

Arş. Gör. Dr. Hümeysra ASLANER¹
Prof. Dr. Selçuk MISTIK¹

Uzm. Dr. Hacı Ahmet ASLANER²
¹ Erciyes Üniversitesi Aile Hekimliği

Anabilim Dalı

² Kayseri Yahyalı Devlet Hastanesi
Dahiliye Kliniği

Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:

Dr. Hümeysra ASLANER
Erciyes Üniversitesi Aile Hekimliği
Anabilim Dalı, Köşk Mahallesi, Prof.
Dr. Turhan Feyzioğlu Cad. Erciyes
Üniversitesi Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi No:42, 38039
Melikgazi/Kayseri

Tel/phone: +90 506 645 6941
E-mail: drhumeyra@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

Vitamin B 12, Kobalamin

Keywords:

vitamin B12, cobalamin

Vitamin B12 Eksikliği ve Tedavisi

Vitamin B12 Deficiency and Treatment

Öz

Vitamin B12 eksikliği önemli komplikasyonlara yol açan ve yaygın karşılaşılan bir sorundur. Vitamin B12 eksikliğinin görülme sıklığı %5'ten %40' a kadar değişmektedir. Bu çalışmanın amacı vitamin B12 eksikliği olan hastalarda vitamin B12 eksikliğinin sıklığı, semptom, teşhis ve yetişkinlerde, çocuklarda, gebelerde tedavi şekli, dozları ile ilgili literatürü gözden geçirmektir. Klinik araştırma, inceleme ve yönergeler kullanılarak Pubmed/ Medline-Google Akademik (Ocak 2000 - Ocak 2018) veri tabanlarında İngilizce ve Türkçe dilinde arama yapıldı ve makaleler tespit edildi. Çalışmalarda kullanılan verileri seçen iki araştırmacı tarafından tüm bildiri ve bildiri özetleri gözden geçirildi. Bu çalışma da VB12 eksikliğinin yaşlılarda, gebelerde ve çocuklarda erken teşhis ve tedavi edilmesi gerektiğini ve Vitamin B12 eksikliğinde oral vitamin B12 tedavisinin intramüsküler kadar etkin olduğunu teyit etmektedir.

Abstract

Vitamin B12 (VB12) deficiency is a common problem that leads to major complications. The prevalence of vitamin B12 deficiency varies from 5% to 40%. The aim of this study is to monitor the frequency of VB12 deficiency, symptom, diagnosis, and literature on treatment, doses, and treatment in adults, children, and pregnant women in patients with deficiency of vitamin B12. Pubmed / Medline-Google Academic (January 2003 - January 2018) databases were searched in English and Turkish using clinical research, reviews and guidelines and articles were found. All papers and abstracts were reviewed by the two researchers who selected the data used in the studies. This study confirms that VB12 deficiency should be diagnosed and treated early in elderly, pregnancy and children, and that oral cobalamin treatment of vitamin B12 deficiency is as effective as intramuscular treatment.

Vitamin B12 Eksikliği

Vitamin B12 (VB12) kobalamin adı verilen bir grup bileşenin adıdır (1). VB12 hayvansal gıdalarda özellikle de kırmızı et te bulunurken bitkisel besinlerde çok az rastlanır. VB12 hemapoetik sistem, nörolojik sistemin gelişiminde, myelinizasyonda ve DNA sentezinde koenzim olarak önemli rol alır (1, 2). VB 12 eksikliği yaygın karşılaşılan bir sorundur. VB12 eksikliğinin görülme oranı %5'ten %40'a kadar değişmektedir (3, 4). Yaşlı popülasyonda (%15-20) daha sık görülmektedir (5, 6).

Geliş Tarihi - Received

17/09/2018

Kabul Tarihi - Accepted

18/10/2018

Türkiye'ye özgü besin ve beslenme rehberine göre günlük diyetle referans alım değeri yetişkinler için 2.4 µg'dır (7). VB12 referans alım değeri yaşamın ilk bir yılı için 0.4-0.5 µg iken, 18 yaşa kadar olan dönem için 0.9-1.8 µg olarak değişmektedir (7,8). Esasen günlük alınan VB12 düzeyleri vücuttaki depolara nazaran çok az miktarda olduğu için eksikliğin gelişmesi çok uzun bir süreyi aldığı bildirilmektedir (9). Yetişkinlerde vücuttaki depolarda toplam 2.5 mg bulunmaktadır. Günlük kayıp yaklaşık 1µg'dır (10).

Diyetle yetersiz alım, VB12 emiliminde bozukluk ve VB12 metabolik bozuklukları VB12 eksikliğinin nedenleri arasında olmasına rağmen sanayileşmiş toplumlarda en sık sebep diyetle yetersiz alım ve VB12 emiliminde bozukluk olarak bildirilmektedir (11-13). Özellikle hayvansal gıdaları tüketmeyenler başta olmak üzere (14), emilim bozukluğuna sebep olan intrinsek faktör eksikliği, gastrik pariyetal hücre defekti nedeniyle meydana gelen pernisiyöz anemi, gastrointestinal hastalıklar (gastrit, kron, çölyak, gastrik rezeksiyon vb.), proton pompa inhibitörü kullanma, metformin kullanımı da VB12 eksikliğinin nedenleri arasındadır (13, 15, 16). Tuzcu ve arkadaşlarının 115 vitamin B12 eksikliği olan hasta da yaptıkları çalışma da etiyojolojiye yönelik bakıldığında en sık neden olarak diyetle yetersiz alım (%16.5) ve proton pompa inhibitörü (%12.2) kullanımı görülmüştür (17). Couderc ve arkadaşları yaşlı ileri 125 hastada etiyojolojiye yönelik retrospektif yaptıkları çalışma da gıda ve VB12 emilim bozukluğu (%57.6), diyetle yetersiz alım (%12), pernisiyöz anemi (%9.6) olarak tespit edilmiştir (18).

Yaşlılarda VB12 Eksikliği

Yaşlandıkça B12 seviyesi azalmaktadır. Vitamin B 12 eksikliği 65 yaş üzeri hastalarda daha fazla görülmekte ve sıklığı artmaktadır. Yaşlı hastalarda kobalamin eksikliğinin başlıca nedenleri şunlardır: Gıda-VB12 emilim bozukluğu, pernisiyöz anemi, yetersiz beslenme ve ameliyat sonrası malabsorpsiyondur (18,19). Yaşlılarda B12 eksikliğine erkenden tanı konmalıdır. Çünkü kolayca tedavi edilebilir ve eğer tedavi edilmezse nörolojik ve zihinsel bozukluklara neden olabilmektedir (20).

Gebelerde VB12 Eksikliği

B12 vitamini, gebelikte fetusun sağlıklı gelişiminde rol oynadığı için önemlidir (21). Gebelikte günlük VB12 gereksinimi artmaktadır (22). Folat ve VB12 eksikliklerinin her ikisi de gebelikte tekrarlayan düşük ve preeklampsi, fetal anomaliler gibi sonuçlara neden olabilir (23, 24). Farklı toplumlarda sosyoekonomik düzeye göre çok yüksek düzeyde eksiklikler görülebilir. Venezuela'da sırasıyla folat ve vitamin B12 eksikliklerinin görülme sıklığı % 36 ve % 61 olarak tespit edilmiştir (25). Türkiye'nin Güneybatı bölgesinde 1.Trimesterdeki gebelerde yapılan çalışmada VB12 eksikliği %29.8, hem VB12 hem de demir eksikliği %10.9 olarak ise tespit edilmiştir (21). Bahsi geçen çalışmada ki gebeler bitkisel ağırlıklı beslenen fakat hiç biri

vejeteryan olmayan bir gruptan oluşmaktadır. Ama yeterince et tüketmedikleri düşünülmüştür (21). Benli ve ark. 3.Trimesterdeki gebelerin VB12 eksikliğinin % 27, folik asit eksikliğinin % 1.4 oranında olduğunu bildirmektedirler (26).

Çocuklarda VB12 Eksikliği

Vitamin B12 eksikliği yenidoğan, süt çocukluğu döneminde katı vejeteryan olan annelerin ve pernisiyöz anemisi olan annelerin çocuklarında görülür (13, 27). Çocuklarda klinik daha farklı olabilir. Süt çocukluğu döneminde büyüme geriliği, motor gelişimde gerilik, ellerde titreme, iştahda azalma ve çevreye ilgisizlik olabilir (11). Halıcıoğlu ve ark. ağırlıklı olarak anne sütüyle beslenen 1-21 aylık 30 vejeteryan annenin çocuklarında yaptığı çalışmada büyüme gelişme geriliği, solukluk, apati, uyuşukluk, iştahsızlık en yaygın semptomlar olarak bulmuştur. Hastaların megaloblastik anemi(%83.3) ve ciddi anemi (%13.3) tespit edilmiştir (28). Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş grubu çocuklarda yapılan çalışmada anemi %4.9, VB12 vitamini eksikliği %10.8'inde bulunmuşken, folik asit eksikliği görülmemiştir (29).

VB12 Eksikliği Semptomları

VB12 eksikliğinin klinik semptomları çoktur (30). Vitamin B12 eksikliğinde hematolojik bozukluklar (megaloblastik anemiye bağlı solukluk, taşikardi, takipne), nörolojik bozukluklar (sebebi belirlenemeyen parestezi, kol-bacakta his kaybı, bilişsel değişiklikler, unutkanlık, ataksi) ve yaşlılarda psikiyatrik belirtiler (depresyon, demans) görülebilir (9, 31, 32, 33). Papillarda silinme, düzleşme görülebilir ve dil normalden parlak, kırmızı renklidir (11). Nörolojik ve psikiyatrik bulguların ortaya çıktığı dönemde anemi, makrositoz gibi kan hücrelerindeki değişiklikler hiç olmayabilir. Anemi veya hematolojik bulgular olmadan gelişen sinir sistemine ait semptomlar daha şiddetlidir (34). Ayrıca VB12 eksikliğinde homosistein seviyesinin yükselmesinin kardiyovasküler riski ve ateroskleroz riskini artırdığı söylenmektedir (35, 36, 37). Rus halkında 40-70 yaş arası 120 kişi de İsakov ve ark. nın yaptıkları çalışma da 8 hafta boyunca bir gruba VB12 içeren multivitamin, diğer gruba ise placebo verilmiştir, vitamin takviyesi alan grubun kardiyovasküler risk parametrelerini gösteren kan değerleri ve homosistein düzeyleri azalmıştır (20). Bunların yanı sıra bazen hiç belirti vermeden veya anemi olmadan VB12 eksikliği olabileceği de unutulmamalıdır.

VB12 Eksikliği Teşhis

VB12 eksikliği, kemik iliği yetmezliğine ve nörolojik sistemde geri dönüşümsüz hasara neden olduğundan, erken teşhis ve tedavisi önem arz etmektedir (33). VB12 eksikliği teşhisi genellikle semptomlar ve kan testlerinin sonuçlarına göre aile hekimleri tarafından yapılabilir. VB12 eksikliği teşhis etmek için bazı kan testleri yapılmalıdır. Ek-

siklik klinik olarak düşünülürken, hemen plazma VB12 seviyesini ölçmek gerekmektedir (38). VB12' in metabolik yolunun iki bileşeni vardır. Homosistein (HC) ve metil malonik asit (MMA) olarak adlandırılmaktadırlar. Bu iki bileşen VB12 eksikliğinde yükselmektedir (39). Genellikle plazma vitamin B12 eksikliğinde tanı koymada hassas parametreler oldukları bildirilmektedir (9). Böylece HC ve MMA'nın yükselmesi VB12 eksikliğinin erken teşhis edilmesini sağlamaktadır (40, 41).

Tablo 1. VB12 eksikliği tanıya yönelik testler (11, 18, 31, 42, 43)

Serum B12 vitamin düzeyi	<200 pg/ml (<150pmol/mL)	Standart testtir. VB12 seviyesi her zaman klinikle paralel olmayabilir.
Serum homosistein düzeyi	Homosistein>13 µmol/mL	Teşhis için VB12 eksikliğinden şüphelenilen, fakat VB12 seviyesi normal olan hastalarda, homosistein seviyesinin yüksek olması anlamlı sayılır.
Serum ve/veya idrar metilmalonik asit düzeyi	Serum Metilmalonik asit >0.4 µmol/mL	Teşhis için VB12 eksikliğinden şüphelenilen, fakat VB12 seviyesi normal olan hastalarda, homosistein seviyesinin yüksek olması anlamlı sayılır.

VB12 eksikliğini teşhis etmede yeni bir parametrede holotranskobalamin düzeyi bakmaktır (39). Holotranskobalamin düzeyi VB12 eksikliğinde azalır ve VB12 eksikliğini teşhis etmede metilmalonik asitten daha duyarlı olduğu iddia edilmektedir (44). Werma ve ark. makrositik anemisi ve holotranskobalamin eksikliği olan 28 çocuk hastaya 1 ay süre ile oral metilkobalamin tedavisi vermişlerdir. Tedavi sonrası hematolojik parametreler düzelmiştir, başlangıçta 23.76 ± 5.15 (pmol/l) olan holotranskobalamin seviyesi de 135.12 ± 81.92 (pmol/l)' e yükselmiştir (45).

VB12 Eksikliğinde Tedavi

Vitamin B12 eksikliğinde tedaviye yanıt hızlı ve dramatiktir. Fakat tedavi dozu, şekli ve süresi konusunda çok farklı görüşler yer almaktadır. Tedavide kullanılan VB12 formları siyanokobalamin, hidroskobalamin ve metilkobalaminidir. Tedavide en çok siyanokobalamin kullanılır (46, 47). Fakat hidroskobalaminin dokuya daha güçlü bağlanması nedeniyle daha az enjeksiyon uygulanması siyanokobalaminine göre avantaj sağlar (48). VB12' nin siyanokobalamin formunda 1000 mikrogram'lık ampüllerden oluşan ticari formu vardır. Hidroskobalaminin ise B kompleks ampülü şeklinde formları piyasada bulunmaktadır. Tedavide parenteral ve oral her 2 yöntemle de kullanılabilir (11). Metilkobalamin VB12' nin aktif formlarından biridir. Fakat ışığa duyarlı olduğu için tedavide fazla kullanılmamaktadır (49).

Çoğu ülkede VB12 hala siyanokobalamin veya hidroskobalamin formunda kas içi enjeksiyon ile verilir (50). Bununla birlikte, hem doz hem de uygulama ile ilgili uygulamalar önemli ölçüde değişmektedir. Diyetle yetersiz alım ve malabsorpsiyon durumlarında siyanokobalamin parenteral 1 hafta boyunca 1000 µg / gün, daha sonra 1 ay boyunca 1000 µg / hafta, daha sonra her ay da 1000 µg, VB12 yetmezliği düzelene kadar şeklinde tavsiye edilmektedir (şiddetli nörolojik belirtiler olması durumunda en az 1 - 3 ay boyunca günde 1000 µg). Eğer pernisiyöz anemi varsa ömür boyu kullanılması gerekir (51, 52, 53, 54, 55)

Hidroskobalamin için pernisiyöz anemi ve nörolojik tutulumu olmayan diğer makrositik anemisi olan hastalar için, başlangıçta haftada 3 kez 2 hafta sonra her üç ayda bir kez 1000 µg intramüsküler olarak önerilmektedir (56).

Ülkemizde siyanokobalamin için önerilen doz, parenteral tedavi için 100-1000 µg/gün İM veya SK, 1 hafta süreyle her gün, takiben haftada 2 gün 2 hafta süreyle, sonra haftada 1 defa 1-2 hafta süreyle, en son aylık tedavi şeklinde verilir. Oral tedavi için 1 hafta süreyle her gün 250-1000 µg/gün, takiben haftada 2 gün 2 hafta süreyle, sonra haftada 1 defa 1-2 hafta süreyle, en son aylık tedavi verilir (11).

Çocuklarda VB12 Eksikliğinin' de Tedavi

Çocuklar da erişkindeki gibi oral ya da parenteral VB12 tedavisi değişik doz ve sürelerde kullanılmaktadır. Çocuklarda 1000 µg siyanokobalaminini 1 hafta her gün , sonra 100

Tablo 2. VB12 Tedavi Şeması (51, 52, 53, 54, 55, 56, 57)

Siyanokobalamin (İM)	.1000 µg /gün (1 hafta) .1000 µg/hafta (1 ay) .1000 µg/ay (VB12 eksikliği düzelene kadar)	Nörolojik tutulum varsa 1-3 ay boyunca her gün 1000 µg /gün Pernisiyöz anemi varsa ömür boyu VB12 1000 µg/ay
Siyanokobalamin (Oral)	.1000 µg/gün 1 ay	Pernisiyöz anemi varsa ömür boyu VB12 1000 µg/gün
Hidroskobalamin (İM)	.1000 µg/hafta 3 kez (2 hafta) .1000 µg/3ay	*Nörolojik tutulum varsa düzelme olana kadar her gün 1000 µg /gün, sonra 1000 µg /2 ay

Tablo 3. VB12 preparatlarının ticari adları

Siyanokobalamin	Dodex, Hepargrizovim, Betolvex, V1-plex b12	Ampul, Parenteral
	Apikobal, Bevit B12, Benexol B12	Tablet, Oral
Hidroksikobalamin	Neurogriseovit, Norogrizovim	Ampul, Parenteral
Metilkobalamin	Solgar, B12 Plus	Kapsül, Sublingual

μg siyanokobalamani haftada bir 1 ay , sonra ayda bir 100 μg siyanokobalamin şeklinde verilmesi tavsiye edilmektedir (4). Başka bir tedavi yöntemi ise 100 μg siyanokobalamini 1 hafta günlük, sonraki hafta günde bir, sonraki 15 gün haftada 2 kez, sonra ayda 1 verilmesi şeklindedir (58, 59).

Bahadır ve ark. nütrisyonel VB12 eksikliği olan çocuklarda oral VB12 (siyanokobalamin) tedavisinin etkinliği ile ilgili yaptıkları çalışmada; 2 yaşın altındaki çocuklarda oral olarak aç karnına 1 hafta 1000 μg /gün, 1 hafta gün aşırı 1000 μg /gün, 2 hafta haftada 2 gün 1000 μg /gün, idame olarak 4 ay haftada bir 1000 μg /gün dozlarında oral VB12 vermiş ve 4 aylık tedavi ile kür sağlandığını bildirmişlerdir. Diğer grup olan 6-17 yaş grubunda ise 2 yaşın altında olan hastalarda uygulanan dozun ve sürenin yeterli olmadığı, 8 aylık idame tedavideye rağmen VB12 eksikliğinin yinedeği farkedilmiş ve ileri çalışmalar önerilmiştir (59). Çocuklarda oral metilkobalamin tedavisine de yanıt, dramatik ve yeterlidir (60).

Gebelerde VB12 Eksikliğinin Tedavisi

Gebelikte VB12 eksikliğinin tedavi edilmesi büyük önem arz etmektedir (61).

Gebelikte VB12 kullanımından sonra konjenital malformasyonları bildiren yayınlanmış çalışma bulunmamaktadır (62). Ayrıca, VB12'nin konjenital malformasyon veya diğer fetal yan etki riskinin artmasıyla ilişkili olduğuna dair bir kanıt yoktur. Gebelikte VB12 takviyesi ile ilgili belirli bir yönerge net ortaya konulmamıştır (63). VB12, megaloblastik aneminin teşhis edilmesi şartıyla hamilelik sırasında kullanılabilir. Gebelikte kobalamin eksikliğinin tedavisi, gebeliğin dışındakilere benzerdir ve oral veya parenteral replasman yoluyla sağlanabilir. Genellikle siyanokobalamin kullanılmaktadır. İntramüsküler hidrokobalamin de gebelik sırasında tercih edilen ikinci bir tedavi seçeneğidir. Hidrokobalamin, başlangıçta 2 hafta boyunca haftada üç kez 1000 μg 'lık dozda nörolojik tutulum olmaksızın pernisiyöz anemi ve diğer makrositik anemi için intramüsküler reçete edilir (56).

VB12 Eksikliğinin Tedavinin Şekli (İntramüsküler mi, Oral mi?)

Çoğunlukla hastalara VB12'nin parenteral formları ile tedavi yapılmaktadır. Bunun yanı sıra oral VB12 tedavisi birçok çalışmada gösterildiği gibi intramüsküler yol kadar etkilidir (64), fakat yaşlılarda ve genç erişkinlerde oral VB12 desteğinin modaliteleri tam olarak açıklanamamış olsa

da oral yol intramüsküler yola alternatif olarak kullanılabilir (65, 66).

Yapılan çalışmalarda, pernisiyöz anemi gibi emilim problemi olan VB12 eksikliği durumlarında yüksek dozlarda oral VB12 tedavisinin yeterli absorpsiyon oluşturduğu gösterilmiştir (20, 67, 68, 69). Castelli ve ark. 5 farklı merkezde randomize 60 yaş üzeri veya 18 yaş üzeri gastrointestinal anormallikleri veya diyetle VB12 alımı yetersiz olan hastalara 90 gün oral 1000 μg veya 1, 3, 7, 10, 14, 21, 30, 60 ve 90 günlerde İM 1000 μg siyanokobalamin tedavisi verilmiştir. 60 günlük tedavi sonrası VB12 seviyesi, 90 günlük tedavi sonrası VB12 seviyesi, MMA, holotranskobalamin II seviyesini değerlendirmişlerdir. Her iki grupta 15. Günde serum VB12 seviyesi normale dönmüştür. Genel olarak, oral VB12 ve IM VB12 ile tedavi edilen hasta grupları arasında, VB12, HC' nin başlangıçtaki seviyelerine göre meydana gelen değişikliklerde 60 ve 90. günlerde hiçbir farklılık gözlenmemiştir. Ancak, 91. günde serum MMA seviyelerinin oral grupta daha düşük olduğunu ($p < 0.05$), her iki tedavi yönteminin de serum VB12 seviyelerini etkili şekilde normale getirdiği ve tolere edilebilir olduğunu bildirmişlerdir (67). Coucder ve ark. VB12 eksikliği olan ancak ciddi nörolojik belirtileri olmayan yaşlı hastalar için oral VB12 tedavisi önermişlerdir (20).

Bolaman ve ark. yaptıkları çalışma da 16 yaş ve üzeri VB12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemisi olan hastalar, 10 gün boyunca günde bir kez 1000 μg /gün kobalamin oral veya 10 gün boyunca günde bir kez 1000 μg /gün İM kobalamin almak üzere rastgele 2 gruba bölündü. 10 gün sonra, her iki gruba 4 hafta boyunca haftada bir kez ve bundan sonra da ayda bir kez olacak şekilde tedavi uygulandı. Terapötik etkinlik, 0, 10, 30 ve 90. günlerde hematolojik parametreler ve 0 ve 90. günlerde serum VB12 konsantrasyonları ölçülerek değerlendirildi. Toplamda 60 hasta çalışmayı tamamladı ve her iki grupta da vitamin B12 konsantrasyonları 90 gün boyunca başlangıç değerinden ($p < 0.001$) daha yüksek ve benzer şekilde artmıştı ve her 2 grupta da nörolojik belirtiler azalmıştı (46).

Metaxas ve ark. 37 VB12 eksikliği olan erişkinden 19 kişilik oral gruba VB12 1000 μg /gün 28 tb , diğer 18 kişilik gruba İM hidrokobalamin 1000 μg /hafta 4 hafta verilmiştir. Hastaların tedavinin 7, 14 , 28 Günlerde VB12 seviyelerine bakılmıştır. Her 2 grupta da B12 seviyeleri anlamlı şekilde artmıştır. Fakat hidrokobalamin alan gruptaki hastaların VB12 seviyesi 7, 14, 28. günlerde anlamlı şekilde yükselmiştir (30).

Yapılan çalışmalar oral VB12 vitaminine hasta uyumunun çok iyi olduğunu göstermiştir. Çoğu hasta parenteral tedavi almaktansa, oral tedavi almayı tercih etmektedir (68, 69). Çocuk hastalarda tedavi ailelerin kendileri tarafından yönetildiği için güzel bir uyum vardır (59). Oral uygulama yolu, daha az yan etkiye sebep olurken aynı zamanda tedavinin daha ucuz olmasını sağlamaktadır (46) ve hasta memnuniyeti artmaktadır. Böyle bir alternatifte sahip olmak, reçete yazma sırasında hasta tercihlerinin de dikkate alınmasını da sağlamaktadır (70).

Sonuç olarak; VB12 eksikliğinin yaşlılarda, gebelerde ve çocuklarda erken teşhis ve tedavi edilmesi gerektiği ve VB12 eksikliğinde oral VB12 tedavisinin intramusküler kadar etkin olduğu görülmüştür.

Kaynaklar

1. Green R, Miller JW. Vitamin B12. In: Zempleni J, Rucker RB, (Eds). *Handbook of Vitamins, Fourth Edition*. Boca Raton. Florida, Taylor and Francis, 2007.
2. Romine MF, Rodionov DA, Maezato Y, Anderson LN, Nandhikonda P, Rodionova IA, et al. *Elucidation of roles for vitamin B12 in regulation of folate, ubiquinone, and methionine metabolism. Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017;114(7):E1205-E14.
3. Kalem P, Benli AR, Koroglu M, Benli NC, Koyuncu M, Cesur O, et al. *The effect of ferritin, vitamin B12 and folic acid on pregnancy outcomes. Int J Clin Exp Med*. 2016;9(11):22413-7.
4. 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.
5. Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger JL, Blickle JF. *Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ* 2004, 171(3):251-259.
6. Belghith A, Mahjoub S, Ben RN. *Causes of vitamin B12 deficiency. La Tunisie medicale*. 2015;93(11):678-82.
7. *Türkiye'ye özgü besin ve beslenme rehberi*. Ankara 2015. Hacettepe Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü <http://www.bdb.hacettepe.edu.tr/torehberi.pdf>. Erişim Tarihi: 12.07.2018
8. Bailey LB. *Folate and vitamin B12 recommended intakes and status in the United States. Nutr Rev* 2004;62:S14-20
9. Carmel R. *How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. Blood* 2008; 112:2214-21.
10. *Nutrisyonel anemilerde yenilikler. Tansu sipahi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji bilim dalı, Isparta. 9. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/9_MSEK_09. Erişim Tarihi: 06.08.2018*
11. *B12 Vitamini Eksikliği, Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2011. Türk Hematoloji Derneği. http://www.thd.org.tr/thdData/Books/94/bolum-i-b12-vitamini-eksikligi-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf. Erişim Tarihi: 06.07.2018*
12. *Expert Group on Vitamins and Minerals Secretariat, 2002. Revised review of Vitamin B12 [online]. http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/EVM0020P.pdf. Erişim Tarihi: 05.06.18*
13. Carmel R. *Current concepts in cobalamin deficiency. Annu Rev Med* 2000;51:357-75.
14. Masalha R, Rudoy I, Volkov I, Yusuf N, Wirguin I, Herishana Y. *Symptomatic dietary vitamin B 12 deficiency in a nonvegetarian population. Am J Med* 2002; 112: 413-416.
15. Belghith A, Mahjoub S, Ben RN. *Causes of vitamin B12 deficiency. La Tunisie medicale*. 2015;93(11):678-82.
16. Lui KW et al. *Metformin-related vitamin B12 deficiency. Age Ageing* 2006; 35:200-1.
17. Tuzcu M, Benli AR, Kumbasar A. *B12 vitamin eksikliğinin etiyolojisinin araştırılması ve b12 vitamin düzeyi ile mcv, homocistein, folat düzeyleri ve tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişkinin saptanması. Bozok Med J* 2018;8(1):25-30
18. Couderc AL, Camalet J, Schneider S, Turpin JM, Bereder I, Boulahssass R, Gonfrier S, Bayer P, Guerin O, Brocker P. *Cobalamin deficiency in the elderly: aetiology and management: a study of 125 patients in a geriatric hospital. J Nutr Health Aging*. 2015 Feb;19(2):234-9
19. Andrés E, Affenberger S, Vinzio S, Kurtz JE, Noel E, Kaltenbach G, et al. *Food cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. Am J Med* 2005;118:1154-9.
20. Isakov VA, Bogdanova AA, Bessonov VV, Sentsova TB, Tutelyan VA, Lin Y, Kazlova V, Hong J, Velliquette RA. *Effects of Multivitamin, Multimineral and Phytonutrient Supplementation on Nutrient Status and Biomarkers of Heart Health Risk in a Russian Population: A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study. Nutrients*. 2018 Jan 25;10(2).
21. Karabulut A, Sevket O, Acun A. *Iron, folate and vitamin B12 levels in first trimester pregnancies in the Southwest region of Turkey. J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2011 Sep 1;12(3):153-6.
22. Schaefer C, Peters P, Miller RK. *Vitamin B12 (cyanocobalamin). Drugs during pregnancy and lactation. Third edition. Amsterdam: Elsevier.; 2015. p. 497-8.*
23. Varela-Moreiras G, Murphy MM, Scott JM. *Cobalamin, folic acid and homocysteine. Nut Rev* 2009; 67: 69-72.
24. Mahmoud AM, Elkattan EA, Eldaly AAL, Omran EF, Mandour IM. *A Comparative Study between Folate and Vitamin B12 serum levels in Preeclamptic Versus Normotensive Pregnant women in Correlation with Uterine and Umbilical Artery Doppler Findings and Pregnancy Outcome. JTGGA* 2009; 10: 152-7.
25. Garcia-Casal MN, Osorio C, Landaeta M, Leets I, Matus P, Fazzino F, et al. *High prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in infants, children, adolescents and pregnant women in Venezuela. Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 1064-70.
26. Kalem P, Benli AR, Koroglu M, Benli NC, Koyuncu M, Cesur O, et al. *The effect of ferritin, vitamin B12 and folic acid on pregnancy outcomes. Int J Clin Exp Med*. 2016;9(11):22413-7
27. Papp F, Rác G, Lénárt I, Kóbor J, Bereczki C, Karg E, Baráth Á. *[Maternal and neonatal vitamin B(12) deficiency detected by expanded newborn screening]. Orv Hetil*. 2017 Dec;158(48):1909-1918.
28. Halicioğlu O, Asik Akman S, Sutcuoğlu S, Atabay B, Turker M, Akbay S, Yaprak I. *Nutritional B12 deficiency in infants of vitamin B12-deficient mothers. Int J Vitam Nutr Res*. 2011 Sep;81(5):328-34.
29. A.Koç, A.Koçyiğit, M.Ulukanlıgil, N.Demir. *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.
30. Metaxas C, Mathis D, Jeger C, et al. *Early biomarker response and patient preferences to oral and intramuscular vitamin*

- B12 substitution in primary care: a randomised parallel-group trial. *Swiss Med Wkly* 2017; 147:w14421.
31. Andres E et al. Clinical aspects of cobalamin deficiency in elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestations, and treatment with special focus on oral cobalamin therapy. *Eur J Intern Med* 2007; 18: 456–62.
 32. Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM*. 2009;102(1):17–28.
 33. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368(2):149–60.
 34. Azık FH, Topal Y, Azık TE. B12 vitamini ve/veya folik asit eksikliğinde hematolojik belirtiler olmadan nörolojik bozukluklar ortaya çıkar mı? *Pam Med J* 2015;8(2):166-170
 35. Bergen C, Compher C. Total homocysteine concentration and associated cardiovascular and renal implications in adults. *J Cardiovasc Nurs*. 2006;21(1):40–6.
 36. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2002;346(7):476–83.
 37. Ciaccio M, Bellia C. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular risk: effect of Vitamin supplementation in risk reduction. *Curr Clin Pharmacol*. 2010 Feb;5(1):30-6.
 38. Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency – an update. *Haematologica* 2006; 91: 1506–12.
 39. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. *Clin Chem* 2000; 46: 1277–83.
 40. Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, McCaddon A, Hood K, Papaioannou A, McDowell I, Goringe A. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract*. 2006 Jun;23(3):279-85.
 41. Couderc AL, Camalet J, Schneider S, Turpin JM, Bereder I, Boulahssass R, Gonfrier S, Bayer P, Guerin O, Brocker P. Cobalamin deficiency in the elderly: aetiology and management: a study of 125 patients in a geriatric hospital. *J Nutr Health Aging*. 2015 Feb;19(2):234-9.
 42. Clarke R, Refsum H, Birks J, Evans JG, Johnston C, Sherliker P, et al. Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1241-7
 43. Andrès E, Fothergill H, Mecili M. Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Feb;11(2):249-56.
 44. Nilsson K, Isaksson A, Gustafson L, Hultberg B. Clinical utility of serum holotranscobalamin as a marker of cobalamin status in elderly patients with neuropsychiatric symptoms. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:637-43.
 45. Verma D, Chandra J, Kumar P, Shukla S, Sengupta S. Efficacy of oral methylcobalamin in treatment of vitamin B12 deficiency anemia in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Dec;64(12).
 46. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: A single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther*. 2003;25:3124–34.
 47. Favrat B, Vaucher P, Herzig L, Burnand B, Ali G, Boulat O, Bischoff T, Verdon F. Oral vitamin B12 for patients suspected of subtle cobalamin deficiency: a multicentre pragmatic randomised controlled trial. *Family Practice* 2011, 12:2-8.
 48. Hvas A.M. & Nexø E. (2006). Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. An update. *Haematologica* 91,1508–1512
 49. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood*. 2008 Sep15;112(6):2214-21.
 50. Centers for Disease Control and Prevention. Managing patients with evidence of vitamin B12 deficiency. June 29, 2009. <http://cdc.gov/ncbddd/b12/patients.html>. Erişim Tarihi: 06.08.2018.
 51. Andre`s E, Affenberger S, Vinzio S, et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. *Am J Med* 2005;118:1154-59
 52. Dali-Youcef N, Andres E: An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM* 2009, 102(1):17–28.
 53. Andres E, Federici L, Affenberger S, Vidal-Alaball J, Loukili NH, Zimmer J, et al: B12 deficiency: a look beyond pernicious anemia. *J Fam Pract* 2007, 56(7):537–542.
 54. Andres E, Dali-Youcef N, Vogel T, Serraj K, Zimmer J: Oral cobalamin (vitamin B(12)) treatment An update. *Int J Lab Hematol* 2009, 31(1):1–8.
 55. Andre`s E., Loukili N.H., Noel E., Kaltenbach G., Ben Abdelgheni M., Perrin A.E. et al. (2004). Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *Canadian Medical Association Journal* 171, 251–260.
 56. British National Formulary Online. November 2017. BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Accessed via www.medicinescomplete.com/com/mc/bnf/current/on 07.06.18
 57. Andres E, Serraj K, Mecili M, Ciobanu E, Vogel T, Weitten T. [Update of oral vitamin B12]. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009 Dec;70(6):455-61.
 58. Erduran E, Özbek N. Megaloblastik anemi. In: *Pediyatrik Hematoloji*. Anak S, et al. İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti. 2011, pp.185-209.
 59. Bahadır A, Reis PG, Erduran E. Oral vitamin B12 treatment is effective for children with nutritional vitamin B12 deficiency. *J Paediatr Child Health*. 2014 Sep;50(9):721-5.
 60. Verma D, Chandra J, Kumar P, Shukla S, Sengupta S. Efficacy of oral methylcobalamin in treatment of vitamin B12 deficiency anemia in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Dec;64(12).
 61. Schaefer C, Peters P, Miller RK. Vitamin B12 (cyanocobalamin). *Drugs during pregnancy and lactation*. Third edition. Amsterdam: Elsevier.; 2015. p. 497-8.
 62. Vitamin B12 in pregnancy. September 2013. UK teratology information service. Accessed via www.toxbase.org on 21/11/17
 63. How should severe vitamin B12 deficiency in pregnancy be managed? <https://www.sps.nhs.uk/articles/about-ukmi-medicines-qas/>. Erişim tarihi.12.07.2018
 64. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003;25:3124-34.
 65. Nutrisyonel Vitamin B12 Eksikliğinde Tedavi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi. *Pediyatrik Hematoloji B.D. Denizli*. http://www.tphd.org.tr/wpcontent/uploads/2017/11/Nutrisyonel_Vitamin_B12_Eksikliginde_TedaviAziz_Polat_.pdf. Erişim tarihi:10.05.2018
 66. Troilo A, Mecili M, Ciobanu E, Boddi V, D'Elios MM, Andrès E. Oral vitamin B12: efficacy and safety data in 31 patients with pernicious anemia and food-cobalamin malabsorption. *Presse Med* 2010;39 :273-79.
 67. Castelli MC, Friedman K, Sherry J, Brazzillo K, Genoble L, Bhargava P, Riley MG. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B12 formulation and intermit-

- tent intramuscular vitamin B12 in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study. Clin Ther. 2011 Mar;33(3):358-371.*
68. Sanz-Cuesta T, González-Escobar P, Riesgo-Fuertes R, Garrido-Elustondo S. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency: a pragmatic, randomised, multicentre, non-inferiority clinical trial undertaken in the primary healthcare setting. (Project OB12). *BMC Public Health. 2012 May 31;12:394.*
69. Nyholm E et al. Oral vitamin B12 can change our practice. *Postgrad Med J 2003; 79: 218–20*
70. Pinto JL, Abellán JM, Sánchez FI: *Incorporación de las preferencias de los pacientes en la toma de decisiones clínicas. Barcelona: Ed Masson; 2004*