin metionine dönüştürülmesinde metiltetrahidrofolattan metil gruplarının homosisteine transferini yürütür. Metionin sentazın iki önemli işlevi vardır. İlk olarak dokularda ve serumda homosisteinin birikimini engeller. İkinci olarak da protein sentezi için hayati olan ve s-adenozilmetionine dönüşümü ile birçok hücrenel metilasyon reaksiyonlarında rolü olan metioninin üretimini sağlar. Metionin fosfolipidler ve nörotransmitterler dahil birçok biyolojik molekülün sentezi için gereklidir, gen ekspresyonu ve protein sentezinin düzenlenmesinde rol oynar. Metionin sentaz aktivitesindeki bozukluk plazma homosistein düzeylerinde artış, hücrenel metilasyon reaksiyonlarında bozulma ve indirekt olarak da hücrenel folatın tuzaklanması ile DNA sentezi inhibisyonuna neden olur. Mitokondriye ulaşan kobalamin, adenoziltrasferaz ile adenozilkobalamine dönüştürülür. Adenozilkobalamin L-metil-malonil-koenzim A mutaz için koenzim olarak görev yapar. Bu enzim dallı zincirli aminoasit ve çift zincirli yağ asitleri metabolizmasındaki bir reaksiyon olan L-metil-malonil-koenzim A'dan süksinil-koenzim A üretiminde deoksiadenozilkobalamini kullanır. L-metil-malonil-koenzim A mutaz aktivitesindeki bozulma metilmalonik asidemiye neden olur (6-8).

B<sub>12</sub> eksikliğinin hematopoetik ve nörolojik etkileri uzun zamandan beri bilinmektedir. Ancak B<sub>12</sub> eksikliğinin etkileri bu iki sistemle

## DERLEME

sınırlı değildir; kardiyovasküler sistem, kemik gelişimi üzerindeki etkileri, embriyoda nöral tüp defektlerindeki rolü son yıllarda dikkat çekmiştir (5,9). B<sub>12</sub> eksikliği olan hastaların yaklaşık %90'ında nörolojik komplikasyonlar olur. Bazen nörolojik belirtiler B<sub>12</sub> eksikliğinin ilk bulgusu olabilir. Nörolojik bulguların patolojik olarak demiyelinizasyonla başladığı ve bunu aksonal dejenerasyon ve sonucunda geri dönüşsüz aksonal ölümün izlediği bildirilmiştir (10). Vitamin B<sub>12</sub> eksikliğinde spinal kord, beyin, optik sinirler ve periferik sinir sistemi etkilenebilir (11). B<sub>12</sub> eksikliğinde gelişen nörolojik hastalıklar arasında en iyi tanımlananlar periferik nöropati ve subakut kombine dejenerans olarak isimlendirilen miyelopatidir. Bunun yanı sıra Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı başta olmak üzere birçok dejeneratif hastalık sürecinde, iskemik vasküler olayların etiyolojisinde bir risk faktörü olarak rolü olduğu ifade edilmiştir (12-18). Multipl skleroz hastalarındaki düşük B<sub>12</sub> vitamini düzeyleri demiyelinizasyon-remiyelinizasyon patogenezinde etkili olabilir (19). Ayrıca B<sub>12</sub> eksikliği ile nöbetler, miyopati ve optik nöropati de gelişebilir (10).

B<sub>12</sub> vitamin eksikliğinin santral ve periferik sinir sistemi üzerindeki etkileri enzimatik reaksiyonlardaki bozukluk sonucu doku ve plazmada metilmalonik asit ve homosistein birikimi ile açıklanmıştır. Homosisteinin metionine dönüşümündeki bozukluk DNA sentez defektine ve kolin ve kolin içeren fosfolipidlerin üretiminde bozukluğun nörolojik belirtilere neden olduğu öne sürülmüştür. Metionin sentaz kofaktörü olarak vitamin B<sub>12</sub> sadece DNA değil lipidlerin ve proteinlerin metilasyonunda da gereklidir (20). Miyelin proteini olan miyelin temel proteini (MBP) 107. pozisyonda metil-arginin içerir. Bu proteinin metilasyonu bütünlükten ve stabiliteden sorumlu olabilir ve metilasyonundaki bir bozukluk eksik ve durağan olmayan bir MBP oluşumuna neden olabilir. Metilmalonil koenzim A düzeylerindeki artış fizyolojik olmayan yağ asitlerinin oluşumuna ve nöronal lipidlerle bütünleşmesine neden olur. Miyelin

kılıflarında bulunan bu lipidlerin harabiyeti kısmen nörolojik etkilenmeden sorumlu olabilir (10,21). Ancak, birçok çalışmada elde edilen sonuçlar bu iki metabolitin patogenetik değişiklikleri açıklamaya yeterli olmadığını göstermektedir.

B<sub>12</sub> vitamini (kobalamin) santral ve periferik sinir sisteminde hem glial hem de nöronal birçok hücresel işlevde rol alır. Santral sinir sistemindeki (SSS) glial hücrelerin önemli bir miktarını astrositler oluşturur. Astrositler sitokin, kemokin ve büyüme faktörü üretimi, iyon ve diğer bileşiklerin transportu, hücre içi kalsiyum kontrolü, nörotransmitter geri-alımı, SSS'deki immün yanıtların kontrolü, kan-beyin bariyeri bütünlüğünün sağlanması ve nöronların metabolizmasının düzenlenmesi gibi bir dizi işlevde önemli rol oynar ve astrositlerin kendisi kobalamin metabolizmasına sahiptir (22,23). Kronik kobalamin eksikliğinin astrositlerde nicel bir artış olmaksızın morfolojik değişikliklere ve aktivasyona neden olduğu gözlenmiştir (24,25). Hızlı çoğalan hücre popülasyonlarında gözlenen tersine, kobalamin eksikliğinde astrositlerde morfolojik değişikliklere eşlik eden bir DNA sentezi değişikliğinin olmadığı bildirilmiştir (26). Astrosit aktivasyonu yapısal olarak sitoplazma ve nükleoplazma yoğunluğunda artış, hücre organellerinde genişleme ve kromatin kümelenmesine neden olur; bunun yanı sıra glial fibriler asidik protein (GFAP) geni dahil birçok genin indüksiyonuna neden olur. Santral sinir sistemi harabiyetinde GFAP düzeyi ve immün-boyaması astrosit aktivasyonunu değerlendirmek için kullanılır. Kobalamin eksikliği olan sıçanların spinal kordlarında GFAP-pozitif astrosit düzeylerinin gri cevherde arttığı ancak beyaz cevherde azaldığı, buna astrosit aktivasyonunda gözlenen yapısal değişikliklerin eşlik ettiği ve bu bulguların kobalamin takviyesi ile düzeldiği gösterilmiştir (26).

Oligodendrositler miyelinizasyondan sorumlu glial hücrelerdir. Erişkin farelerin ve kobalamin eksikliği oluşturulmuş farelerin spinal kordlarından izole edilen oligodendrositlerde kobalamin alımının az

## DERLEME

miktarda olduğu ancak yeni doğmuş farelerin spinal kordlarından izole edilen oligodendrositlerde ise kobalamin alımının çok daha fazla olduğu gözlenmiştir (27). Bu bulgu kobalaminin miyelin sentezinde aktif bir rolü olduğunu desteklemektedir. Esas olarak demiyelinizasyonla seyreden multipl skleroz hastalığındaki düşük B<sub>12</sub> düzeyleri hastalığın patogeneze eşlik eden bir ikinci etken olabilir (11,19). Ancak, kobalamin eksikliği olan farelerin spinal kord beyaz cevherinde miyelin debrisinin saptanmasına rağmen miyelin harabiyetine eşlik eden yeni miyelin birikimi ve miyelinsiz akson gözlenmemiştir (25). B<sub>12</sub> antagonistleri ile yapılan çalışmalarda da eksikliğin oligodendrositlerde hücre büyümesi ve farklılaşması üzerine sitotoksik etkisi olmadığı ifade edilmiştir (20). SSS'nde mikroglialar inflamasyon ve dejeneratif süreçlerle aktive olur ve debrisinin fagositozundan sorumludur. Kobalamin eksikliğinde mikroglialarda da aktivasyon olduğu gözlenmiştir (26).

In vivo ve in vitro çalışmalarda B<sub>12</sub> vitamininin nörit gelişimini artırdığı, glutamat toksisitesini azalttığı, değişik sinir hasar modellerinde dejenere olan motor sinir terminallerinde rejenerasyonu ve sinir iletimlerini düzelttiği gözlenmiştir (28-32). Beyin kökenli nörotrofik faktör ve sinir büyüme faktörü gibi belli nörotrofinlerle aktive olan Erk 1/2 nörit gelişiminde ve Akt nöritlerin dallanmasında rol oynar (33,34). Yine bu moleküllerin fibroblast büyüme faktörü tarafından aktivasyonu nörit gelişimi ve nöron sağkalımını sağlar (35). Metilkobalamin metilasyon döngüsündeki etkileri ile Erk1/2 ve Akt aktivitesini artırarak nörit gelişimi ve nöron sağkalımını artırmakta, sinir hasarı modellerinde rejenerasyonu sağlamaktadır (36). B<sub>12</sub> eksikliği enzimatik etkileri yanı sıra nörotrofik maddelerin aktivasyonunu bozarak da nöronlar üzerinde etkili olabilir. Ancak, ultrastrüktürel çalışmalarda, kobalamin eksikliği ile spinal kord motor nöronlarında ve santral sinir sistemi nöropillerinde, serebral korteks ve striatumda yapısal değişiklik saptanmamıştır; bununla birlikte erken

büyüme faktörü sentezinde gözlenen düşme nöronların da biyokimyasal olarak etkilendiğini düşündürmektedir (25).

Periferik sinir sisteminin detaylı incelendiği deneysel çalışmalarda kobalamin eksikliği ile gelişen değişikliklerin santral sinir sistemindeki ile aynı doğada olduğu saptanmıştır. Kronik kobalamin eksikliğinin aksonal tipte bir nöropati oluşturduğu bilinmektedir. Ancak periferik sinir çalışmalarında aksonal harabiyet olmaksızın ya da çok az aksonal harabiyet ile birlikte intramiyelin ve endonöral ödem geliştiği; intramiyelin ödemin miyelin lamellalarında ayrılmaya, miyelin kılıfı içinde vaküolizasyona neden olduğu ve bu değişikliklerin kronik kobalamin uygulaması ile düzeldiği bildirilmiştir (25,26). Ayrıca Schwann hücre aktivasyonu oligodendrositlerdekenden çok daha fazla olmasına rağmen segmental demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon bulgusuna rastlanmadığı bildirilmiştir (25). Biyokimyasal olarak periferik sinir sisteminin başlıca proteinleri olan glikoprotein P<sub>0</sub>, periferik miyelin protein<sub>22</sub> ve miyelin temel proteini mRNA düzeylerinde de bir değişiklik saptanmamıştır (37). Ancak, yukarıda belirtildiği gibi birçok deneysel sinir hasarı modelinde B<sub>12</sub> vitamininin sinirlerde rejenerasyona ve elektrofizyolojik bulgularda düzelmeye katkısının olduğu bildirilmiştir (28-32). Birbirleriyle çelişir gibi gözükse de bu bulgular kobalamin eksikliğine bağlı nöropati gelişiminde farklı mekanizmaların etkili olabileceğini düşündürmektedir.

B<sub>12</sub> eksikliğinin spinal korddaki etkisi beyindeki etkisinden daha fazladır. Spinal kordda ödemin daha fazla gözlenmesi de bunun bir yansımasıdır (26). Ancak erişkin kobalamin eksikliği olan kişilerde yapılan nükleer manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında kan-beyin bariyerinde bir etkilene gözlenmemiştir (24). Deneysel çalışmalarda santral sinir sistemi gri ve beyaz cevherinde vasküler endotelial yapıların normal saptanması da bunu desteklemektedir (25). B<sub>12</sub> eksikliği olan farelerde kobalamin eksikliğine bağlı gelişen kimyasal hasarın kan-beyin bariyeri yapısal bütünlüğünde bir

## DERLEME

bozukluk oluşturmaksızın geçirgenliğinde artışa neden olduğu öne sürülmüştür (38,39). B<sub>12</sub> eksikliğinin santral sinir sistemi üzerine etkileri kobalamin-bağımlı enzimatik reaksiyonlardaki bozukluk sonucu santral sinir sistemi ve beyin omurilik sıvısında metilmalonik asit ve homosistein artışı temelinde irdelenmiştir. Artmış homosistein ve metilmalonik asit düzeylerinin nörotoksik etki gösterdiği öne sürülmüştür (3,4,40). Bozulmuş metilmalonil-koenzim A mutaz aktivitesi metilmalonik asit birikimine ve anormal yağ asitleri oluşumuna ve bunların sonucunda da miyelin bütünlüğünde bozukluğa neden olur. Metionin sentaz aktivitesindeki bozukluk da homosistein artışına, S-adenozil-L-metioninde azalmaya ve sonucunda miyelin ve SSS nörotransmitterlerinin sentezinde esansiyel rol oynayan metilasyon reaksiyonlarında bozulmaya neden olur (41). Ancak, bu biyokimyasal hipoteze şüphe ile yaklaşan araştırmacılar da mevcuttur. Bu araştırmacıların temel dayanağı B<sub>12</sub> eksikliği dışındaki nedenlerle gelişen hiperhomosisteinemi olgularında B<sub>12</sub> eksikliğine benzer bir miyelonöropati olmaması, pernisiyöz anemili hastalarda DNA metilasyonunda bir değişiklik olmaması, metionin sentaz-eksik farelerde B<sub>12</sub> eksikliğine benzer nöropatolojik lezyonların gelişmemesidir (41-43). Mevcut çalışmalar insan metabolizmasında sınırlı sayıda enzimin kofaktörü olarak işlev gören B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinde SSS'nin tüm yapıtaşlarının direkt veya indirekt olarak etkilendiğini ve bu etkilenmeye neden olan olaylar zincirinin hala çok kesin olmadığını göstermektedir. Bu etkisi çeşitli madde birikimlerinin yarattığı toksik etkiler yanı sıra nörotrofik faktörlerin işlevlerindeki değişiklik aracılığı ile ya da her iki mekanizma ile olabilir. Bu bağlamda B<sub>12</sub> vitamini nöroprotektif mekanizmalar ile hasarlandırıcı mekanizmalar arasında dayanak görevi yürüten bir molekül olarak tanımlanmıştır (26). Son yıllarda hücresele kobalamin metabolizması bozukluklarına neden olan sekiz farklı gen tanımlanmıştır (4,7). B<sub>12</sub> vitamini-ilişkili genlerdeki polimorfizmler B<sub>12</sub>

vitamin düzeylerini belirlemede ve vitamin eksikliğine yatkınlıkta önemli rol oynayabilir (44). Bugün için genetik faktörleri kontrol etmek mümkün olmasa da toplumda özellikle yaşlılar ve gebeler için risk oluşturan vitamin B<sub>12</sub> eksikliği engellenebilir bir tablodur. Vitamin B<sub>12</sub>'nin eksikliğinde santral ve periferik sinir sistemi yapıtaşlarında gözlenen patolojik değişikliklerin daha iyi anlaşılması sadece B<sub>12</sub> eksikliğinde gelişen nörolojik hastalıklar değil Alzheimer hastalığı, multipl skleroz, motor nöron hastalığı gibi diğer nörolojik hastalıkların patogenetik süreçlerinin anlaşılmasında ve tedavisinde de yeni ufuklar açabilir.

**Kaynaklar**

1. Kumar SS, Chouhan RS, Thaku MS. Trends in analysis of vitamin B12. *Analytical Biochem* 2010;398:139-149.
2. Kayaalp O. Antianemik ilaçlar II: megaloblastik anemilere karşı kullanılan ilaçlar ve eritropoietin. Kayaalp O, Ed. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 10. Baskı, Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık; 2002:1517-1526.
3. Banerjee R. B12 trafficking in mammals: a case for coenzyme escort service. *ACS Chem Biol* 2006;1:149-159.
4. Banerjee R, Gherasim C, Padovani D. The tinker, tailor, soldier in intracellular B12 trafficking. *Curr Opin Chem Biol* 2009;13:484-491.
5. Stover PJ. Vitamin B12 and older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:24-27.
6. Quadros EV. Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism. *Br J Haematol* 2009;148:195-204.
7. Gailus S, Höhne W, Gasnier B, Nürnberg P, Fowler B, Rutsch F. Insights into lysosomal cobalamin trafficking: lessons learned from cblF disease. *J Mol Med* 2010;88:459-466.
8. Suormala T, Baumgartner MR, Coelho D ZP, Kozich V, Koch HG, Berghauer M, Wraith JE, Burlina A, Sewell A et al. The CblD defect causes either isolated

## DERLEME

or combined deficiency of methylcobalamin and adenosylcobalamin synthesis. *J Biol Chem* 2004;279:42742-42749.

9. Thompson MD, Cole DE, Ray JG. Vitamin B-12 and neural tube defects: the Canadian experience. *Am J Clin Nutr* 2009;89:697-701.

10. Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic anemias. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*, 15th ed. New-York:McGraw-Hill; 2001:674-680.

11. Miller A, Korem M, Almog R, Galboiz Y. Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2005;233:93-97.

12. Refsum H, Smith AD. Low vitamin B-12 status in confirmed Alzheimer's disease as revealed by serum holotranscobalamin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:959-961.

13. Garrod MG, Green R, Allen LH, et al. Fraction of total plasma vitamin B12 bound to transcobalamin correlates with cognitive function in elderly Latinos with depressive symptoms. *Clin Chem* 2008;54:1210-1217.

14. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:1449-1455.

15. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr* 2007;85:193-200.

16. Kristensen MO, Gulmann NC, Christensen JE, Ostergaard K, Rasmussen K. Serum cobalamin and methylmalonic acid in Alzheimer dementia. *Acta Neurol Scand* 1993;87:475-481.

17. Reynolds EH, Bottiglieri T, Laundry M, Crellin RF, Kirker SG. Vitamin B12 metabolism in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992;49:649-652.

18. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardiovascular risk. *J Appl Genet* 2008;49:267-282.

19. Şener HÖ, Demirci S, Mutluer N. Multipl skleroz hastalarında serum vitamin B12 ve folat düzeyleri. *Türk Nöroloji Dergisi* 1996;3-4:93-95.

20. Sponne IE, Gaire D, Stabler SP, Drosch S, Barbea 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.

21. Victor M, Ropper AH. Diseases of the nervous system due to nutritional deficiency. *Adams and Victor's principles of neurology*, 7th ed. New York' McGraw-Hill; 2001. p. 1218-22.

22. Begley JA, Colligan PD, Chu RC. Synthesis and secretion of transcobalamin II by cultured astrocytes derived from human brain tissues. *J Neurol Sci* 1994;122:57-60.

23. Pezacka EH, Jacobsen DW, Luce K, Green R. Glial cells as a model for the role of cobalamin in the nervous system: impaired synthesis of cobalamin coenzymes in cultured human astrocytes following short-term cobalamin deprivation. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;184:832-839.

24. Scalabrino G. Cobalamin (vitamin B12) in subacute combined degeneration and beyond: traditional interpretations and novel theories. *Exp Neurol* 2005;192:463-479.

25. Tredici G, Buccellato FR, Cavaletti G, Scalabrino G. Subacute combined degeneration in totally gastrectomized rats: an ultrastructural study. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1998;30:165-173.

26. Scalabrino G. The multi-faceted basis of vitamin B12 (cobalamin) neurotrophism in adult central nervous system: lessons learned from its deficiency. *Prog Neurobiol* 2009;88:203-220.

27. Buccellato FR, Foi L, Veber D, Pravettoni G, Scalabrino G. Different uptake of cobalamin (vitamin B12) by astrocytes and oligodendrocytes isolated from rat spinal cord. *Glia* 2004;45:406-411.

28. Fujii A, Matsumoto H, Yamamoto H. Effect of vitamin B complex on neurotransmission and neurite outgrowth. *Gen Pharmacol* 1996;27:995-1000.

## DERLEME

29. Akaike A, Tamura Y, Sato Y, Yokota T. Protective effects of a vitamin B12 analog, methylcobalamin, against glutamate cytotoxicity in cultured cortical neurons. *Eur J Pharmacol* 1993;241:1-6.
30. Kikuchi M, Kashii S, Honda Y, Tamura Y, Kaneda K, Akaike A. Protective effects of methylcobalamin, a vitamin B12 analog, against glutamate-induced neurotoxicity in retinal cell culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:848-854.
31. Watanabe T, Kaji R, Oka N, Bara W, Kimura J. Ultra-high dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamide neuropathy. *J Neurol Sci* 1994;122:140-143.
32. Yamazaki K, Oda K, Endo C, Kikuchi T, Wakabayashi T. Methylcobalamin (methyl-B12) promotes regeneration of motor nerve terminals degenerating in anterior gracile muscle of gracile axonal dystrophy (GAD) mutant mouse. *Neurosci Lett* 1994;170:195-197.
33. Segal RA. Selectivity in neurotrophin signaling: theme and variations. *Annu Rev Neurosci* 2003;26:299-330.
34. Markus A, Zhong J, Snider WD. Raf and akt mediate distinct aspects of sensory axon growth. *Neuron* 2002;35:65-76.
35. Neiiendam JL, Kohler LB, Christensen C, Li S, Pedersen MV, Ditlevsen DK, Kornum MK, Kiselyov VV, Berezin V, Bock E. An NCAM-derived FGF receptor agonist, the FGL-peptide, induces neurite outgrowth and neuronal survival in primary rat neurons. *J Neurochem* 2004;91:920-935.
36. Okada K, Tanaka H, Temporin K, Okamoto M, Kuroda Y, Moritomo H, Murase T, Yoshikawa H. Methylcobalamin increases Erk1/2 and Akt activities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic injury model. *Exp Neurol* 2010;222:191-203.
37. Magnaghi V, Veber D, Morabito A, Buccellato FR, Melcangi RC, Scalabrino G. Decreased GFAP-mRNA expression in spinal cord of cobalamin-deficient rats. *FASEB J* 2002;16:1820-1822.
38. Wolburg H, Lippoldt A. Tight junctions of the blood-brain barrier: development, composition and regulation. *Vasc Pharmacol* 2002;38:323-337.
39. Gianazza E, Veber D, Eberini I, Buccellato FR, Mutti E, Sironi L, Scalabrino G. Cobalamin (vitamin B12)-deficiency-induced changes in the proteome of rat cerebrospinal fluid. *Biochem J* 2003;374:239-246.
40. Smith AD. The worldwide challenge of the dementias: a role for B vitamins and homocysteine? *Food Nutr Bull* 2008;29(Suppl2):S143-S172.
41. Perry J, Chanarin I, Deacon R, Lumb M. Methylation of DNA in megaloblastic anaemia. *J Clin Pathol* 1990;3:211-212.
42. Swanson DA, Liu ML, Baker PJ, Garrett L, Stitzel M, Wu J, Harris M, Banerjee R, Shane B, Brody LC. Targeted disruption of the methionine synthase gene in mice. *Mol Cell Biol* 2001;21:1058-1065.
43. Wickramasinghe SN. The wide spectrum and unresolved issues of megaloblastic anemia. *Semin Hematol* 1999;36:3-18.
44. Miller JW, Ramos MI, Garrod MG, Flynn MA, Green R. Transcobalamin II G7775 polymorphism and indices of vitamin B12 status in healthy older adults. *Blood* 2002;100:718-720.