



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الباطنة

مقارنة بين فعالية العلاج الفموي والعضلي بمركبات الكوبالامين عند مرضى

فقر الدم بعوز فيتامين B12

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية الفرعية في أمراض الدم

إعداد طالب الدراسات العليا

عبد الله ماهر عثمان

إشراف:

أ.د. أمين سليمان

2022 م

تصريح

اسمي عبد الله ماهر عثمان أقدم هذا البحث لنيل شهادة الدراسات العليا في أمراض الدم بعنوان:

مقارنة بين فعالية العلاج الفموي والعضلي بمركبات الكوبالامين عند مرضى فقر

الدم بعوز فيتامين B12

وأصرح على مسؤوليتي الكاملة أن العمل المقدم فيما يلي من إنتاجي بالكامل وكل المعلومات المستقاة من مصادر أخرى فيه مسندة إلى أصحابها بكل دقة وأن الاقتباسات الحرفية من الأعمال الأخرى - إن وجدت - لا تتجاوز الحجم الأدنى الضروري للاقتباس ومبينة بوضوح وتم حصرها بين علامات تنصيص (".....") ومسندة صراحة إلى مصادرها.

كلمة شكر

أتقدم بجزيل الشكر للأستاذ الدكتور أمين سليمان لتفضله بالإشراف على رسالتي

وتشجيعه الدائم لي وملاحظاته البناءة في إعداد هذه الرسالة.

كما أتوجه بشكري لجميع أعضاء الهيئة التدريسية والتعليمية في مشافي جامعة دمشق على ما

بذلوه من جهود خلال مدة دراستي.

عبد الله ماهر عثمان

فهرس المحتويات

III	فهرس المحتويات.....
V	فهرس الأشكال.....
VI	فهرس الجداول.....
VII	الاختصارات:.....
VIII	ملخص البحث:.....
1	القسم التمهيدي.....
9	الباب الثاني: القسم النظري.....
	<u>الفصل الأول: عوز فيتامين B12: مقدمة، لمحة تاريخية، البنية الكيميائية، مصادر فيتامين</u>
10	<u>B12</u>
10	مقدمة.....
10	لمحة تاريخية.....
11	البنية الكيميائية.....
12	مصادر فيتامين B12 الغذائية.....
	<u>الفصل الثاني: عوز فيتامين B12: امتصاص واستقلاب فيتامين B12، الأدوار الفيزيولوجية</u>
14	<u>لفيتامين B12، أسباب عوز الفيتامين B12، الوبائيات</u>
14	امتصاص واستقلاب فيتامين B12.....
18	الأدوار الفيزيولوجية لفيتامين B12.....
24	أسباب عوز فيتامين B12.....
30	الوبائيات.....
	<u>الفصل الثالث: عوز فيتامين B12: التظاهرات السريرية، التشخيص، التشخيص التفريقي،</u>
31	<u>العلاج، تقسيم الاستجابة للعلاج و مراقبتها، الوقاية</u>
31	التظاهرات السريرية.....
33	التشخيص.....
40	التشخيص التفريقي.....
42	العلاج.....
48	تقييم الاستجابة للعلاج ومراقبته.....
51	الوقاية من عوز فيتامين B12.....
53	الباب الثالث: القسم العملي.....

54 الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

54 أهداف البحث

54 خلفية البحث وأهميته

55 مناهج البحث وأدواته

60 الفصل الثاني: نتائج البحث Results

60 حجم العينة

61 توزع المرضى حسب الجنس

61 توزع المرضى حسب العمر

61 التقييم المخبري قبل البدء بالعلاج

62 التبدلات الناتجة على المتغيرات الدموية

71 الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية**77 الفصل الرابع: الاستنتاج والتوصيات****78 الباب الثالث: المراجع Reference****84 الملاحق:****86 Abstract**

فهرس الأشكال

- الشكل 1. البنية الكيميائية للميثيل كوبالامين. 12
- الشكل 2. آلية امتصاص الفيتامين B12. 15
- الشكل 3. شكل ترسمي لامتصاص وانتقال B12 16
- الشكل 4. دورة فيتامين B12 ضمن الجسم والخلايا 18
- الشكل 5. دور فيتامين B12 في اصطناع ال DNA والميثيونين. 19
- الشكل 6. أثر الفيتامين B12 في اصطناع ال DNA^[29]. 20
- الشكل 7. مقارنة بين تكوّن الكريات الحمر الطبيعي والعرطل. 22
- الشكل 8. رشافة نقي عظم لدى مريض عوز B12. 22
- الشكل 9. لطاخة دم محيطي تظهر معتدلة مفردة التقصص. 23
- الشكل 10. آلية تراكم MMA في عوز B12 37
- الشكل 11. مخطط لتشخيص عوز B12. 40
- الشكل 12. مخطط علاج عوز B12 46
- الشكل 13. مخطط يوضح حجم العينة. 60
- الشكل 14. تبدلات قيم فيتامين B12 لكلا المجموعتين قبل العلاج وبعد العلاج. 64
- الشكل 15. تبدلات قيم الهيموغلوبين لكلا المجموعتين قبل العلاج وبعد العلاج. 65
- الشكل 16. تبدلات قيم MCV لكلا المجموعتين قبل العلاج وبعد العلاج. 67
- الشكل 17. تبدلات قيم فيتامين B12 لكلا المجموعتين في دراستنا ودراسة Castelli. 74

فهرس الجداول

- جدول 1. مصادر فيتامين B12 13
- جدول 2. أسباب عوز فيتامين B12 25
- جدول 3. أسباب كبر الكريات 41
- جدول 4. توزع المرضى حسب الجنس 61
- جدول 5. توزع المرضى حسب العمر 61
- جدول 6. التقييم المخبري قبل البدء بالعلاج 62
- جدول 7. التبدلات الناتجة على قيم فيتامين B12 63
- جدول 8. التبدلات الناتجة على الهيموغلوبين 64
- جدول 9. التبدلات الناتجة على قيم MCV 66
- جدول 10. التبدلات الناتجة على قيم تعداد الكريات البيض 67
- جدول 11. التبدلات الناتجة على قيم تعداد الصفيحات 68
- جدول 12. التبدلات الناتجة على الشبكيات المصححة 69
- جدول 13. التبدلات الناتجة على قيم الهيموسيسيتين 70
- جدول 14. المقارنة بين دراستنا ودراسة Castelli et al 73
- جدول 15. المقارنة بين دراستنا ودراسة Bolaman et al 74
- جدول 16. المقارنة بين دراستنا ودراسة Sanz-Cuesta et al 76

الاختصارات:

CBC	Complete Blood Count
DNA	Deoxyribonucleic Acid
Hb	Hemoglobin
HC	Haptocorrin
Hcy	Homocysteine
HIV	Human Immunodeficiency Virus Infection
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IF	Intrinsic Factor
IM	Intramuscular
MCV	Mean Corpuscular Volume
MMA	Methylmalonic Acid
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NIH	National Institutes of Health
PA	Pernicious Anemia
PLT	Platelets
PO	Oral
PPI	Proton Pump Inhibitors
RNA	Ribonucleic Acid
SAH	S-Adenosylhomocysteine
SAM	S-Adenosyl-methionine
SHMT	Serine-Hydroxymethyltransferase
TC	Transcobalamin
THF	Tetrahydrofolate
WBC	White Blood Cell

ملخص البحث:

الخلفية: إن عوز فيتامين B12 يعد شائعاً ويزداد حدوثه مع التقدم بالعمر وهو السبب الأكثر شيوعاً لفقر الدم الضخم الأرومات. يعالج عوز فيتامين B12 باستخدام مركبات الكوبالامين العضلي (IM). اقترح بعض الباحثين أن العلاج بالكوبالامين الفموي (PO) قد يكون فعالاً في علاج هذه الحالة، مع مزايا سهولة الإعطاء والتكلفة المنخفضة.

الهدف: إن الهدف من هذه الدراسة هو المقارنة بين فعالية العلاج الفموي والعضلي بالكوبالامين عند مرضى فقر الدم المُسبب بعوز فيتامين B12.

المواد والطرق: دراسة مستقبلية Prospective study شملت مرضى فقر الدم المُسبب بعوز فيتامين B12 ممن راجعوا عيادة أمراض الدم في مستشفيات جامعة دمشق (مستشفى المواساة الجامعي، مستشفى الأسد الجامعي) في المدة الممتدة بين عامي 2020/7/1 و 2021/7/1. تضمنت البيانات التي جمعت العمر والجنس والأمراض المرافقة، التقييم المخبري (فيتامين B12، الهيموغلوبين، تعداد الكريات البيض، الصفيحات، حجم الكريات الوسطي، الهوموسيستين، الشبكيات) خلال الأسابيع 0، 4، 8، 12. قسم المرضى إلى مجموعتين حسب طريقة العلاج (مجموعة العلاج الفموي ومجموعة العلاج العضلي). عدت القيمة التنبؤية (P-value) هامة إحصائياً في حال كانت أقل من 0.05.

النتائج: شملت هذه الدراسة 76 مريضاً (45 ذكوراً، 31 إناث، متوسط العمر 45.7 ± 15 سنة). شملت مجموعة العلاج الفموي 37 مريضاً ومجموعة العلاج العضلي 39 مريضاً. في نهاية الأسبوع الرابع من بدء العلاج كان جميع المرضى في المجموعتين لديهم قيم فيتامين B12 أكبر من 300 pg/mL رغم أن المتوسط كان أعلى في مجموعة العلاج العضلي (1875 pg/mL) مقارنة بمجموعة العلاج الفموي (1046 pg/mL) مع وجود أهمية إحصائية (P-value = 0.008). أما في الأسابيع 8، 12 فقد كانت القيم متقاربة في المجموعتين. كان متوسط قيم الهيموغلوبين في الأسابيع 4، 8، 12 متقارب في المجموعتين دون وجود أهمية إحصائية (P-value > 0.05).

الخلاصة: إن العلاج الفموي بمركبات الكوبالامين عند مرضى فقر الدم بعوز فيتامين B12 ذو فعالية مشابهة تقريبا لفعالية العلاج العضلي.

كلمات مفتاحية: عوز فيتامين B12 - الكوبالامين - هوموسيستين - علاج عضلي - علاج فموي.

القسم التمهيدي

1-1 المقدمة

إن عوز الكوبالامين (فيتامين B12) هو السبب الأشيع لفقر الدم ضخّم الأرومات megaloblastic anemia^[2,11]. يزداد حدوثه مع التقدم بالعمر، حيث أنه عند المرضى الذين أعمارهم فوق 65 سنة فإن حوالي 10-15 % منهم لديهم عوز كوبالامين^[3]. إن الحاجة اليومية للكوبالامين تقارب 2 ميكروغرام وتصل حتى 2.6 ميكروغرام عند الحامل،^[4] وإن البيئة الحامضية للمعدة تسهم في تفكيك فيتامين B12 عن بروتينات الغذاء، وإن العامل الداخلي الذي يتحرر من الخلايا الجدارية في المعدة يرتبط بالفيتامين B12 في العفج، وإن معقد فيتامين B12 مع العامل الداخلي vitamin B12-intrinsic factor complex يؤثر تأثيراً مهماً في امتصاص فيتامين B12 من المعى للفائقي النهائي، وتُعَد هذه الآلية هي المسؤولة بشكلٍ أساسي عن امتصاص معظم الكوبالامين، إضافة لذلك يوجد نظام بديل لامتصاص فيتامين B12 مستقل عن العامل الداخلي أو حتى وجود لفائقي نهائي: حيث أن الكوبالامين يُمتَص عبر الانتشار البسيط simple diffusion أو عبر التأثير الكتلي المستقل عن العامل الداخلي mass action independent of intrinsic factor إذا جرى تناول 1000-2000 ميكروغرام كوبالامين/ يومياً عبر الفم عند المرضى الذين لديهم فقر دم وبيل^[5].

إن أسباب عوز الكوبالامين هي: فقر الدم البيل، تناذرات سوء الامتصاص، عوز تغذوي، أسباب هضمية أخرى مثل (جراحة المعدة والأمعاء أو داء كرون)^[6,7]. يتظاهر عادة عوز فيتامين B12 على شكل فقر دم كبير الكريات. قد تكون التظاهرات السريرية دموية، عصبية أو على شكل أعراض نفسية، أهمها: مظاهر نقص عناصر الدم الثلاثة، اعتلال أعصاب محيطي، اضطرابات

مشية، ضعف بالذاكرة، هياج، اكتئاب ونفاس، إضافة إلى أن هؤلاء المرضى لديهم خطورة عالية لحدوث احتشاء عضلة قلبية ونشبات دماغية بسبب ارتفاع الهوموسيستين^[8]. إن العلاج الأشيع لعوز الكوبالامين هو الحقن العضلي. إن الكوبالامين الفموي فعال بالجرعات العالية في حالات فقر الدم الوبيل بالرغم من غياب العامل الداخلي وذلك بسبب وجود كمية من الكوبالامين تمتص بآلية الانتشار البسيط دون الحاجة للعامل الداخلي^[9].

2-1 المشكلة البحثية

إن عوز الفيتامين B12 يعد شائعاً ويزداد حدوثه مع التقدم بالعمر، ومعظم مرضى الرعاية الطبية الأولية يعالجون بمركبات الكوبالامين التي تُعطى بالحقن العضلي. هناك كثير من الدراسات التي تظهر فعالية تعويض الفيتامين B12 بالطريق الفموي ولكن رغم وجود هذه الدراسات فإن كثيراً من الأطباء لا يزالون يمتنعون عن وصف مركبات الكوبالامين الفموية وذلك إما بسبب قلة إدراكهم لتوافر هذه المركبات أو قلقهم من ضعف فاعليتها العلاجية.

3-1 التساؤلات

هل هنالك علاقة ما بين فعالية العلاج الفموي بالمقارنة مع العلاج العضلي بمركبات الكوبالامين عند مرضى فقر الدم المُسبب بعوز فيتامين B12؟

4-1 هدف البحث وأهميته

إن الهدف من هذه الدراسة هو المقارنة بين فعالية العلاج الفموي والعضلي بمركبات الكوبالامين عند مرضى فقر الدم المُسبب بعوز فيتامين B12.

5-1 مناهج البحث وأدواته

1-5-1 تصميم البحث:

دراسة مستقبلية Prospective study، تداخلية طولانية.

1-5-2 مكان الدراسة وزمنها:

عيادة أمراض الدم في مستشفيات جامعة دمشق (مستشفى المواساة الجامعي، مستشفى

الأسد الجامعي) في دمشق في المدة الممتدة بين عامي 2020/7/1 و 2021/7/1.

1-5-3 معايير الاشتمال والاستبعاد:

1-3-5-1 معايير الاشتمال في الدراسة:

- العمر: 18 سنة على الأقل. (من أجل عدم التأثير على النمو)
- مستويات تركيز مصلي الكوبالامين > 180 بيكوغرام/ميلي ليتر.
- المرضى الذين لديهم فقر دم بسبب عوز فيتامين B12.

1-3-5-2 معايير الاستبعاد من الدراسة:

- المرضى الذين لديهم إقواء و/أو إسهال مزمن، والذين ليس لديهم قدرة على تناول الأدوية عن طريق الفم.
- المرضى الذين لديهم عوز الفولات folate deficiency أو عوز حديد iron deficiency.
- المرضى الذين لديهم أمراض مزمنة (قصور كلوي سكري...)، أو خباثات.
- المرضى الذين يستخدمون أدوية تؤثر أو تتداخل مع امتصاص واستقلاب الفيتامين B12 مثل (الميتفورمين، مضادات الحموضة....).
- المرضى الذين لديهم فقر دم شديد (Hemoglobin) HB أقل من 8 غ/دل أو لديهم أعراض عصبية بسبب عوز الكوبالامين.
- المريضات الحوامل أو اللواتي لديهن اشتباه بالحمل، أو المرضعات.

1-5-4 طريقة الدراسة:

أخذ المرضى المراجعين لعيادة أمراض الدم في مستشفيات جامعة دمشق (مستشفى المواساة

الجامعي، مستشفى الأسد الجامعي) والذين لديهم مستويات تركيز مصلي الكوبالامين > 180

بيكوغرام/ميلي ليتر ولديهم فقر دم بسبب عوز فيتامين B12، وأجري ما يأتي:

(1) تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين:

- مجموعة العلاج الفموي: أعطيت أقراص الكوبالامين (500Mecobalamin ميكروغرام) بلعاً عن طريق الفم حبتان يومياً معاً قبل الطعام لمدة 90 يوماً.
- مجموعة العلاج العضلي: أعطيت (1000 Mecobalamin ميكروغرام) حقناً عضلياً في العضلة الإليوية مرة واحدة يتم إعطاؤه في الأيام 1 و 3 و 7 و 10 و 14 و 21 و 30 و 60 و 90.

(2) أُجري تنظير هضمي علوي وعيار أزداد الخلايا الجدارية والعامل الداخلي لتحري أسواء الامتصاص التي تؤدي لنقص فيتامين B12.

(3) أخذت قصة سريرية كاملة تتضمن العمر والجنس والسوابق المرضية وتم فحص المرضى عند القبول وفي الأسابيع 1، 4، 8، 12 بعد بدء العلاج بمركبات الكوبالامين.

(4) أُجريت تحاليل مخبرية تتضمن: **CBC (Complete Blood Count)** في الأسابيع 0، 4، 8، 12. مستويات الكوبالامين عند القبول وفي الأسابيع 4، 8، 12. تعداد الشبكيات **Reticulocyte counts** عند القبول وفي نهاية الأسبوع الأول من بدء العلاج بمركبات الكوبالامين.

(5) اعتمدت معايير التحسن على العلاج بمركبات الكوبالامين من خلال تحري مستوى الشبكيات قبل العلاج وفي نهاية الأسبوع الأول من البدء بمركبات الكوبالامين، وتحسن المؤشرات الدموية من خلال فحص **CBC** عند القبول وفي الأسابيع 1، 4، 8، 12 من بدء العلاج بمركبات الكوبالامين.

5-5-1 المتغيرات المدروسة وقيمتها الطبيعية:

- القيمة الطبيعية لفيتامين B12: 180-900 بيكوغرام/ميلي ليتر [10].
- القيمة الطبيعية للهيموغلوبين HB (Hemoglobin) : عند الذكور (13.5-17.5) غ/دل. عند الإناث (12-16) غ/دل [10].
- القيمة الطبيعية لحجم الكريات الوسطي MCV (Mean Corpuscular Volume) : 80 - 98 فيمتو ليتر [10].
- القيمة الطبيعية للهيموسيسيتين: ≥ 15 ميلي مول/ل [10].
- القيمة الطبيعية لتعداد الكريات البيض WBC (White Blood Cells) : $10 \times (4-11)$ 10^3 كرية بيضاء/ميكرو ليتر [10].
- القيمة الطبيعية لتعداد الصفائح الدموية Plt (Platelets) : $10 \times (150-400)$ 10^3 صفيحة دموية /ميكرو ليتر [10].
- القيمة الطبيعية للشبكيات: (0.5-2) % [10].

6-1 الدراسات المرجعية

1-6-1 دراسة Bolaman:

عنوان المقالة:

Oral Versus Intramuscular Cobalamin Treatment in Megaloblastic Anemia: A Single-Center, Prospective, Randomized, Open-Label Study [11]

وهي دراسة مقارنة مستقبلية أجراها Bolaman وزملاؤه في جامعة عدنان مندريس في تركيا ونشرت عام 2003. شملت 60 مريضاً لديهم عوز فيتامين B12 وفقر دم كبير الأرومات. وقد خلّصت هذه الدراسة إلى أن العلاج الفموي بالكوبالامين فعال مثل العلاج العضلي. كما أن تحمل العلاج الفموي أفضل وتكلفته أقل مقارنةً بالعلاج العضلي.

2-6-1 دراسة Castelli:

عنوان المقالة:

Comparing the Efficacy and Tolerability of a New Daily Oral Vitamin B12 Formulation and Intermittent Intramuscular

Vitamin B12 in Normalizing Low Cobalamin Levels: A Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study ^[12]

وهي دراسة مقارنة أجراها Castelli وزملاؤه في 5 مراكز مختلفة في الولايات المتحدة الأمريكية ونشرت عام 2012 وأشرك 50 شخصاً فيها وجرى تقييمهم ومراقبتهم لمدة ثلاثة أشهر. كان كل من العلاج الفموي والعضلي بمركبات الكوبالامين فعالاً في استعادة المستويات الطبيعية من كوبالامين المصل في جميع المرضى الذين جرت دراستهم (100%). كلا العلاجين كانا جيدي التحمل على الجرعات المدروسة.

3-6-1 دراسة Sanz-Cuesta:

عنوان المقالة:

Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12) ^[13]

وهي دراسة متعددة المراكز أجراها Cuesta وزملاؤه في 22 مركزاً صحياً في إسبانيا ونشرت عام 2020 وشملت 283 شخصاً من كبار السن (≤ 65 سنة). وخلصت الدراسة إلى أن العلاج بمركبات الكوبالامين في المرضى الذين يعانون من عوز فيتامين B12 (سواء عن طريق الفم أو العضل) يحقق تحسناً بمستويات B12 في معظم الحالات.

4-6-1 دراسة Schijns

عنوان المقالة:

Efficacy of oral compared with intramuscular vitamin B-12 supplementation after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized controlled trial ^[56]

أجرى هذه الدراسة Schijns وزملاؤه في هولندا، ونُشرت عام 2018 م. شملت 50 مريضاً خضعوا لجراحة المعدة (Roux-en-Y gastric bypass) ولديهم عوز فيتامين B12. كانت فعالية مكملات فيتامين B12 عن طريق الفم مماثلة لمركبات العلاج العضلي.

7-1 مكونات البحث

يتكوّن البحث من ثلاثة أبواب وفي نهاية البحث أُدرجت المراجع التي اعتمدنا عليها في دراستنا:

١. **الباب الأول:** القسم التمهيدي والدراسات المرجعية.
٢. **الباب الثاني:** القسم النظري لموضوع دراستنا والتعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ

فكرة عن المرض، يتألف من ثلاثة فصول:

1. **الفصل الأول:** عوز فيتامين B12: مقدمة، لمحة تاريخية، البنية الكيميائية، مصادر فيتامين B12.
2. **الفصل الثاني:** عوز فيتامين B12: امتصاص واستقلاب فيتامين B12، الأدوار الفيزيولوجية لفيتامين B12، أسباب عوز الفيتامين B12، الوبائيات.
3. **الفصل الثالث:** عوز فيتامين B12: التظاهرات السريرية، التشخيص، التشخيص التفريقي، العلاج، تقييم الاستجابة للعلاج ومراقبتها، الوقاية.

III. **الباب الثالث:** ويتضمن القسم العملي وهو الإطار العلمي لدراستنا والخطط التي اتبعناها خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوّن من أربعة فصول:

4. **الفصل الأول:** هدف البحث وطريقة إجرائه: ويحتوي على خلفية البحث وأهميته، هدف البحث، مواد وطرق البحث (تصميم الدراسة، عينة البحث، معايير الاشتمال والاستبعاد، طرق العمل) وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استخدمت في البحث.
5. **الفصل الثاني:** نتائج البحث: ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية التي توصلنا لها في دراستنا.

6. الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة: ويحوي

مناقشة للنتائج ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية.

7. الفصل الرابع: الخلاصة والتوصيات: ويحوي خلاصة ما توصلنا إليه في هذا

البحث والتوصيات.

الباب الثاني: القسم النظري

يتألف الباب الثاني من ثلاثة فصول:

- (1) الفصل الأول: عوز فيتامين B12: مقدمة، لمحة تاريخية، البنية الكيميائية، مصادر فيتامين B12.
- (2) الفصل الثاني: عوز فيتامين B12: امتصاص واستقلاب فيتامين B12، الأدوار الفيزيولوجية لفيتامين B12، أسباب عوز الفيتامين B12، الوبائيات.
- (3) الفصل الثالث: عوز فيتامين B12: التظاهرات السريرية، التشخيص، التشخيص التفريقي، العلاج، تقييم الاستجابة للعلاج ومراقبتها، الوقاية.

الفصل الأول: عوز فيتامين B12: مقدمة، لمحة تاريخية، البنية الكيميائية، مصادر فيتامين B12

1-1 مقدمة:

فيتامين B12 يعرف أيضاً باسم الكوبالامين **cobalamin** هو مركب عضوي معدني منحل في الماء وواحد من 8 في عائلة فيتامينات B.

يحصل عليه من المنتجات الحيوانية مثل اللحم الأحمر، البيض ومشتقات الحليب. يمتص في الجسم في نهاية اللفائفي بعد أن يكون قد ارتبط مسبقاً مع العامل الداخلي الذي هو بروتين سكري ينتج من الخلايا الجدارية في المعدة.

بعد امتصاصه يستعمل عاملاً متمماً **cofactor** للإنزيمات الداخلة في تصنيع DNA (DeoxyriboNucleic Acid)، الحموض الدسمة والنخاعين. يخزن في الكبد كما أن عوزه يؤدي إلى أعراض دموية (فقر دم كبير الكريات) وعصبية نفسية^[9].

يعد عوز فيتامين B12 شائعاً خاصة في البلدان النامية ويزداد حدوثه مع التقدم بالعمر. ويجب أن تتضمن المعالجة - إضافة لتعويض النقص من الفيتامين - تحديد السبب الكامن بسبب أن الحاجة لإجراء استقصاءات إضافية، مدة المعالجة وطريقة إعطاء الفيتامين قد تختلف بناءً عليه.

2-1 لمحة تاريخية:

يعود أول وصف لفقر الدم كبير الأرومات إلى منتصف القرن التاسع عشر عند مريض مصاب باعتلال النخاع الشوكي والتهاب اللسان. بدأت أولى مراحل اكتشاف فيتامين B12 من الحاجة إلى إيجاد سبب وعلاج لفقر الدم الخبيث (الذي أبلغ عنه توماس أديسون لأول مرة في عام 1849)^[14].

في عام 1926 اكتشف أن استهلاك الكبد المطبوخ قليلاً يؤدي إلى تخفيف أعراض فقر الدم الخبيث وتقليل معدل الوفيات^[15].

بعد حوالي ربع قرن، عُزل فيتامين B12 من قبل مجموعتين بحثيتين (مجموعة Folkers في الولايات المتحدة الأمريكية و Smith & Parker في إنجلترا) بأنه معقد كوبالت يحتوي السيانيد الأحمر^[16]. في عام 1956، اكتشفت Dorothy Hodgkin بنية فيتامين B12 وفي عام 1973 قام Robert Woodward بتصنيع فيتامين B12 لأول مرة^[17,18].

3-1 البنية الكيميائية:

يوجد الكوبالامين في الجسم البشري في عدة صيغ كيميائية، اثنتان منها لها فعالية بيولوجية كعوامل متممة^[19].

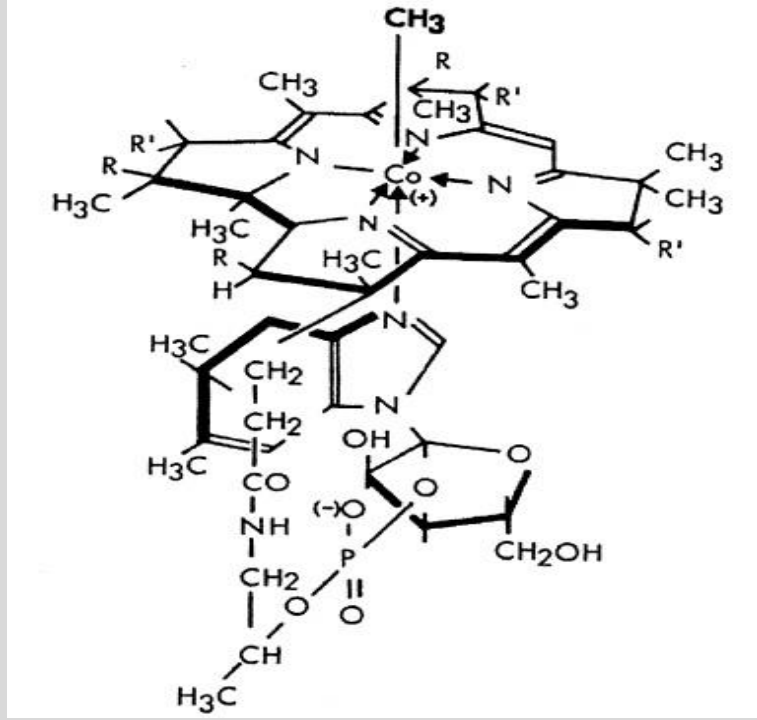
– **ميثيل كوبالامين:** يعمل عاملاً متمماً في اصطناع الميثيونين وهو أنزيم أساسي

في اصطناع البيريميدينيات والبورينات المعتمد على الفوليك. الشكل (1)

– **أدينوزيل كوبالامين:** ويدخل في التدرك الأنزيمي للحموض الدسمة.

يمكن أن تتحول هذه الصيغ ضمن الجسم من واحدة لأخرى ، كما يمكن أن تتحول إلى

مشابهات للكوبالامين بواسطة الجراثيم الموجودة في الأمعاء.^[19]



الشكل 1. البنية الكيميائية للميثيل كوبالامين^[20].

4-1 مصادر فيتامين B12 الغذائية:

لا يمكن للخلايا البشرية إنتاج فيتامين B12 لذلك يجب الحصول عليه من مصادر خارجية، وفي معظم الحالات فإن الحمية المتوازنة تحتوي كميات كافية منه، يستثنى من ذلك الأشخاص النباتيون **vegan** المعتمدون على المنتجات النباتية بشكل حصري.

يوجد الفيتامين B12 في كثير من المنتجات الحيوانية مثل اللحوم، السمك، مشتقات الألبان والبيض، الجدول (1)^[21]. ويوجد التركيز الأعلى منه في الكبد، مما يفسر فعالية الاعتماد على استهلاك كميات كبيرة منه في علاج فقر الدم الوبيل قبل اكتشاف تأثير الفيتامين B12. وعلى العكس من ذلك فإن الفيتامين B12 غير موجود في الأطعمة المشتقة من النباتات باستثناء تلك الأطعمة الحاوية على إضافات حيوانية أو المدعمة بالفيتامين.

يوصي المعهد الوطني للصحة بأمريكا **National Institutes of Health (NIH)** بوارد

يومي من الفيتامين B12 بين 0.5 ميكروغرام عند الرضع إلى 1.4 ميكروغرام عند الأطفال

الأكثر سناً، بينما تكون الحاجة عند البالغين 2 ميكروغرام، مع زيادتها عند الحوامل والمرضعات حتى 2.6 ميكروغرام^[22]. وتتضمن الحمية العادية غير النباتية كميات كافية تفوق هذه الحاجة اليومية منه بينما لا تؤمن الحمية النباتية الصرفة هذه الحاجة ويجب تعزيزها بالمتنمات الفيتامينية^[23]، وتوجد هذه المتنمات بأشكال متعددة كحبوب أو شراب، كما توجد متنمات B12 بشكل معزول أو ضمن تراكيب تحتوي مجموعة فيتامينات. تبلغ مخازن الجسم من فيتامين B12 5-2 ملي غرام، نصفها تقريباً في الكبد. كما يستغرق نضوبه في حال توقف الحصول عليه من مصادره الغذائية أو اضطراب امتصاصه حوالي 3-5 سنوات^[22].

جدول 1. مصادر فيتامين B12^[24]

الأطعمة الحيوانية الغنية بالفيتامين B12 (ميكروغرام / 100 غ)	
58 - 26	الكبد
3 - 1	لحم البقر والخروف
كمية زهيدة - 1	الدجاج
2.5 - 1	البيض
2.4 - 0.3	مشتقات الألبان

الفصل الثاني: عوز فيتامين B12: امتصاص واستقلاب فيتامين B12، الأدوار الفيزيولوجية لفيتامين B12، أسباب عوز الفيتامين B12، الوبائيات

1-2 امتصاص واستقلاب فيتامين B12:

1-1-2 امتصاص فيتامين B12

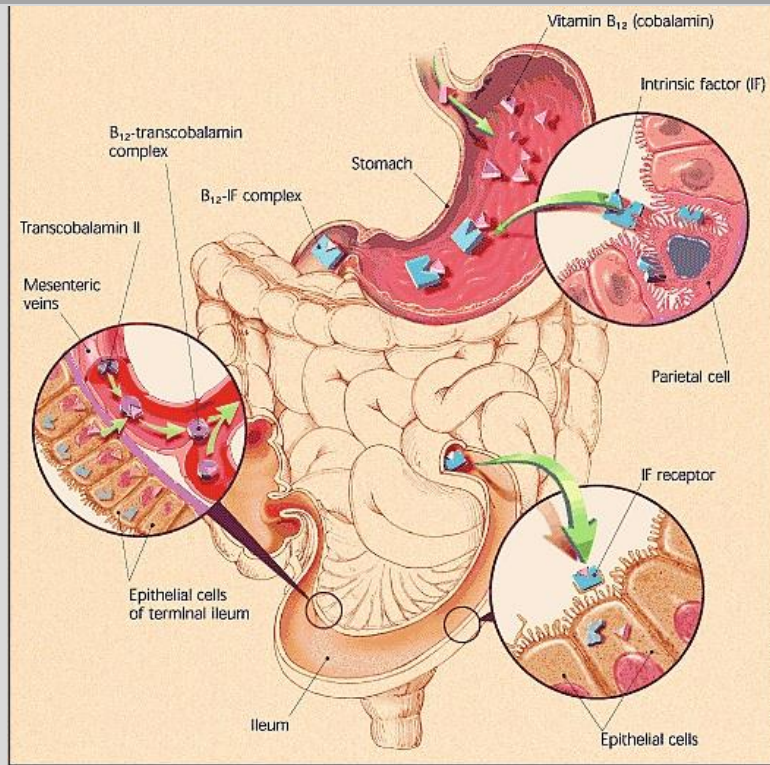
يعد الفيتامين B12 جزيئاً معقداً كيميائياً يخضع لعمليات عدة لضمان توافره وامتصاصه، الشكل (2). عادة ما يكون الفيتامين B12 مرتبطاً بالبروتين في الأغذية الحاوية عليه. يحرر الفيتامين B12 من الطعام بتأثير الوسط الحامضي للمعدة وبمساعدة الببسين ومن ثم يرتبط مع الهابتوكورين اللعابي salivary Haptocorrin أو العامل R - وهو عبارة عن بروتين سكري يفرز من الغدد اللعابية - ليشكل معقد كوبالامين - العامل R^[20].

ينتقل هذا المعقد إلى العفج وبواسطة البروتياز البنكرياسي pancreatic protease يهضم الهابتوكورين ويحرر الفيتامين من جديد، ومن ثم يرتبط الفيتامين الحر مع العامل الداخلي IF (Intrinsic Factor) المفرز من الخلايا الجدارية للمعدة لتشكل معقد كوبالامين-عامل داخلي.

يرتبط مركب الفيتامين B12-العامل الداخلي مع مستقبلات الكوبام cubam receptor في الدقاق الانتهائي يتلو ذلك إدخاله إلى داخل الخلايا بآلية نقل معتمدة على الكالسيوم^[20]. يذكر أن كمية قليلة من الفيتامين B12 (>1%) يمكن امتصاصها عبر الانتشار المنفعل، ويعد هذا الانتشار هو الأساس في استعمال جرعات فموية عالية من الفيتامين في معالجة فقر الدم الوبيل^[5]. وبالتالي فإن الامتصاص الكافي للكوبالامين يعتمد على العوامل التالية:

- مدخول غذائي كاف.
- وجود الحمض المعدي والببسين.

- توافر ال R-Factor المفرز من الغدد اللعابية.
- إنزيمات البروتياز البنكرياسية.
- الإفراز المعدي للعامل الداخلي من الخلايا الجدارية.
- وجود مستقبلات معقد الكوبالامين-العامل الداخلي في الدقاق.



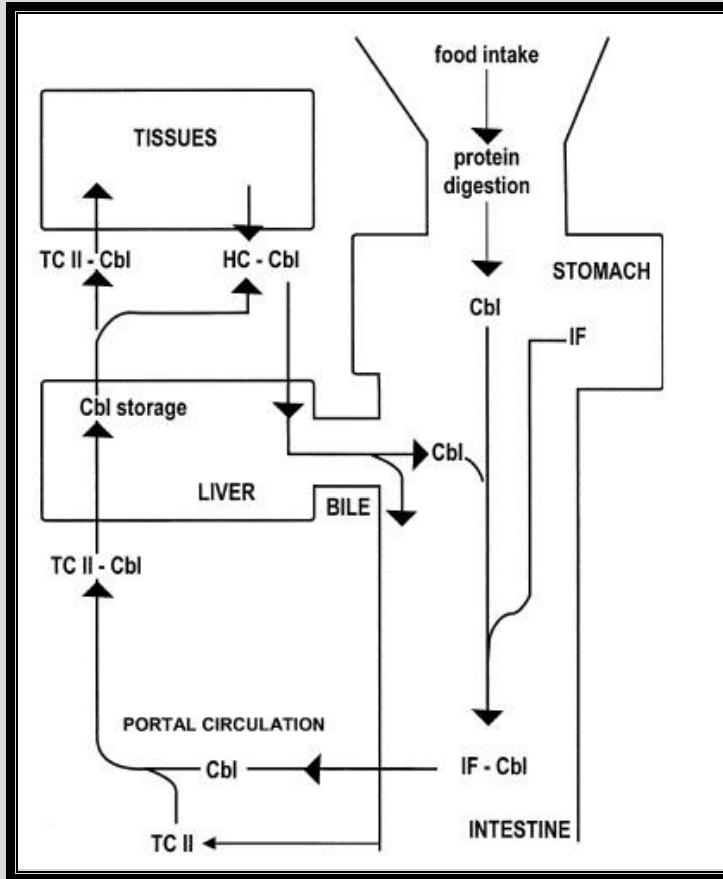
الشكل 2. آلية امتصاص الفيتامين B12^[25].

2-1-2 انتقال فيتامين B12 في الدم:

بعد امتصاص الكوبالامين من المخاطية الدقاقية يفصل ضمن البلازما الخلوية عن العامل الداخلي ويربط مع ناقل الكوبالامين **Transcobalamin II (TC II)** وينتقل إلى الدوران البابي. يوجد 3 أنواع من **Transcobalamin**: I و II يوجدان في المصل ويفرزان من الكريات البيض وينقلان B12 إلى أماكن تخزينه في الكبد، II يوجد داخل بلازما الخلية المعوية ويعمل على إدخال الكوبالامين إلى نقي العظام وباقي أنسجة الجسم^[26].

عادة يكون 5-20% من الكوبالامين الموجود في المصل مرتبطاً مع **TC II** بينما الجزء الأكبر منه يكون مرتبطاً مع **HC (Haptocorin)** الموجود في الدوران ، مع وجود كمية قليلة جداً بشكل حر.

تدعى الأشكال غير المرتبطة من **TC II** و **HC** بـ **apo-TC II** و **apo-HC**، بينما تدعى الأشكال المرتبطة منها مع الكوبالامين بـ **holo-TC II** و **holo-HC** على التوالي. يقوم **TC II** بإيصال الفيتامين **B12** إلى الخلايا عبر مستقبلات الترانس كوبالامين الخلوية التي تدعى أيضاً **CD320**.



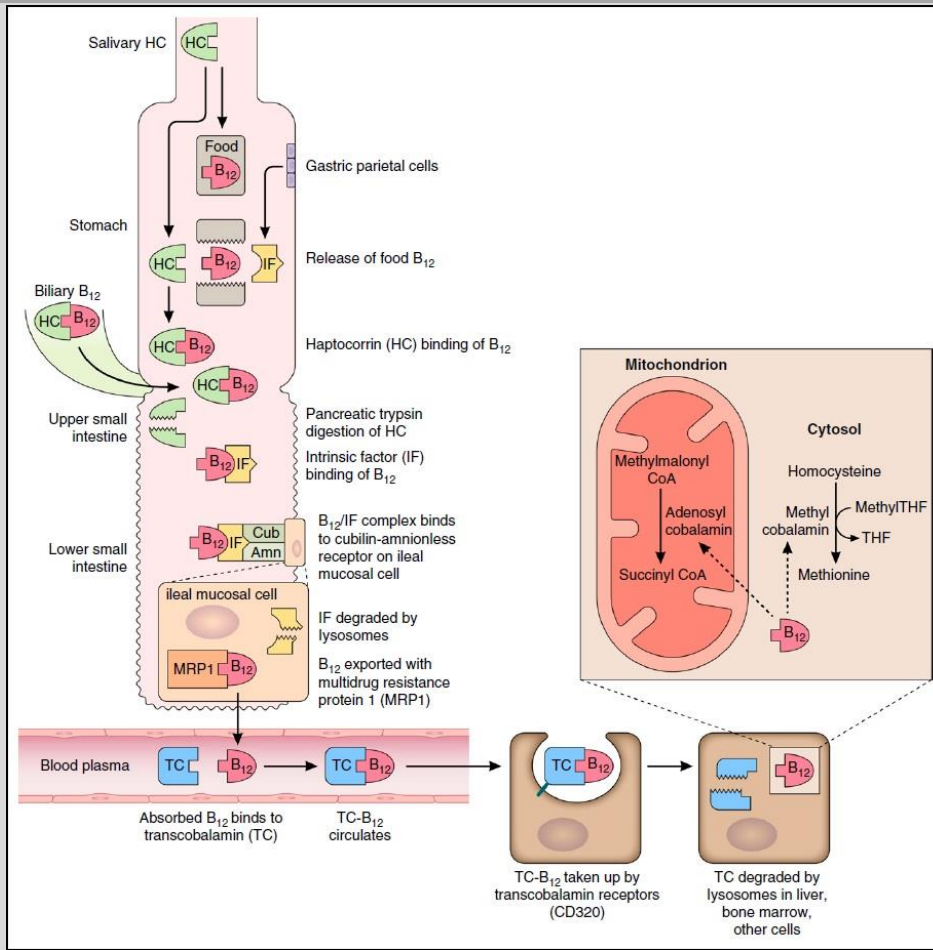
الشكل 3. شكل ترسمي لامتصاص وانتقال B12 [20].

3-1-2 قبط الكوبالامين وتخزينه في النسيج:

إن قبط **holo-TC II** في النسيج يتم بواسطة مستقبلات خاصة على سطح الخلية بشكل سريع، ويصفى كامل المركب تقريباً خلال مروره الأول على النسيج. يحدث التقام **endocytosis** مركب المستقبل **holo-TC II** وتحرير الكوبالامين بواسطة حالات البروتين. ويختلف عدد المستقبلات على سطح الخلية بحسب حاجتها للكوبالامين^[20]. بعد دخول الفيتامين إلى الخلية يتم إرجاعه وتحويله إلى أدينوزيل كوبالامين **adenosylcobalamin** ضمن المتقدرات، وميثيل كوبالامين **methylcobalamin** ضمن البلازما الخلوية.

معظم الكوبالامين الذي يدخل الجسم عن طريق الغذاء يخزن ضمن الكبد، ومن الجدير بالذكر أن الخلية الكبدية لا تحمل مستقبلات **TC II** ويتم قبط الكوبالامين ضمن الكبد بتواسط الخلايا البطانية^[27]، ويقوم الكبد بتخزين عدة ميلي غرامات من الكوبالامين وهذا يغطي حاجة الجسم لعدة سنوات.

يفرز الكوبالامين ومشابهاته من الكبد عبر الصفراء، لكن بسبب أن الكوبالامين يرتبط بشكل انتقائي مع العامل الداخلي الموجود ضمن لمعة الأمعاء فإن 90% من الكوبالامين المفرز يعاد امتصاصه. تقدر الكمية الكلية من الكوبالامين المشاركة في هذا الدوران الكبد المعوي ب 2-5 أضعاف الوارد اليومي منه. أما مشابهات الكوبالامين فتطرح من الجسم مع البراز^[20]. على الرغم من أن معظم الكوبالامين الموجود في الدوران مرتبط مع **HC**، فإن هذا المركب لا يؤثر في قبط الكوبالامين من قبل الأنسجة. يبلغ العمر الوسطي ل **HC** 6-9 أيام، ويزال المركب **holo-TC II** من الدوران عن طريق تفكيكه وإعادة قبطه إلى الكبد. يلخص الشكل (4) دورة الكوبالامين في الجسم ضمن الجهاز الهضمي والدوران الكبد وضمن الخلايا.



الشكل 4. دورة فيتامين B12 ضمن الجسم والخلايا [28].

2-2 الأدوار الفيزيولوجية لفيتامين B12:

2-2-1 اصطناع DNA، اصطناع RNA، مثيلة DNA:

يؤثر الفيتامين B12 - ويشاركه في ذلك حمض الفوليك - تأثيراً محورياً في تصنيع

DNA (DeoxyriboNucleic Acid) و RNA (RiboNucleic Acid)، الشكل

(5). فيؤدي العوز في أي منهما إلى عيوب في هذا التصنيع، فقد يؤدي إلى توقف الخلية عن

تصنيع DNA في المرحلة S من الدورة الخلوية - حدوث أخطاء في أثناء نسخ DNA - و/أو

الدخول ضمن الموت الخلوي المبرمج [28].

يقع الترابط الأساسي في دوري الفيتامين B12 والفولات عند تفاعل اصطناع الميثيونين،

الذي تنقل فيه مجموعة الميثيل أحادية الكربون من ميثيل التيترايدروفولات methylTHF {محولاً

إياه إلى تيترايدروفولات (Tetrahydrofolate) THF { إلى الهوموسيسيتيين لتشكيل الميثيونين، الشكل (5) . ويؤدي الفيتامين B12 بشكله ميثيل كوبالامين أثر متمم أنزيمي

cofactor في هذا التفاعل. ويعد تشكيل THF خطوة أساسية في اصطناع DNA.

يقوم التيترايدروفولات THF باكتساب مجموعة الميثيلين أحادية الكربون عن طريق

تفاعل SHMT (Serine-Hydroxymethyltransferase) ويشكل ميثيلين

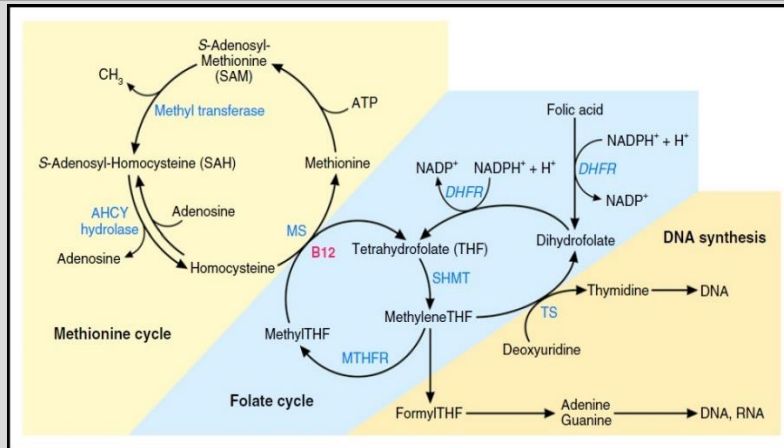
تيترايدروفولات methyleneTHF، ويعد هذا المركب أساسياً في تحويل ديوكسي يوريدين

deoxyuridine إلى ثيميدين عبر تفاعل تشكيل الثيميدين، ويعتبر الثيميدين مركباً جوهرياً في

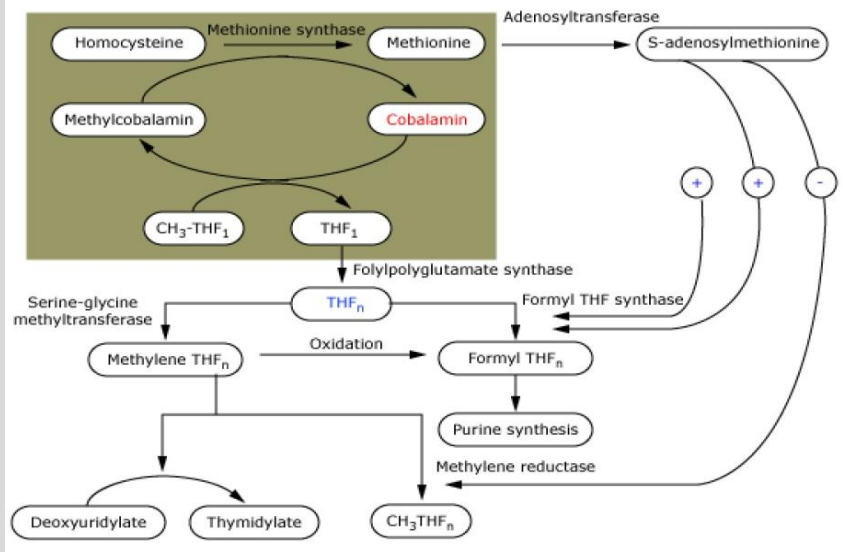
تصنيع DNA [28].

كما يحول THF إلى فورميل التيترايدروفولات وهو الشكل الداخل في تصنيع

البورينات [28]. يوضح الشكلان (5 و 6) هذا التأثير.



الشكل 5. دور فيتامين B12 في اصطناع DNA والميثيونين [28].



الشكل 6. أثر الفيتامين B12 في اصطناع DNA [29].

أي إن تأثير الفيتامين B12 هو متمم أنزيمي أيضا في التفاعل الذي ينتج عنه تشكيل THF الذي يحول إلى شكلين يدخلان في تركيب مكونات DNA كالآتي:

- **تركيب البورينات:** يقوم مركب 10-فورميل التيتراهيدروفولات 10-formylTHF بمنح مجموعتي ميثيل لتشكيل البورين (تدخلان في حلقة البورين)

- **تركيب البيريميدينات:** يقوم مركب 5,10-methyleneTHF بميثيلين التيتراهيدروفولات 5,10-methyleneTHF بمنح مجموعة الميثيل لتحويل الديوكسي يوريدين أحادي الفوسفات dUMP إلى ديوكسي ثيميدين أحادي الفوسفات dTMP.

من المركبات الأخرى الناتجة عن هذه الدورة الموضحة بالشكل (5) هي مجموعات الميثيل

المتولدة عن تحويل SAM (S-Adenosyl-Methionine) إلى SAH

(S-Adenodyl-Homocysteine) والتي تستعمل في تفاعلات أخرى، مثل مثيلة

DNA الذي يضاف فيه جذر الميثيل إلى DNA أو البروتينات الرابطة له مما يؤدي إلى تعديل

في تعبيرية الجينات زيادة أو نقصاناً.

أو مثيلة الشحوم وبروتينات الميلين الأساسية التي لها تأثير في الوظيفة العصبية [30,31].

وبالتالي فإن عوز B12 سيؤدي إلى:

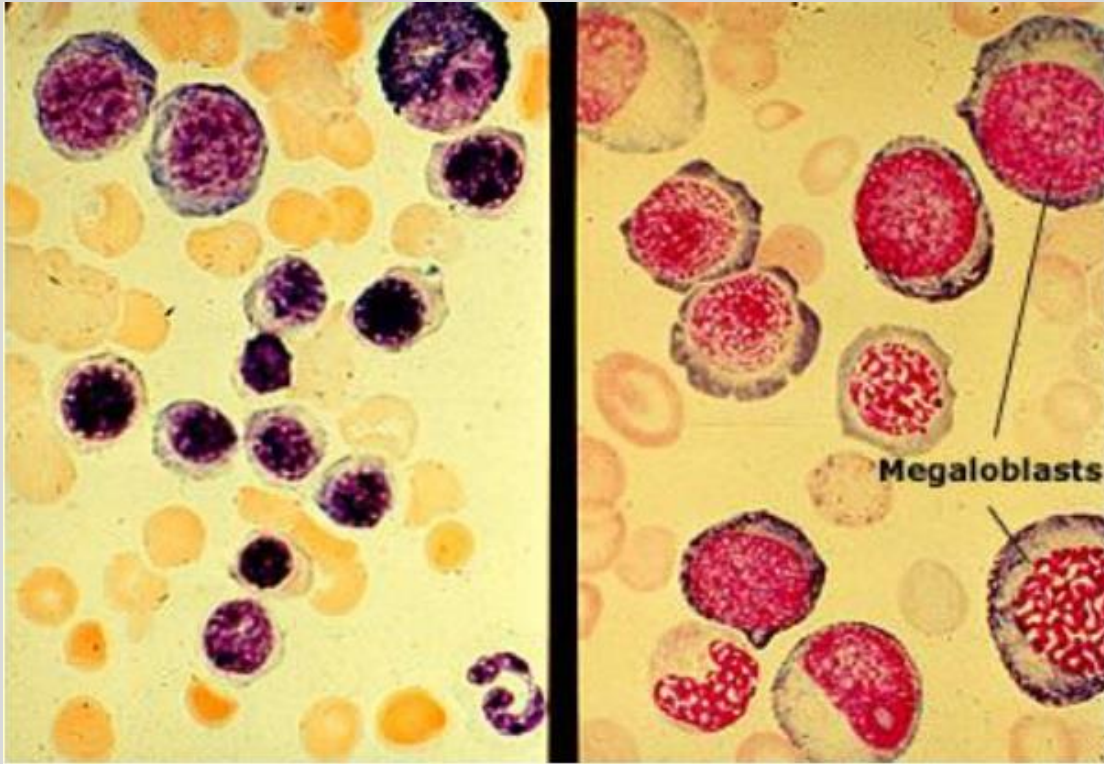
- تراكم الهوموسيستئين.
- نقص الميثيونين.
- غياب الحصول على THF (الشكل الفعال من فيتامين B9).

2-2-2 تكوّن خلايا الدم:

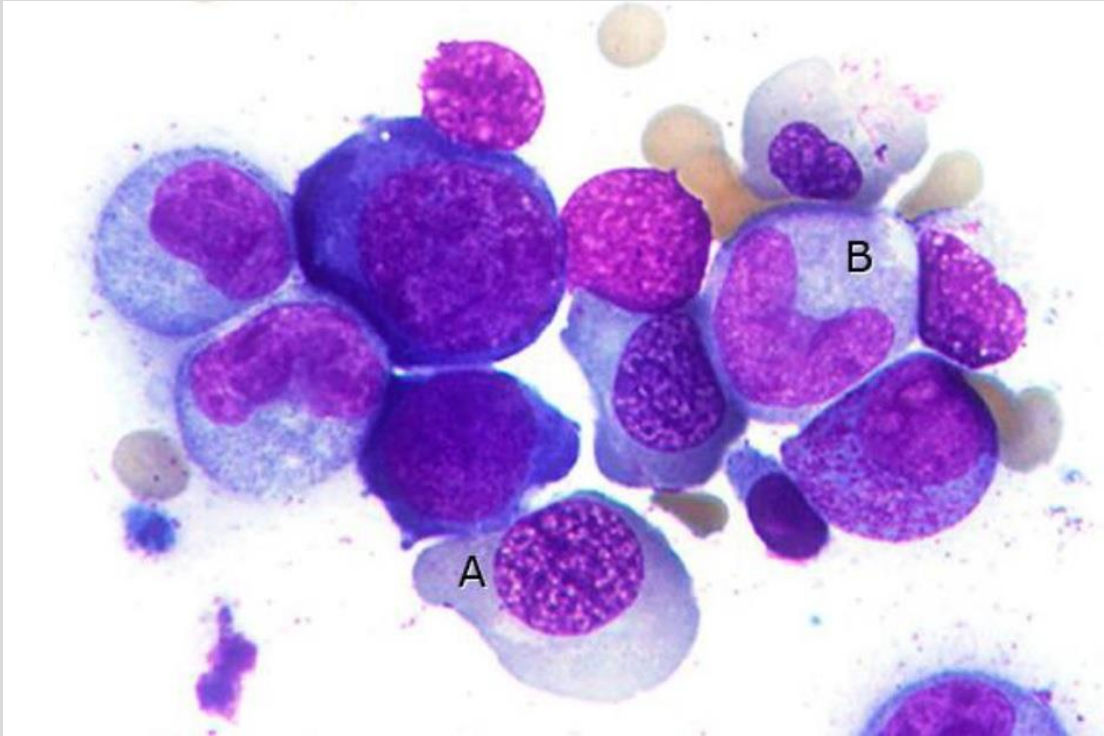
تعد السلّائف المكونة للدم من ضمن أكثر الخلايا سرعة في الانقسام ولذلك فهي واحدة من أكثر الخلايا حساسية لعيوب تصنيع DNA الناتج عن عوز فيتامين B12. ويتظاهر هذا العوز من خلال تأثيرين كبيرين على تكوّن الخلايا الدموية [32,33]:

✦ التبدلات العرطلة:

وتنتج عن تباطؤ دورة الانقسام النووي بالنسبة لدورة نضج السيتوبلازما (غياب التزامن النووي السيتوبلازمي) الناجم عن تطاول المرحلة S من الدورة الخلوية الذي يتظاهر بنضج متأخر للنواة في السلّائف المكونة للحمز مع وجود كروماتين مرقش حبيبي ناعم. كما تشاهد هذه التبدلات في أي من السلّائف المنواة ضمن نقي العظم، حيث قد نشاهد: النوى غير الناضجة، العيوب الشكلية في النوى، بالإضافة إلى الخلّائف النقية الضخمة وازدياد الأشكال الانقسامية [32,33]. كما هو مبين في الشكلين (7 و 8):

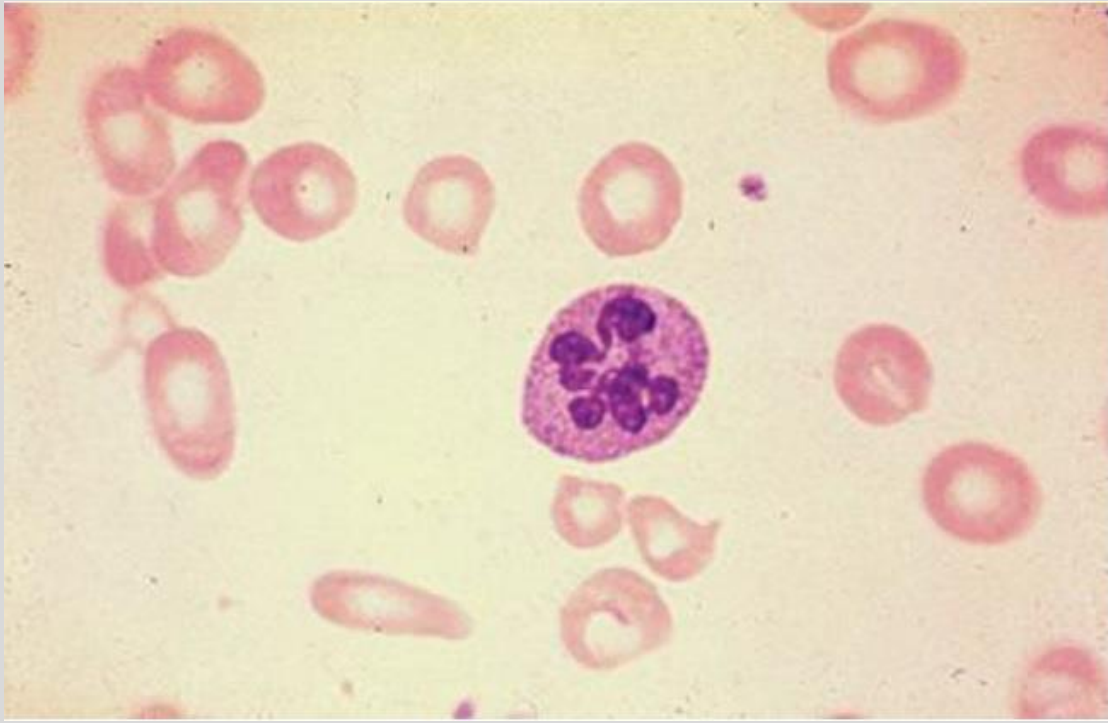


الشكل 7. مقارنة بين تكوّن الكريات الحمر الطبيعي والعرطل^[34].



الشكل 8. رشافة نقي عظم لدى مريض عوز B12 تظهر: A سليفة أرومة حمراء تبدي نضج نووي معيب و B خليفة نقوية ضخمة^[28].

هذه التبدلات العرطلة قد تسبب فقر دم معزولاً و/أو قلة كريات بيض أو صفيحات، ويكون عادة معتدل الشدة. كريات الدم الحمراء الكبيرة **Macrocytic** (أو كريات الدم الحمراء الكبيرة البيضوية **macro-ovalocytic**) والمعتدلات مفرطة التفصص **hypersegmented** هي الموجودات الكلاسيكية في لطاخة الدم المحيطية. وتبدأ الموجودات عادة بظهور المعتدلات مفرطة التفصص أولاً بشكل مؤقت يتلوها ظهور الكريات الحمراء الكبيرة ثم حدوث فقر الدم^[34]. هذه التبدلات ليست نوعية في عوز B12 فقد تحدث أيضاً في حال عوز الفولات.



الشكل 9. لطاخة دم محيطي تظهر معتدلة مفرطة التفصص مع كريات حمراء بيضوية كبيرة^[34].

✦ تكوّن الكريات الحمر غير الفعال:

ويدعى أيضاً الانحلال الدموي داخل النقي، يحدث عند حصول موت خلوي مبكر (بلعمة أو موت خلوي مبرمج) للسلائف المكونة للحمر في أثناء نموها.

ويحدث عندها فرط خلوية لنقي العظم مع موجودات مخبرية تشير لانحلال الدم، مثل: ارتفاع البيليروبين غير المباشر، ارتفاع LDH (Lactate Dehydrogenase) وانخفاض الهابتوغلوبين، ويكون تعداد الشبكيات منخفضاً عادة [35].

2-3 الوظيفة العصبية:

من المعروف أن عوز B12 يؤثر سلباً على الوظيفة العصبية لكن تبقى الآلية الدقيقة غير معروفة بدقة. تم افتراض أن نقص مثيلة methylation الشحوم والبروتينات العصبونية مثل بروتين النخاعين القاعدي تؤثر في العجز العصبي، وتفسر إزالة النخاعين في سياق عوز B12 الكثير من الموجودات العصبية [34].

كما افترض تأثير للأدينوزيل كوبالامين الذي يتشكل من الفيتامين B12 ضمن المتقدرات كما ذكرنا، فيكون متمماً لأنزيم ميثيل مالونيل كو أنزيم ويسهم في تحويله إلى سوكسينيل كوأنزيم، وبالتالي في حال عوز الكوبالامين سيتراكم حمض ميثيل مالونيك أسيد MMA

(Methylmalonic - Acid) الذي يتحول بدوره إلى مادة بروبيونيل كوأنزيم ذات السمية العصبية. وهذا ما يفسر الموجودات العصبية في حال عوز B12 التي تتجم عن:

1. أن الهوموسيستئين لم يتحول إلى الميثيونين الضروري لتشكيل الحموض الدسمة الداخلة في تركيب النخاعين.

2. تراكم مادة البروبيونيل كو أنزيم ذات السمية العصبية.

2-3 أسباب عوز فيتامين B12:

ينتج عوز الفيتامين B12 إما عن نقصه ضمن الوارد الغذائي أو عن سوء امتصاصه.

[الجدول 2]

إن أشيع هذه الأسباب هي فقر الدم الوبيل، الأمراض المناعية الذاتية، الأمراض غير المناعية للمعدة والأمعاء الدقيقة التي تتداخل مع امتصاص فيتامين B12 مثل جراحة البدانة أو عمليات الأمعاء الدقيقة. عند الأفراد الأكبر عمراً قد تتداخل عدة عوامل في امتصاص الفيتامين B12 من الطعام، مثل ضمور المعدة، فقدان الحمض المعدي *achlorhydia* بسبب مثبطات مضخة البروتون، فرط النمو الجرثومي المعوي بسبب الصادات و/أو الكحولية المفرطة. بالمقابل يمكن لهؤلاء الأفراد امتصاص الفيتامين B12 البلوري الموجود في المتممات بشكل كاف. تعرف هذه الحالة بسوء امتصاص الكوبالامين الغذائي أو الطعمي *food cobalamin malabsorption*. كما تشاهد ظاهرة مماثلة عند الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة المكتسب ^[34] HIV (Human Immunodeficiency Virus).

جدول 2. أسباب عوز فيتامين B12 ^[34].

أمراض المعدة	التهاب البنكرياس
الأضداد الذاتية للعامل الداخلي أو للخلايا المعدية الجدارية (فقر الدم الوبيل)	القصور البنكرياسي
استئصال المعدة / جراحات البدانة	الحمية الغذائية
التهاب المعدة	أطفال الرضاعة الطبيعية من أمهات مصابات بعوز B12
التهاب المعدة الحؤولي الضموري المناعي الذاتي	الحمية النباتية الصارمة
أمراض الأمعاء الدقيقة	الحمية النباتية أثناء الحمل
متلازمة سوء الامتصاص	العوامل التي تمنع أو تعيق الامتصاص
استئصال الدقاق أو تحويل المسار	نيومايسين
أمراض الأمعاء الالتهابية (مثل داء كرون)	البيغوانيدات (مثل الميتفورمين)
الداء الزلاقي	مثبطات مضخة البروتون (مثل أوميبرازول)
فرط النمو الجرثومي	حاصرات مستقبلات الهيستامين 2 (مثل سيميتيدين)
العروة العمياء	غاز أكسيد النتروز N_2O
الدودة العوساء العريضة (شريطية السمك)	عوز الترانس كوبالامين II الوراثي

2-3-1 فقر الدم الوبيل (Pernicious Anemia) PA:

يعد فقر الدم الوبيل سبباً شائعاً لعوز فيتامين B12، وهو أشيع عند الإناث ويزداد مع التقدم بالعمر^[36]. فقر الدم الوبيل هو مرض مناعي ذاتي تتشكل فيه أضداد تمنع تكون معقد الفيتامين B12- العامل الداخلي مما يؤدي لانخفاض شديد في امتصاص الفيتامين^[37]. لهذه الأضداد دور أساسي في الأمراض كما تستعمل في وضع التشخيص. ويوجد نوعان لهذه الأضداد^[38]:

- **موجهة ضد العامل الداخلي:** وهي الأهم في الأمراض وهي ذات نوعية عالية وحساسية منخفضة.
- **موجهة ضد مستضدات الخلايا المعدية الجدارية:** وهي ذات حساسية عالية ونوعية منخفضة.

كما اقترح بعض الباحثين وجود دور للخلايا اللمفاوية **CD4 T-** في تخرب الخلايا المعدية^[39].

أما المكون الثاني المهم في أمراض فقر الدم الوبيل فهو: **التهاب المعدة الضموري المزمن** الحاصل بسبب أضداد الخلايا الجدارية^[37].

يترافق فقر الدم الوبيل عادة مع أمراض مناعية ذاتية أخرى مثل المتلازمة المناعية الذاتية

متعددة الغدد النمط (2) PAS-2 (Polyglandular Autoimmune Syndrome-)

type2 التي تتضمن أمراض الدرق المناعية الذاتية كهاشيموتو، قصور الكظر، السكري من النمط الأول و/أو أمراض مناعية ذاتية غير صماوية مثل البهاق. كما يترافق فقر الدم الوبيل مع زيادة خطر حدوث سرطانات الجهاز الهضمي، فيؤدي فقدان الحمض المعدي إلى فرط غاسترين معاوض وحؤول خلوي إضافة لزيادة الاستعمار الجرثومي. لذلك يوصى عند هؤلاء المرضى بإجراء تنظير هضمي بدئي مع مراقبة دورية متكررة^[34].

2-3-2 نقص الوارد الغذائي:

كما ذكر سابقاً فإن الفيتامين B12 يوجد في الأغذية ذات المصادر الحيوانية، لذلك فإن الأشخاص النباتيين معرضون لنقص الوارد من فيتامين B12، يضاف إليهم بعض الحوامل والمرضعات اللواتي يقللن من البروتين الحيواني ضمن طعامهن^[40].

2-3-3 سوء امتصاص الكوبالامين الغذائي:

ويستخدم هذا المصطلح لوصف حالة عوز الفيتامين B12 رغم تناول كميات كافية منه ضمن الحماية الغذائية. تكمن المشكلة الأساسية هنا في ضعف القدرة على تحرير الفيتامين من بروتينات الطعام المرتبطة به، لذلك يمكن لهؤلاء الأفراد امتصاص الفيتامين B12 الموجود في المتممات لكنهم أقل قدرة على امتصاصه من مصادره الغذائية. غالباً ما يمتلك هؤلاء المرضى عاملاً مؤهباً أو أكثر مثل التهاب المعدة الضموري، جراحة على المعدة، إنتان مزمن بالملوية البوابية، فقدان الحمض المعدي بسبب الاستعمال المزمن لمضادات الحموضة/حاصرات مستقبلات H2/مثبطات مضخة البروتون، كحولية مفرطة مزمنة، قصور بنكرياسي، فرط نمو جرثومي معوي بسبب الصادات^[34]. تنتشر هذه الحالة بشكل أكبر عند المسنين وقد لا تتظاهر بفقر الدم أو المظاهر الدموية الأخرى كالتبدلات العرطلة، ويشار لها أحياناً بالعوز تحت السريري^[41].

2-3-4 عمليات قطع المعدة/جراحة البدانة والتهاب المعدة:

وهي من الأسباب الشائعة نسبياً لعوز فيتامين B12. حيث أن غياب الحمض المعدي والببسين في هذه الحالات يؤدي لنقص في تحرر الفيتامين من البروتينات الغذائية، إضافة لنقص إنتاج العامل الداخلي مما يعيق امتصاص الفيتامين. يتظاهر عوز فيتامين B12 عند المرضى الذين خضعوا لاستئصال المعدة تام بشكل مبكر خلال سنتين تقريباً، بينما في الاستئصال الجزئي يتأخر لعدة سنوات^[42]. لذلك يعد إعطاء متممات الفيتامين B12 إجراءً روتينياً وضرورياً بعد الجراحات المعدية.

2-3-5 الإصابة بالملوية البوابية:

لا يزال دور الإنتان بالملوية البوابية في إحداث عوز B12 غير مثبت بشكل واضح، لكن يوجد كثير من الأدلة على آلية مفترضة تحفز فيها هذه الجرثومة إنتاج أضداد تتقاطع في أفعالها مع أضداد الخلايا الجدارية^[34].

2-3-6 بعض الأدوية:

○ مثبطات مضخة البروتون PPI/حاصرات مستقبلات H2/مضادات الحموضة:

إن الأدوية التي تنقص الحمض المعدي قد تقلل من امتصاص الفيتامين B12 لأن الحمض المعدي يؤثر في تحرر الفيتامين من الغذاء^[34]. لذلك فإن الاستعمال المديد لهذه الأدوية من المحتمل أن يسبب عوز فيتامين B12 مهماً سريرياً، لذلك يوصى بمراقبة مستويات الفيتامين بشكل دوري لدى هؤلاء المرضى.

○ الميتفورمين:

إن نقص امتصاص الفيتامين B12 هو عرض جانبي معروف للاستعمال المديد للميتفورمين، ويصيب نسبة كبيرة من مستعملي الدواء قد تصل ل 30% في بعض الدراسات^[43]. يمكن ملاحظة انخفاض التركيز المصلي لفيتامين B12 خلال 3-4 أشهر من بدء استعمال الدواء، لكن يتأخر ظهور أعراض العوز حتى 5-10 سنوات^[44].

إن الآلية المتسببة تتضمن نقص امتصاص معقد (الفيتامين B12-العامل الداخلي) في الدقاق- المعتمد على الكالسيوم- بسبب تأثير الميتفورمين على عمل الغشاء الخلوي المتعلق بالكالسيوم. ويمكن معاكسة هذا التأثير من خلال إعطاء متمات الكلس^[45].

○ أكسيد النتروز:

يقوم أكسيد النتروز بتعطيل فيتامين B12 ويعيقه عن أداء عمله كعامل متمم في اصطناع الميثيونين، مما يؤثر على اصطناع ال DNA. كما أنه يسرع ظهور الأعراض المتعلقة بعوز

B12 مثل فقر الدم والأعراض العصبية وخاصة في الحالات الحدية أو حالات العوز المسبق بالفيتامين^[34].

2-3-7 أمراض تؤثر على الامتصاص في الأمعاء الدقيقة:

2-3-7-1 قصور البنكرياس:

كما ذكر سابقاً فإن الأنزيمات البنكرياسية ضرورية لحل الفيتامين من ارتباطه مع العامل R قبل ارتباطه بالعامل الداخلي، وقد تضطرب هذه العملية عند الأشخاص المصابين بقصور بنكرياسي أو مرض بنكرياسي مزمن (عند 6-30% من المرضى)^[46].

2-3-7-2 أمراض الأمعاء الدقيقة أو جراحاتها:

هنالك كثير من الحالات التي تصيب الأمعاء الدقيقة والتي تملك القدرة على التداخل مع امتصاص فيتامين B12 وبالتالي قد تسبب عوز فيتامين B12 هاماً سريرياً. تتضمن هذه الحالات فرط النمو الجرثومي ضمن الأمعاء الدقيقة، أمراض الأمعاء الالتهابية IBD (Inflammatory Bowel Disease)، التهاب الأمعاء الشعاعي، الداء الزلاقي، اللمفوما، التهاب الدقاق السلي، الداء النشواني، أو استئصال الدقاق لأي سبب كان (IBD، احتشاء معوي). فيجب مراقبة مستويات فيتامين B12 لدى هؤلاء المرضى بشكل دوري (كل ستة أشهر)^[34].

2-3-7-3 الدودة العوساء العريضة (شريطية السمك):

إن الإصابة بشريطية السمك قد تسبب عوز فيتامين B12 حيث أن هذه الدودة لديها ألفة للفيتامين وتنافس الدقاق على امتصاصه. تتم الإصابة بالدودة عبر تناول السمك النيئ.

2-3-7-4 أمراض وراثية:

في حالات نادرة ينتج عوز الفيتامين عن طفرات تؤثر على أحد العوامل الداخلة في امتصاصه أو استقلابه ضمن الجسم. وتكون هذه الطفرات عادة منقولة بصيغة متنحية جسمية، ومنها:

- متلازمة **Imerslund-Gräsbeck** والمسماة أيضاً فقر الدم كبير الكريات اليفعي **juvenile** أو فقر الدم كبير الكريات الوراثي، التي تتجم عن طفرات ثنائية الأليل تؤثر على أحد مكونات المستقبلات الدافقية للمركب فيتامين B12-عامل داخلي (CUBN، AMN)^[47].
- عوز الكوبالامين اليفعي: والناجم عن طفرات ثنائية الأليل تؤثر على جين العامل الداخلي^[48].
- تعدد الأشكال **Polymorphisms** في الجينات المرمزة للترانس كوبالامينات مما يؤدي لعوزها^[49].
- تعدد الأشكال في الجينات الداخلة في الاستقلاب داخل الخلوي ل B12^[50].
- بيلة الهوموسيستين.

4-2 الوبائيات:

يختلف انتشار عوز B12 بين المجموعات السكانية، كما يعتمد على العتبة المستعملة في

التشخيص:

- عموم السكان: في دراسة أجريت عام 2016 على 3324 شخصاً، وجد أن 249 لديهم فقر دم كبير الكريات و 46 شخصاً يعانون من عوز B12 ما نسبته 1.4% من مجمل الأشخاص و 18% من مرضى فقر الدم كبير الكريات^[51].
- المسنون: في دراسة أجريت عام 1994 على 548 مسناً (الأعمار بين 67-96 سنة)، وجد أن 5% منهم لديهم نقص في مستويات B12 في المصل ، يضاف لهم 6% آخرين لديهم مستوى الفيتامين فوق الحد الأدنى لكن مع دلائل مخبرية على عوز وظيفي فيه^[52].
- مرضى المشافي: في دراسة عام 2015، وجد أن نسبة انتشار عوز B12 بين المرضى المقيمين في المشافي هي 3.1%^[53].

الفصل الثالث: عوز فيتامين B12: التظاهرات السريرية، التشخيص، التشخيص التفريقي، العلاج، تقييم الاستجابة للعلاج و مراقبتها، الوقاية

1-3 التظاهرات السريرية:

تتضمن المظاهر السريرية التقليدية لعوز فيتامين B12 فقر دم كبير الكريات مترقياً، اصفراراً وشحوباً بالجلد بسبب فقر الدم واليرقان وكثير من الاضطرابات العصبية مثل الاضطراب المعرفي واعتلال الأعصاب. هذه التظاهرات قد تكون واضحة وقد تكون مبطنة لدى شخص سليم ظاهرياً^[54].

3-1-1 الأعراض غير النوعية:

يعتمد ظهور الأعراض المرتبطة بفقر الدم على سرعة حدوث عوز الفيتامين، شدة العوز، مستوى الهيموغلوبين والحالة الصحية العامة للمريض.

كثير من المرضى المصابين بعوز B12 يتظاهرون بأعراض مبهمة أو غير نوعية مثل التعب، الهياج أو التراجع المعرفي، التي تعزى لفقر الدم (جزئياً على الأقل)^[54].

وقد تتطور أعراض تدل على نقص أكسجة الأنسجة مثل الألم الصدري، ضيق النفس والخفقان في حال كان فقر الدم شديداً أو لدى المريض مرض قلبي إقفاري كامن. لكن عادة ما يكون تطور فقر الدم في حال عوز B12 تدريجياً، مما يمكن الآليات المعاوضة من تلطيف هذه الأعراض، إضافة لقدرة الأرومة الحمراء على حمل كمية كبيرة من الأكسجين. يبدي المرضى مع فقر دم أشد مظهراً شاحباً، وعند حدوث اليرقان لديهم بسبب انحلال الدم يبدو الجلد لديهم بلون أصفر ليموني مميز^[28].

أما في حال حدوث عوز الفيتامين B12 عند الرضع والأطفال الصغار فقد يتظاهر بتأخر نمو وتطور روحي حركي، صعوبة إرضاع، رخاوة، هياج، رعاش أو اختلاجات^[55].

قد تتطور أعراض تدل على نقص الصفائح مثل نزوف الجلد أو الأغشية المخاطية، أو تحدث زيادة في نسبة الإنتانات بسبب نقص الكريات البيض. كما أن عوز B12 قد يسبب التهاب صوار الفم أو التهاب اللسان الذي يتظاهر بالألم، التورم، المضض، وفقدان الحليمات الذوقية فيصبح اللسان أملس أحمر مؤلماً^[54].

3-1-2 المظاهر العصبية النفسية:

يؤدي عوز B12 إلى خلل في تركيب النخاعين وبالتالي كثير من الاضطرابات في الجهاز العصبي المركزي والمحيطي. كما أن درجة الإصابة العصبية لا ترتبط بشدة فقر الدم فقد توجد حتى في حال غيابه أو غياب كبر الكريات، لذلك فإن غياب التبدلات الدموية لا يمكن استعماله لنفي عوز فيتامين B12 كمسبب للمظاهر العصبية.

أهم هذه الاضطرابات العصبية^[55,56,57]:

- ✦ **تنكس تحت حاد في الحبلين الخلفي والجانبى للنخاع الشوكي:** تبدأ الإصابة بشعور خدر ونمل متناظر في نهايات الأصابع (توزع القفاز والجورب) ويميل لإصابة الطرفين السفليين بشكل أكبر، بعد ذلك يتطور إلى رنج مترافق مع اضطراب حس الاهتزاز والوضعة (إيجابية علامة رومبرغ)، كما قد تتطور هذه الأعراض إلى ضعف شديد أو شلل تام واضطراب مصرات (سلس بولي برازي).
- ✦ **تنكس في الجملة العصبية المركزية:** يتمثل بضعف الذاكرة، الهياج، العته، الاكتئاب والإهلاسات.
- ✦ **تنكس محوري في الأعصاب:** يتظاهر باضطراب في حس الشم والتذوق أو اضطراب في الرؤية.
- ✦ **علامة Lhermitte:** وهي حدوث آلام شديدة تنتشر للطرفين السفليين عند ثني الرقبة.
- ✦ **قد يحدث اضطراب في الجملة العصبية الذاتية مما يؤدي إلى انخفاض في ضغط الدم وهبوط ضغط انتصابي.**

لا يجرى التصوير الشعاعي العصبي عادة في هذه الحالات، لكن في حال إجراء MRI

(Magnetic Resonance Imaging) فإنه يظهر علامات كلاسيكية توصف بنمط V

المقلوبة في منطقة الحبل الشوكي الرقبي والصدرى^[57].

3-1-3 بعض التظاهرات النادرة:

i. من الممكن ظهور فرط تصبغ في الجلد مع تصبغات نقطية منتشرة.

ii. كما يترافق عوز B12 مع زيادة في خطر الإصابة بترقق العظام وكسور الفقرات وعظم الفخذ

وقد يعزى ذلك لتثبيط الخلايا البانية للعظم.

iii. ازدياد خطر الإصابة بسرطان المعدة عند مرضى فقر الدم الوبيل.

iv. اضطراب في حركية الأمعاء مثل الإسهال، الإمساك، حس النفخة والامتلاء وتطبل البطن^[54].

2-3 التشخيص:

يبنى الشك بوجود عوز فيتامين B12 عند توافر واحد أو أكثر من الموجودات التالية^[54]:

- فقر دم غير مفسر، أو كبر بحجم الكريات (MCV < 100 فيمتولتر).
- أعراض عصبية أو نفسية غير مفسرة.
- الاعتماد على حمية نباتية صارمة أو وجود حالات تتداخل مع الامتصاص.
- بعض الأمراض المناعية الذاتية مثل التهاب الدرق المناعي أو البهاق.
- تناول المزمّن للميتفورمين أو بعض الأدوية الأخرى التي تؤثر على الامتصاص.
- بعض الأعراض الهضمية مثل التهاب اللسان، القهم أو الإسهال المزمن.

وفي حال الشك بالعوز يجب التفصيل في القصة المرضية متضمنة الحالات المرضية

السابقة وخصوصاً الداء الزلاقي أو IBD، الجراحات المعوية أو المعوية، الحمية الغذائية، استهلاك

الكحول أو وجود أعراض غير مفسرة عصبية أو نفسية. أما الفحص السريري فيجب أن يركز على

العلامات الهضمية والجلدية. إضافة لإجراء فحص عصبي كامل بحثاً عن دلالات اعتلال عصبي

مركزي أو محيطي. بعد ذلك تجرى الفحوص المخبرية بناءً على هذه الموجودات، كما يتوسع بهذه الفحوص بناءً على نتيجة ال CBC والنتائج المبدئية لتحاليل B12.

3-2-1 الاستقصاءات المخبرية:

3-2-1-1 تعداد الدم الكامل ولطاخة الدم المحيطي:

ويظهر في حال وجود عوز فيتامين B12:

- فقر دم.
- كريات حمراء كبيرة الحجم (Macrocytic RBCs) ($MCV > 100$ فيمتولتر) أو كريات حمراء كبيرة بيضوية (macro-ovalocytosis).
- نقص كريات بيض معتدل و/أو نقص صفيحات.
- تعداد شبكيات منخفض.
- عدلات مفرطة التفصص (Hypersegmented neutrophils) على اللطاخة المحيطية ($< 5\%$ من العدلات فيهن ≤ 5 فصوص أو $\leq 1\%$ من العدلات فيهن ≤ 6 فصوص).

إن ظهور الكريات كبيرة الحجم والعدلات مفرطة التفصص يسبق ظهور فقر الدم، لذلك قد تصادف بشكل معزول دون فقر دم. يعد وجود كريات كبيرة الحجم ($MCV < 115$ فيمتولتر) أكثر نوعية لعوز B12 (أو لعوز الفولات) من أي مرض آخر قد يسبب فقر دم كبير الكريات، لكن وجود **MCV** طبيعي لا ينفي هذا العوز^[54].

إن فقر الدم كبير الكريات لا يؤثر فقط على شكل الكريات بل يزيد من التخرّب الباكر للكريات الحمراء ضمن نقي العظم وانحلالها ضمن الدوران كما ذكر سابقاً، لذلك يمكن الحصول على نتائج مخبرية تدل على انحلال الدم مثل ارتفاع **LDH**، ارتفاع البيليروبين غير المباشر وانخفاض الهابتوغلوبين، وعلى العكس من أنماط فقر الدم الانحلالي الأخرى يكون تعداد الشبكيات هنا منخفضاً أو ضمن الحد الطبيعي^[54].

3-2-1-2 تركيز فيتامين B12 في المصل:

يعد الاستقصاء الأولي في حال وجود مظاهر سريرية أو مخبرية موجهة، وقد يضاف له قياس تركيز الفولات في حالات محددة [55,58]. معظم الطرق المستعملة في قياس تركيز B12 تتميز بحساسية تقارب 95% عند المرضى العرضيين ونوعية تقارب 80% [59]. تفسر نتائج الاختبار كالاتي [58]:

- أكثر من 300 بيكوغرام/مل (221 بيكومول/ل): طبيعي وعوز الفيتامين بعيد الاحتمال unlikely (الحساسية حوالي 90%)، لكن قد تكون أقل من ذلك في حال وجود أضداد العامل الداخلي في المصل [55].
 - بين 200-300 بيكوغرام/مل (148-221 بيكومول/ل): حدي وعوز الفيتامين وارد لذلك يجب القيام باستقصاءات إضافية.
 - أقل من 200 بيكوغرام/مل (148 بيكومول/ل): منخفض ويتماشى مع وجود عوز B12، ويمكن القيام باستقصاءات إضافية لتأكيد التشخيص بدقة والبحث عن السبب.
- في حال كان التحليل طبيعياً فلا يوجد داع لاستقصاءات إضافية فيما يخص فيتامين B12 ويجب البحث عن سبب آخر للتظاهرات الدموية أو العصبية. وفي حال كان التحليل يدل على نقص تركيز الفيتامين بشكل واضح، يكون تشخيص عوز B12 قد وضع ويعالج مع تحديد سبب هذا العوز، لأن المسبب يؤثر على خطة العلاج [55,58].

أما في حال كانت النتيجة ضمن المجال الحدي أو وجود تناقض بين الصورة السريرية والنتيجة (مثل مريض لديه فقر دم كبير الكريات مزمن متلقي مع استبعاد باقي الأسباب) فعندها يجب إجراء المزيد من الاستقصاءات [55,58].

من النقاط المهمة فيما يخص هذا التحليل يجب ذكر الآتي:

- المجال المرجعي لنتيجة التحليل يختلف حسب طريقة إجرائه [60].

- قد تسبب بعض الحالات انخفاضاً شديداً في تركيز الفيتامين في الدم رغم أن المريض غير مصاب بهذا العوز (عوز B12 كاذب) مثل: الورم النقوي العديد، الإصابة بـ HIV، الحمل أو استعمال موانع الحمل الفموية. وربما يعود ذلك إلى انخفاض إنتاج البروتينات الرابطة للفيتامين في الدم.
- كما قد تسبب بعض الحالات ارتفاعاً في تركيز الفيتامين في الدم رغم أن المريض مصاب بهذا العوز مثل الخباثات غير المكتشفة، أورام النقي التكاثرية، أمراض الكبد الكحولية، الأمراض الكلوية، وبعض الأخطاء الاستقلابية الخلقية^[28]. لذلك في حال كان تركيز الفيتامين ضمن الحدود الدنيا الطبيعية مع وجود مظاهر سريرية تدل على عوزه فمن الحكمة إجراء المزيد من الاستقصاءات^[54].

3-2-3 الاستقصاءات الإضافية:

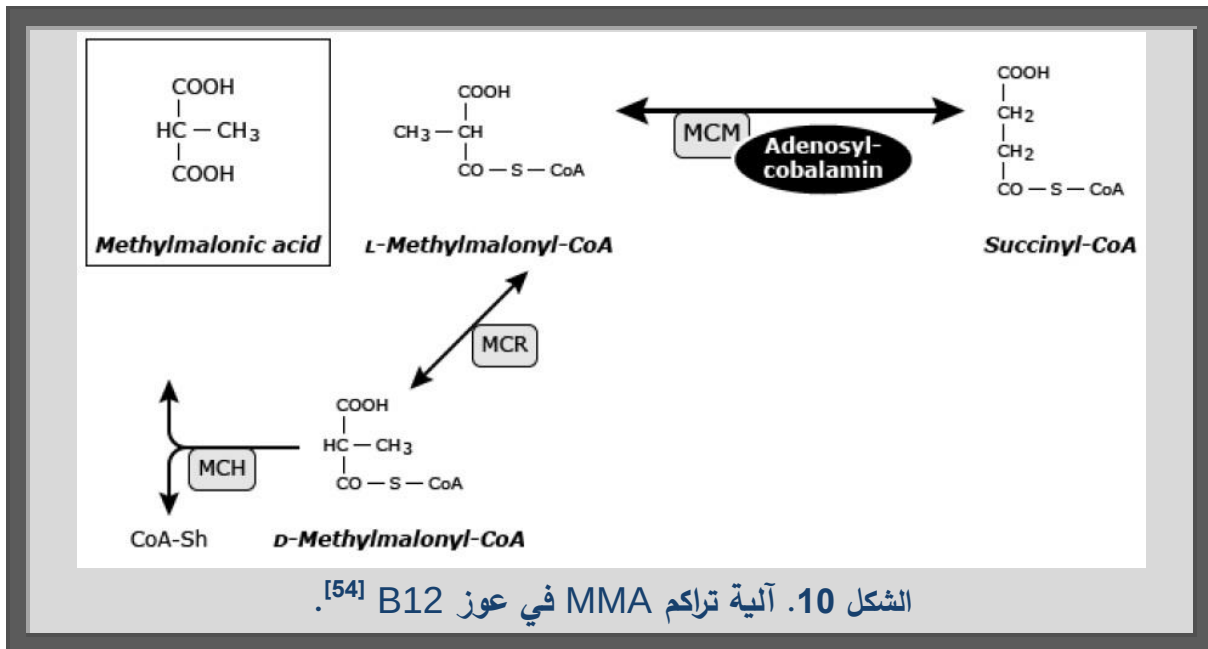
MMA (Methylmalonic Acid) و Hcy (Homocysteine):

وهما من المستقلبات الناتجة عن عمل الفيتامين B12 وتستعمل كمقاييس وظيفية لحالة الفيتامين فتزداد تراكيزها في حال انخفاض تركيز B12 وتعكس نقص كفايته ضمن الخلايا، وهذه المقاييس فعالة في تشخيص الحالات تحت السريرية بشكل باكر أو الحالات التي يكون فيها تركيز الفيتامين الكلي حدياً^{[61][62]}.

يعتمد المجال المرجعي لقيمتي هذين التحليلين على المخبر وطريقة إجرائهما، ومثالاً على المجال الطبيعي لـ MMA يكون بين 70-270 نانومول/ل وللهوموسيسئين 5-15 ميكرومول/ل. وتفسر النتائج كالاتي:

- نتيجة التحليلين طبيعية: لا يوجد عوز في B12.
- نتيجة التحليلين مرتفعة: هنالك عوز في B12.
- قيمة MMA طبيعية وقيمة الهوموسيسئين مرتفعة: لا يوجد عوز في B12 (وتتماشى مع عوز الفولات).

ويرتفع MMA في حالة عوز فيتامين B12 لأن الفيتامين B12 كما ذكر سابقاً يقوم بعمل متعم أنزيمي في تحويل ميثيل مالونيل كو أنزيم إلى سوكسينيل كوأنزيم، وبالتالي في حال عوز الكوبالامين سيتراكم حمض ميثيل مالونيك أسيد MMA, كما هو موضح في الشكل (10). كما يمكن أيضاً أن يحصل ارتفاع في قيمة MMA في حال عدم وجود عوز في فيتامين B12 كما عند مرضى القصور الكلوي ومرضى حمض الدم الميثيل مالونيك **Methylmalonic acidemia** [54].



تقدر حساسية ارتفاع هذين الاختبارين في تشخيص عوز B12 حسب إحدى الدراسات ب 94.5% لارتفاع القيمتين معاً و 99.8% لارتفاع واحدة منهما على الأقل [63].

يرتفع تركيز الهوموسيستين في عوز B12 لأن للفيتامين B12 كما ذكر سابقاً يقوم بعمل متعم أنزيمي في تحويل الهوموسيستين إلى ميثيونين، وبالتالي في حال عوز الكوبالامين سيتراكم الهوموسيستين. كما يمكن أيضاً أن يحصل ارتفاع في قيمة الهوموسيستين حتى في حال عدم وجود عوز في فيتامين B12 , كما عند مرضى فرط هوموسيستيئين الدم الوراثي **Hereditary homocysteinemia** أو في حالة عوز الفولات.

الأضداد الذاتية للعامل الداخلي:

ويستعمل هذا الاختبار لتشخيص فقر الدم الوبيل، ويلجأ إليه في حال كان الشخص لديه دلائل مخبرية على نقص فيتامين B12 (انخفاض تركيزه المصلي و/أو ارتفاع تركيز MMA) دون سبب واضح. إن حساسية هذا الاختبار منخفضة نسبياً حوالي 70% بينما نوعيته مرتفعة فيعد وجود هذه الأضداد مثبتاً لتشخيص فقر الدم الوبيل. كما أن كثيراً من مرضى فقر الدم الوبيل يملكون أضداداً ذاتية للخلايا الجدارية، لكن يمكن مشاهدة هذه الأضداد في مرضى التهاب المعدة وهي ليست مشخصة لفقر الدم الوبيل [28].

في حال كان الشك بوجود فقر الدم الوبيل قوياً لكن تحليل أضداد العامل الداخلي سلبي، يمكن استعمال طرق أخرى لوضع التشخيص مثل: التنظير الهضمي، وجود التظاهرات السريرية والمخبرية لعوز B12، وخصوصاً في حال تحسن هذه التظاهرات بعد إعطاء العلاج بالفيتامين B12 ويعد هذا مسوغاً للاستمرار بالعلاج مدى الحياة. في بعض الحالات الخاصة يمكن قياس المستويات المصلية من الغاسترين أو الببسينوجين I و II حيث يرتفع تركيز الغاسترين وتنخفض نسبة الببسينوجين I إلى II في فقر الدم الوبيل، لكن هذه التحاليل أيضاً ليست ذات نوعية عالية [64].

اختبار شيلينغ Schilling test:

وهو اختبار قديم استعمل -قبل ظهور الاستقصاءات الأخرى لتحري فقر الدم الوبيل- لتحري امتصاص فيتامين B12 المعطى عن طريق الفم عند الأشخاص المصابين بعوزه لكنه لم يعد يجرى حالياً بشكل روتيني. ويتضمن هذا الاختبار إعطاء جرعة فموية من الفيتامين B12 موسومة شعاعياً مع مواد أخرى مساعدة على امتصاصه أو دونها -كالعامل الداخلي- وجرعة خلالية كبيرة من الفيتامين B12 غير الموسوم لإشباع البروتينات الرابطة له وتحريض طرح

الكميات الفائضة منه بشكل كبير. وفي حال امتصاص الفيتامين الموسوم فإنه سيطرح في البول [65].

يمكن لهذا الاختبار أن يكون طبيعياً بشكل كاذب عند الأشخاص المصابين بفقد حموضة المعدة، فيكونون غير قادرين على استخراج الفيتامين من الطعام لكنهم بالمقابل قادرون على امتصاصه من الحبوب الدوائية. إن صعوبة تأمين الفيتامين B12 الموسوم شعاعياً، ونقص الخبرة وازدياد توافر الاختبارات الأخرى قد جعل اختبار شيلينغ خارج الاستعمال الفعلي.

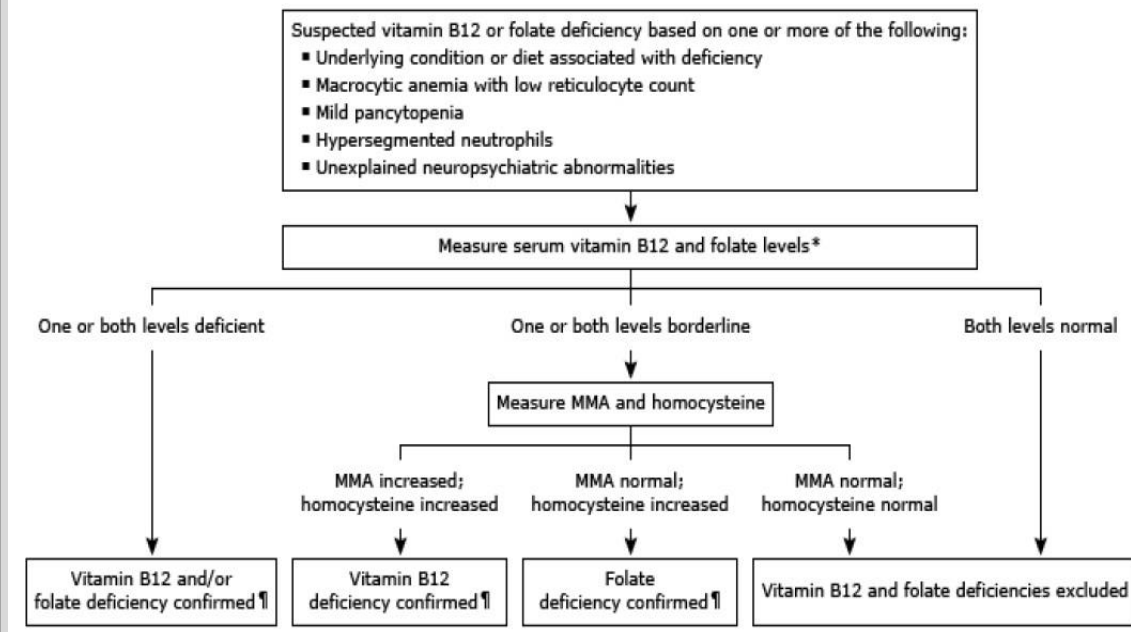
فحص نقي العظم:

إن إجراء رشافة أو خزعة لنقي العظم لا يستعمل روتينياً لتقييم عوز الفيتامين B12، لكن في حال إجرائه يمكن ملاحظة نقي مفرط الخلوية مع وجود أرومات حمر عرطلة، خلائف نقوية كبيرة وانقسامات مغزلية متعددة [54].

الاستجابة لتعويض الفيتامين:

وهي من الخيارات التشخيصية لدى الأشخاص الذين تكون قيم الفيتامين لديهم حدية، أو عندهم حالات مرضية تتداخل مع قيم التحاليل مثل القصور الكلوي، أو لديهم تناقض بين النتائج المخبرية والصورة السريرية. فيعطى شوط من العلاج التعويضي بفيتامين B12

ثم تقيم بعدها الاستجابة الدموية عن طريق مقارنة تحليل CBC وقياس تعداد الشبكيات قبل التعويض وبعده، حيث يتوقع ارتفاع كل من قيم الهيموغلوبين وتعداد الشبكيات استجابة لإعطاء الفيتامين في حال عوزه، يضاف لذلك زوال المعتدلات مفرطة التقصص من لطاخة الدم المحيطي وعودة قيمة MCV للطبيعي [54].



الشكل 11. مخطط لتشخيص عوز B12 [54].

3-2-2 أساسيات تأكيد التشخيص:

يتأكد تشخيص عوز B12 في الحالات الآتية [54]:

1. مستويات الفيتامين في المصل ضمن المجال المنخفض، خصوصاً في حال وجود دلائل سريرية تتماشى مع عوزه.
2. ارتفاع المستويات المصلية من MMA و/أو الهوموسيستين مع كون مستويات الفيتامين ضمن المجال الحدي.
3. الاستجابة الدموية المناسبة لتعويض الفيتامين طالما لا يمكن تفسيرها بتداخل عوامل أخرى، وعموماً تستعمل هذه الطريقة وسيلة داعمة وليس وسيلة معزولة لتأكيد التشخيص.

3-3 التشخيص التفريقي:

التشخيص التفريقي الأساسي لعوز B12 هو عوز الفولات (فيتامين B9). وتتضمن

التشخيص التفريقي الأخرى:

- الحالات المسببة لكبر الكريات و/أو فقر دم مع انخفاض تعداد الشبكيات: هنالك كثير من الحالات التي قد تسبب ذلك، وقد تكتشف مصادفة أو في أثناء تقييم أعراض غير نوعية كالتعب. يبين الجدول (3) هذه الحالات.

جدول 3. أسباب كبر الكريات [54].

اضطرابات استقلاب DNA	تأثير عمل الإيريثروبويتين
عوز فيتامين B12	فقر الدم اللامنع/ فقر دم فانكوني
عوز الفولات	عدم تصنيع الكريات الحمر الصريف
الأدوية	اضطرابات نقي العظم البدنية
مضادات الفيروسات القهقرية (مثل زيدوفودين)	متلازمات عسر التنسج النقوي
أزاثيوبرين أو 6-مركابتوبورين	فقر دم الناجم عن شذوذ تكون الحمر الخلقي
كابيسيتابين	فقر الدم الحديدي الأرومات
كلادريبين	لوكيميا اللمفاويات المحببة الكبيرة
سيتوزين أرابينوزايد	اضطرابات الشحوم
هيدروكسي يوريا	أمراض الكبد
إماتينيب، سونيتينيب	قصور الدرق
ميثوتريكسات	مجهول الآلية
الانحراف نحو الكريات الحمر غير الناضجة	إدمان الكحول
كثرة الشبكيات	الورم النقوي المتعدد واضطرابات خلايا البلازما الأخرى

● الحالات المسببة لنقص عناصر الدم الشامل Pancytopenia: وتتضمن عدداً من

أمراض نقي العظم والأمراض المناعية الذاتية، ويتظاهر هؤلاء المرضى بأعراض غير نوعية ناتجة عن نقص كل عناصر الدم.

● الحالات المسببة لمظاهر عصبية نفسية: وهي كثيرة ومتنوعة جداً، كما أن بعضها يترافق

مع مظاهر دموية مثل عوز النحاس، الذئبة الحمامية الجهازية، قصور الدرق، اعتلال الدماغ اليوريميائي أو الكبدى، الإنتانات وبعض الأدوية.

3-4 الاختبارات بعد وضع التشخيص:

بعد وضع تشخيص عوز B12 يجب العودة للقصة المرضية بشكل مفصل و/أو إجراء

استقصاءات إضافية للكشف عن الحالة المسببة لهذا العوز. يعد هذا مهماً لمنع حدوث العوز مستقبلاً، واختيار الطريق والمدة الأنسب للعلاج.

إن وضع تشخيص عوز B12 لا ينفي إمكانية وجود عوز فولات أو وجود سبب آخر لفقر

الدم، ومثالاً على ذلك فإن كثيراً من الحالات التي تتداخل مع امتصاص B12 و/أو الفولات تعيق

امتصاص الحديد أيضاً مما يسبب عوزاً في الحديد، وبالتالي تسبب فقر دم متعدد الأسباب.

تحديد سبب عوز الفيتامين B12 وهو محدد رئيسي عند أي مريض عوز B12 لما له من تأثير على طريقة العلاج ومدته، فمثلاً مرضى فقر الدم الوبيل بحاجة لعلاج بالفيتامين مدى الحياة، بينما الأشخاص النباتيون يجب أن يحصلوا على متممات فموية من الفيتامين، كما أن بعض الحالات مثل الداء الزلاقي و IBD قد يتطلبون العلاج بالفيتامين لمدة مؤقتة فقط ريثما تتم معالجة السبب [63].

5-3 العلاج

3-5-1 المبادئ العامة في العلاج:

كل الأشخاص الذين شخص لديهم عوز في فيتامين B12 يجب علاجهم إلا في حال وجود سبب يمنع ذلك مثل حالات الرعاية التلطيفية palliative care setting أو رفض المريض [67].

هناك كثير من المبادئ العامة في العلاج حسب الجمعية البريطانية [58]:

3-5-1-1 إلحاح التعويض Urgency of correction:

معظم مرضى عوز B12 يكونون غير عرضيين ويكتشفون مصادفة عبر تحليل مخبري أو يكون لديهم أعراض تتطور بشكل بطيء، لذلك يعوض النقص لديهم على امتداد أسابيع. لكن في بعض الحالات قد يكون من الأفضل التدخل بشكل أسرع مثل: فقر الدم العرضي أو الموجودات العصبية النفسية بسبب خطر تطورها بشكل غير عكوس، الحمل بسبب احتمال تأثر الجنين، الرضع وحديثي الولادة بسبب احتمال التأثير على تطورهم. كما قد يستطع نقل الدم الإسعافي في الحالات الشديدة من فقر الدم [55].

3-5-1-2 طريق الإعطاء:

يمكن تعويض الفيتامين B12 فمويًا أو خلاليًا فنتوافر منه أشكال صيدلانية: فموية، معدة للحقن العضلي/تحت الجلد العميق، تحت لسانية وعلى شكل بخاخ أنفي. يختلف طريق الإعطاء حسب العوامل الآتية:

(1) **المرضى العرضيون:** يفضل البدء بالطريق الخلالي عند مرضى فقر الدم الشديد أو عند وجود أي موجودات عصبية، ويمكن التحويل لاحقاً للإعطاء الفموي بعد زوال هذه الأعراض.

(2) **سوء الامتصاص:** يستعمل الإعطاء الخلالي عادة عند المرضى الذين لا يملكون القدرة على امتصاص الأشكال الفموية منه مثل مرضى فقر الدم الوبيل. على كل حال فإن الجرعات العالية فمويًا أو تحت اللسان يمكن أن تكون فعالة عند هؤلاء المرضى في حال كانت الجرعة كافية والتزم المريض بها مع مراقبة الاستجابة عليها^[58,68]. أما البخاخات الأنفية فيندر استعمالها بسبب التفاوت في الجرعة الممتصة والتكلفة العالية لها كما أنها قد تسبب سيلاناً أنفياً^[57].

(3) **العوز الغذائي:** يعد الطريق الفموي مناسباً عند مرضى العوز بسبب انخفاض الوارد الغذائي لديهم من الفيتامين.

3-1-5-3 المستحضرات العلاجية المتوافرة:

أشيع المستحضرات الخلالية المستخدمة:

- **سيانوكوبالامين cyanocobalamin:** الذي يحتوي جذر السيانيد والذي يحصل عليه من خلال التصنيع الكيميائي له، ويشيع استعماله في الولايات المتحدة بشكل رئيسي.

- هيدروكسوكوبالامين hydroxocobalamin: الذي يشيع استعماله في أوروبا.

يعد كل من الشكلين فعالاً في علاج عوز B12، لكن يجب ملاحظة الفروق بينهما من ناحية الحرائك الدوائية، ونتيجة لذلك فإن جرعات الصيانة من سيانوكوبالامين تعطى بشكل شهري بينما جرعات الصيانة من هيدروكسوكوبالامين تعطى بشكل أقل تواتراً (كل شهرين لثلاثة أشهر) [58,68].

3-5-1-4 مدة العلاج:

تعتمد مدة العلاج على استمرارية الحالة المسببة. فإن التعويض مدى الحياة ضروري عند الأشخاص المصابين بحالات غير عكوسة مثل جراحة المجازات المعدية وفقر الدم الوبيل. بينما في حال كان السبب قابلاً للعلاج والإزالة مثل الحمية الصارمة، العوز المحرض دوائياً أو سوء امتصاص لسبب عكوس فيمكن إيقاف العلاج بعد معالجة السبب.

3-5-1-5 الحاجة لاستقصاءات إضافية:

مرضى العوز بسبب نقص الوارد لا يحتاجون لأي استقصاءات إضافية، بينما عند المرضى الذين يكون السبب لديهم غير واضح يجب القيام باستقصاءات أخرى لتحديده. كما أن مرضى فقر الدم الوبيل لديهم زيادة في خطر الإصابة بخبثات السبيل الهضمي وانتشار أمراض المناعة الذاتية كما ذكرنا لذلك يجب إجراء مراقبة دورية لهم مع الاهتمام الزائد بأي عرض هضمي.

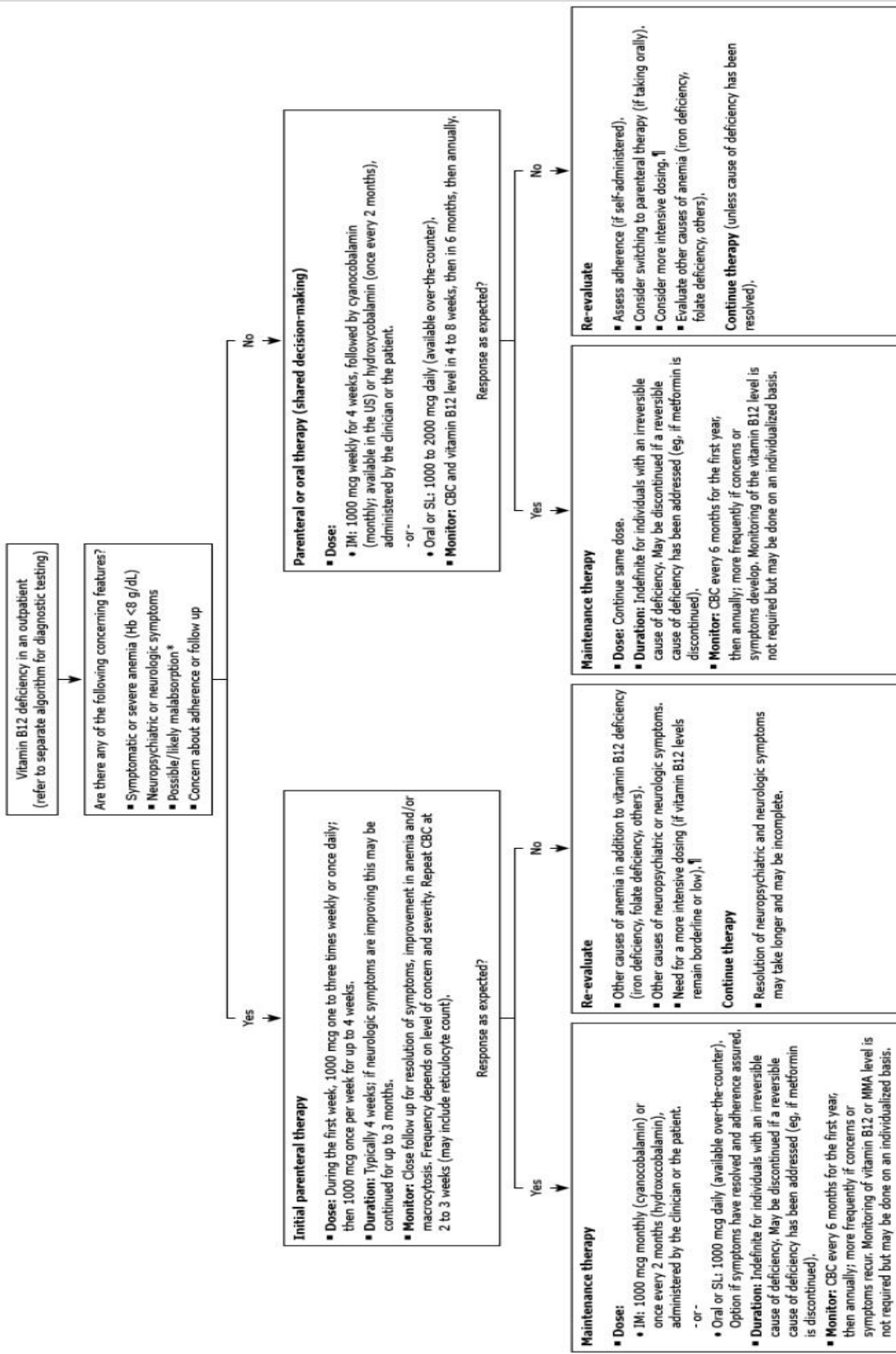
3-5-1-6 التأثيرات الجانبية/فرط الجرعة:

إن فيتامين B12 هو فيتامين منحل بالماء وي طرح الفائض منه عن طريق البول. ذكرت حالات قليلة من فرط الحساسية أو الطفوح الجلدية بسبب الفيتامين [58,68]. لا توجد تقارير عن

تأثيرات جانبية خطيرة بسبب إعطاء جرعات أكبر من الموصى بها من الفيتامين. كما لا ينصح بالإعطاء الروتيني للفيتامين للأشخاص غير المصابين بعوزهم الذين يتناولون طعاماً متنوعاً.

3-5-2 خطة العلاج:

يوجد الفيتامين B12 على شكل عدة مستحضرات، ويمكن إعطاؤه عبر عدة طرق كما ذكر، لذلك يوجد كثير من المقاربات العلاجية. يبين الشكل (12) مخطط علاج عوز فيتامين B12.



الشكل 12. مخطط علاج عوز B12 [67].

3-5-2-1 العلاج الخلالي:

الجرعة التقليدية لدى الأطفال هي 50-100 ميكروغرام مرة أسبوعياً حتى تعويض النقص ثم مرة شهرياً (سيانوكوبالامين) أو مرة كل شهرين (هيدروكسوكوبالامين)، بينما الجرعة الفموية لدى الأطفال غير واضحة تماماً^[69].

الجرعة التقليدية لدى البالغين هي 1000 ميكروغرام مرة إلى ثلاث مرات خلال أول أسبوع إلى أسبوعين ثم مرة أسبوعياً لمدة شهر ثم مرة شهرياً (سيانوكوبالامين) أو مرة كل شهرين (هيدروكسوكوبالامين)^[67].

3-5-2-2 العلاج الفموي:

عند البالغين الذين لديهم امتصاص طبيعي تكون الجرعة الفموية بالفعالية نفسها عند 1000 ميكروغرام مرة يومياً، أما لدى الأشخاص مع مشاكل في امتصاص B12 يجب إعطاء جرعات عالية 1000-2000 ميكروغرام يومياً، فإن هذه الجرعات العالية تؤمن امتصاص الفيتامين عبر الآليات التي لا تتطلب العامل الداخلي أو نهاية دقاق وظيفية (كالانتشار المنفعل)^{[28][70][71]}.

- المقاربات الشائعة لعلاج مرضى عوز B12 حسب المسبب:

فقر الدم الوبيل:

تعد حالة دائمة تمنع امتصاص فيتامين B12 ولذلك تعالج عادة بالطريق الخلالي، عبر البدء بجرعة 1000 ميكروغرام حقناً عضلياً أو بشكل عميق تحت الجلد مرة أسبوعياً لمدة أربعة أسابيع، يتلوها جرعة 1000 ميكروغرام مرة واحدة شهرياً لمدى الحياة، وقد وجدت الدراسات الرقابية أن العلاج فعال بهذه الجرعات^[71].

كما يمكن استعمال الطريق الفموي في العلاج عن طريق إعطاء جرعات عالية من الفيتامين 1000-2000 ميكروغرام بشكل يومي، بشرط ألا توجد أعراض حادة لفقر الدم أو اختلالات عصبية مع ضرورة التزام المريض بالجرعات [67].

التدخلات التشريحية في الجهاز الهضمي:

وتتضمن جراحة البدانة، استئصال المعدة، متلازمة العروة العمياء وغيرها. وفي حال كان هذا التبدل دائماً يلجأ للطريق الخلالي مدى الحياة، أما في حال كان التبدل عكوساً فيمكن إيقاف العلاج بعد زوال السبب ولكن من الضروري التأكد من مستويات B12 بعد عدة أشهر [67].

العوز الغذائي:

ويتضمن الأشخاص النباتيين بشكل صارم حيث يمكن علاجهم بالطريق الفموي بالجرعات المناسبة بسبب غياب أي سبب لديهم يمنع امتصاص الفيتامين [67].

وجود أعراض مقلقة:

مثل مرضى فقر الدم العرضي، وجود مظاهر عصبية، الحوامل والذين قد يستفيدون من تعويض أكثر هجومية للفيتامين. ويفضل عند هؤلاء المرضى البدء بالإعطاء الخلالي لفيتامين B12 لأنه يؤمن امتصاصاً أسرع [58].

3-6 تقييم الاستجابة للعلاج ومراقبته:

3-6-1 الاستجابة التقليدية:

يجب أن تحدث الاستجابة الدموية لتعويض فيتامين B12 الناقص خلال إطار زمني محدد في حال كان نقي العظم يعمل طبيعياً ولا يوجد سبب آخر لفقر الدم. تتحسن المشعرات المخبرية حسب الآتي [55,68]:

- مشعرات انحلال الدم: اليوم 1-2.

- بدء ازدياد الشبكيات: اليوم 3-4.
- فقر الدم: الأسبوع 1-2 بدء التحسن والأسبوع 4-8 العودة للطبيعي.
- زوال العدلات مفرطة النقص: اليوم 10-14.
- تحسن تعداد الكريات البيض و/أو الصفائح: الأسبوع 2-4.

يمكن قياس تركيز الفيتامين B12 في المصل للتأكد من التعويض الكافي، لكن ذلك غير ضروري وخصوصاً في حال تحسن المظاهر الدموية والعصبية كما هو متوقع. قد يحدث لدى بعض المرضى انخفاض في تركيز بوتاسيوم الدم خلال الأسبوع الأول من العلاج بسبب القبط الزائد له من الخلايا في أثناء إنتاج خلايا الدم الجديدة، لكنه يمر عادة بشكل غير مهم سريرياً^[68].

يحدث التحسن العصبي النفسي بعد بدء العلاج ب B12 عادة خلال مدة أطول فيبدأ خلال ثلاثة أشهر ويستمر لمدة سنة تقريباً^[55]. وتبقى بعض الموجودات العصبية بشكل دائم غير عكوس وخاصة في حال وجودها لمدة طويلة قبل بدء إصلاح العوز^[72]. وفي دراسة عام 1991 على 121 مريضاً بعوز B12 مع موجودات عصبية، جميعهم حصل لديهم تحسن عصبي إلى درجة معينة تتعلق بشكل مباشر بشدة الأعراض ومدتها^[73]. وكان التحسن العصبي كاملاً لدى 47% منهم، وفقط 6% عانوا من عجز عصبي طويل الأمد متوسط إلى شديد.

قد تنكس المظاهر العصبية بشكل أسرع من المظاهر الدموية عند مرضى فقر الدم الوبيل الذين عولجوا وشفوا لكن توقفوا عن أخذ الفيتامين بعدها، فقد تعود المظاهر العصبية خلال ستة أشهر بينما فقر الدم كبير الكريات قد يحتاج عدة سنين ليظهر من جديد^[55].

3-6-2 تواتر المراقبة ومدتها:

يعتمد تواتر مراقبة تحسن المظاهر الدموية و/أو العصبية ومدتها على شدة هذه المظاهر

وعلى محددات أخرى كالاتي^[67]:

- في حال وجود أعراض عصبية أو نفسية مقلقة أو أعراض متعلقة بنقص كريات الدم مثل ضيق النفس أو النزوف، تتم المراقبة بشكل أكثر هجومية من أجل التدخل السريع في حال لم تحدث استجابة، وهذا قد يتضمن إجراء CBC يومياً عند مرضى المشافي وقياس تركيز B12 خلال يوم أو يومين.
- في حال الحمل مع وجود عوز B12، فإن المخاوف بشأن الجنين قد تتطلب إجراء الاختبارات بشكل أسرع (خلال عدة أيام) للتأكد من أن الفيتامين قد امتص.
- في حال الاكتشاف العرضي للعوز المتظاهر بكبر معتدل في حجم الكريات و/أو فقر دم خفيف، يمكن إعادة تحليل CBC وباقي التحاليل (تركيز B12، MMA، و/أو الهوموسيستين حسب المناسب) خلال 2-4 أسابيع. أما في حال كان المريض يتلقى علاجاً فمويّاً مع وجود شكوك حول الامتصاص الكافي للفيتامين، فقد يكون من المناسب مراقبة هذه التحاليل بشكل أكثر تواتراً حتى حدوث التحسن بشكل واضح.
- قد تكون هنالك حاجة لإجراء تحاليل إضافية في حال لم تحصل استجابة للعلاج أو في حال تدهور الأعراض، وهذا يتضمن إجراء باكراً لتحاليل CBC، تركيز B12، MMA، هوموسيستين و/أو اختبارات عن أسباب أخرى لفقر الدم أو الأعراض العصبية.
- يجب أن تستمر المراقبة حتى توثيق حصول الاستجابة التامة. ليس هنالك ضرورة لإجراء استقصاءات لاحقة عند المرضى الذين يعانون من حالات مسببة عولجت من قبل، لكن من الحكمة إعادة إجراء CBC و/أو تركيز الفيتامين B12 خلال 3-12 شهراً بعد إيقاف العلاج لديهم^[67].

3-6-3 مقارنة نقص الاستجابة:

إن الاستجابة غير الكاملة أو المتأخرة تدل على أن الفيتامين B12 لم يؤخذ أو لم يمتص، أو أن التشخيص الأساسي كان خاطئاً أو غير كامل، وعندها يجب القيام بالآتي [67]:

- التأكد من أخذ الفيتامين.
- التحويل من الإعطاء الفموي إلى الخلالي في حال كانت هنالك مخاوف بشأن الامتصاص أو مطاوعة المريض.
- إعادة الفحوص المشخصة.
- إجراء المزيد من الاستقصاءات للبحث عن أسباب أخرى لفقر الدم وللموجودات العصبية.

7-3 الوقاية من عوز فيتامين B12:

ليس هنالك ضرورة للقيام بتدخلات محددة للوقاية من عوز B12 لدى معظم الأشخاص الذين يتناولون حمية متنوعة. لكن بعض الحالات تترافق مع ازدياد خطر العوز [67]:

- **الحمية النباتية:** لا يتواجد الفيتامين B12 في المنتجات النباتية، لذلك يجب على الأشخاص المعتمدين على الحمية النباتية فقط أن يتناولوا متممات الفيتامين B12 لضمان الحصول على الحاجة اللازمة منه لتعبئة المخازن، وهذا مهم خصوصاً لدى الحوامل أو اللواتي يخططن للحمل بسبب أن الجنين يتطلب كميات إضافية من الفيتامين. كما أن بعض الحميات الأخرى مثل الحمية المتوسطة قد لا تحتوي على كميات كافية من الفيتامين B12 [74].

- **جراحة البدانة أو جراحات المعدة:** كثير من المرضى الذين خضعوا لجراحة البدانة أو لعمليات على المعدة مثل الاستئصال تحت التام سوف يطورون عوز فيتامين B12 مهماً سريراً بسبب نقص مستويات العامل الداخلي لديهم، ويجب إعطاؤهم متممات الفيتامين B12 بجرعات فموية 350-1000 ميكروغرام يومياً أو خلالية 1000 ميكروغرام شهرياً.

• **أمراض الأمعاء الدقيقة:** وقد تترافق هذه الأمراض مع عوز B12 اعتماداً على شدتها

وإزمانها. تقليدياً يراقب هؤلاء المرضى دورياً لعوز فيتامين B12 بدلاً عن إعطائهم

المتنيمات بشكل روتيني.

• **حديثو الولادة لأمهات مصابات بعوز B12:** هم بخطر تطوير هذا العوز في حال

الاعتماد فقط على حليب الأم^[75]. الوسيلة الأفضل للوقاية من حدوث هذه الحالة هي

التأكد من كفاية إعطاء الفيتامين B12 للأم خلال الحمل والإرضاع. وفي حال اكتشاف

عوز الفيتامين B12 لدى حديث الولادة فيستطب علاجه بشكل سريع.

• **التعرض لغاز أكسيد النتروز:** حيث أن التعرض المطول له أو إعطاء جرعات عالية منه

يمكن أن يحدث عوزاً سريعاً في فيتامين B12 وهذا قد يقود لتدهور عصبي نفسي سريع

و/أو اختلاطات أخرى. لذلك يوصى لدى مرضى عوز الفيتامين B12 الذين سيخضعون

للتخدير بهذا الغاز بإجراء مراقبة لصيقة عبر تحليل CBC قبل العملية مع تقييم وجود

كبر بالكريات و/أو فقر دم بعدها. ويمكن الوقاية لديهم عن طريق إعطاء الفيتامين بشكل

فموي.

• **التقدم العمر:** وهو لا يترافق دائماً مع ازدياد خطر عوز B12، لكن بعض المسنين يكون

تركيز الفيتامين لديهم حدياً وخصوصاً الذين يعتمدون حمية غير متنوعة. كما أن وجود

مشاكل معدية أو تناول المنتظم لحاصرات مستقبلات الهيستامين H2 أو PPI

(Proton Pump Inhibitors) قد يزيد هذا الخطر^[28].

وباستثناء الاستعمال الوقائي للفيتامين B12 لدى هذه المجموعات، لا ينصح بالإعطاء

الروتيني للفيتامين عند الأشخاص غير المثبت عوز الفيتامين لديهم.

الباب الثالث: القسم العملي

يتألف الباب الثالث من أربعة فصول:

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه.

الفصل الثاني: نتائج البحث.

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة.

الفصل الرابع: الخلاصة والتوصيات.

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

1-1 أهداف البحث

إن الهدف من هذه الدراسة هو المقارنة بين فعالية العلاج الفموي والعضلي بمركبات الكوبالامين عند مرضى فقر الدم المُسبب بعوز فيتامين B12.

2-1 خلفية البحث وأهميته

إن عوز فيتامين B12 هو السبب الأشيع لفقر الدم ضخم الأرومات megaloblastic anemia. يزداد حدوثه مع التقدم بالعمر، حيث أنه عند المرضى الذين أعمارهم فوق 65 سنة فإن حوالي 10-15 % منهم لديهم عوز كوبالامين. إن الحاجة اليومية للكوبالامين تقارب 2 ميكروغرام وتصل حتى 2.6 ميكروغرام عند الحامل، وإن البيئة الحامضية للمعدة تسهم في تفكيك فيتامين B12 عن بروتينات الغذاء، وإن العامل الداخلي الذي يتحرر من الخلايا الجدارية في المعدة يرتبط بالفيتامين B12 في العفج، وأن معقد فيتامين B12 مع العامل الداخلي vitamin B12-intrinsic factor complex يؤثر تأثيراً مهماً في امتصاص فيتامين B12 من المعى اللفائفي النهائي، وتُعد هذه الآلية هي المسؤولة بشكل أساسي عن امتصاص معظم الكوبالامين، إضافة لذلك يوجد نظام بديل لامتصاص فيتامين B12 مستقل عن العامل الداخلي أو حتى وجود لفائفي نهائي: حيث أن الكوبالامين يُمتص عبر الانتشار البسيط simple diffusion أو عبر التأثير الكتلي المستقل عن العامل الداخلي mass action independent of intrinsic factor إذا تم تناول 1000 - 2000 ميكروغرام كوبالامين/يومياً عبر الفم عند المرضى الذين لديهم فقر دم وبيل.

إن أسباب عوز الكوبالامين هي: فقر الدم الوبيل، تناذرات سوء الامتصاص، عوز تغذوي، أسباب هضمية أخرى مثل (جراحة المعدة والأمعاء أو داء كرون). يتظاهر عادةً عوز فيتامين B12 على شكل فقر دم كبير الكريات. قد تكون التظاهرات السريرية دموية، عصبية أو على شكل أعراض نفسية، أهمها: مظاهر نقص عناصر الدم الثلاثة، اعتلال أعصاب محيطي، اضطرابات مشية، ضعف بالذاكرة، هياج، اكتئاب ونفاس، إضافة إلى أن هؤلاء المرضى لديهم خطورة عالية لحدوث احتشاء عضلة قلبية ونشبات دماغية بسبب ارتفاع الهوموسيستين. إن العلاج الأشيع لعوز الكوبالامين هو الحقن العضلي. إن الكوبالامين الفموي فعال بالجرعات العالية في حالات فقر الدم الوبيل بالرغم من غياب العامل الداخلي وذلك بسبب وجود كمية من الكوبالامين تمتص بآلية الانتشار البسيط دون الحاجة للعامل الداخلي.

3-1 مناهج البحث وأدواته

1-3-1 مكان الدراسة وزمنها:

عيادة أمراض الدم في مستشفيات جامعة دمشق (مستشفى المواساة الجامعي، مستشفى الأسد الجامعي) في المدة الممتدة بين عامي 2020/7/1 و 2021/7/1.

2-3-1 تصميم البحث:

دراسة مستقبلية Prospective study، تداخلية طولانية.

3-3-1 معايير الاشتمال والاستبعاد:

1-3-3-1 معايير الاشتمال في الدراسة:

- العمر: 18 سنة على الأقل. (من أجل عدم التأثير على النمو)
- مستويات التركيز المصلي للكوبالامين > 180 بيكوغرام/ميلي ليتر.
- المرضى الذين لديهم فقر دم بسبب عوز فيتامين B12.

2-3-3-1 معايير الاستبعاد من الدراسة:

- المرضى الذين لديهم إقياء و/أو إسهال مزمن، أو الذين ليس لديهم القدرة على تناول الأدوية عن طريق الفم.
- المرضى الذين لديهم عوز الفولات folate deficiency أو عوز حديد iron deficiency.
- المرضى الذين يستخدمون أدوية تتداخل مع امتصاص فيتامين B12 مثل (الميتفورمين، مضادات الحموضة....).
- المرضى الذين لديهم أمراض مزمنة (قصور كلوي، سكري.....) أو خباثات.
- المرضى الذين لديهم فقر دم شديد (HB أقل من 8 غ/دل) أو أعراض عصبية بسبب عوز الكوبالامين.
- المريضات الحوامل أو اللواتي لديهن اشتباه بالحمل، أو المرضعات.

1-3-4 طريقة الدراسة:

أخذ المرضى المراجعين لعيادة أمراض الدم في مستشفيات جامعة دمشق (مستشفى المواساة الجامعي، مستشفى الأسد الجامعي) الذين لديهم مستويات تركيز مصلي للكوبالامين $180 >$ بيكوغرام/ميلي ليتر ولديهم فقر دم بسبب عوز فيتامين B12، وأجري ما يأتي:

1. قُسم المرضى إلى مجموعتين:

○ مجموعة العلاج الفموي: أعطوا أقراص الكوبالامين (500 Mecobalamin

ميكروغرام) بلعاً عن طريق الفم حبتان يومياً معاً قبل الطعام لمدة 90 يوماً.

○ مجموعة العلاج العضلي: أعطوا (1000 Mecobalamin ميكروغرام) حقناً

عضلياً في العضلة الإليوية مرة واحدة في الأيام 1 و3 و7 و10 و14 و21 و30

و60 و90.

2. أُجري تنظير هضمي علوي وعتار أضداد الخلايا الجدارية والعامل الداخلي لتحري أسواء

الامتصاص المؤدية لنقص B12.

3. أخذت قصة سريرية كاملة تتضمن العمر والجنس والسوابق المرضية وفحص المرضى عند القبول وفي الأسابيع 1، 4، 8، 12 بعد بدء العلاج بمركبات الكوبالامين.
4. أُجريت تحاليل مخبرية تتضمن: CBC في الأسابيع 0، 4، 8، 12. ومستويات الكوبالامين عند القبول وفي الأسابيع 4، 8، 12. تعداد الشبكيات Reticulocyte counts عند القبول وفي نهاية الأسبوع الأول من بدء العلاج بمركبات الكوبالامين.
5. اعتمدت معايير التحسن على العلاج من خلال تحري مستوى الشبكيات عند القبول وفي نهاية الأسبوع الأول من بدء العلاج بمركبات الكوبالامين، وتحسن المؤشرات الدموية من خلال فحص CBC عند القبول وفي الأسابيع 1، 4، 8، 12 بعد البدء بمركبات الكوبالامين.
6. تم سحب عينات الدم لإجراء التحاليل المخبرية المطلوبة من أوردة الذراع أو المرفق بواسطة محقنة جافة ومعقمة، استعملت لمرة واحدة فقط مع تطبيق رباط ضاغط حول العضد.
7. نقلت عينات الدم المسحوبة إلى أنبوب أحمر (جاف) لإجراء تحليل عيار فيتامين B12، وأنبوب نهدي EDTA (Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid) لإجراء تحليل CBC والهوموسيستين والشبكيات .
8. استخدمت أجهزة (Abacus 5 و Tecom) لإجراء تحليل CBC، وأجهزة (Mindray و Integra) لإجراء تحليل فيتامين B12 والهوموسيستين، وتم عد الشبكيات بشكل يدوي تحت المجهر باستخدام زرقة الميثيلين.

1-3-5 المتغيرات المدروسة وقيمتها الطبيعية:

- القيمة الطبيعية لفيتامين B12: 180-900 بيكوغرام/ميلي ليتر [10].

- القيمة الطبيعية للهيموغلوبين Hb: عند الذكور (13.5-17.5) غ/دل ، وعند الإناث (12-16) غ/دل^[10].
- القيمة الطبيعية لحجم الكريات الوسطي MCV: 80-98 فيمتولتر^[10].
- القيمة الطبيعية للهوموسيستين: ≥ 15 ميلي مول/ل^[10].
- القيمة الطبيعية لتعداد الكريات البيض WBC: (4-11) $\times 10^3$ كرية بيضاء/ميكرو ليتر^[10].
- القيمة الطبيعية لتعداد الصفائح الدموية Plt: (150-400) $\times 10^3$ صفيحة دموية /ميكرو ليتر^[10].
- القيمة الطبيعية للشبكيات: 0.5 - 2 %

1-3-6 الميزانية:

لم يكن هناك أي ميزانية أو كلف إضافية.

1-3-7 المحددات الأخلاقية: (Ethical Considerations)

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي المحددات الأخلاقية خلال عملية البحث وفي بحثنا هذا جرى الالتزام بالمحددات الأخلاقية من المصادقية والثقة والالتزام بسرية المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على النتائج المخبرية دون إلحاق الأذى بهم.

1-3-8 تحليل البيانات:

جُمعت البيانات التي دُوت في الاستبيانات وعُولجت وصُنفت في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بشكل جيد ودرستها إحصائياً عبر برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) الإصدار

(25) لسنة 2017، ثم مقارنة النتائج التي جرى الوصول إليها مع النتائج العالمية.

كما أُجري تحليل البيانات أيضاً باستخدام برنامج (SPSS) وكذلك حزمة Office

2019. عدت قيمة **P value** الأقل من 0.05 ($P \text{ value} < 0.05$) مهمة إحصائياً.

1. الإحصاء الوصفي (Description Statistical):

– للمتغيرات الفئوية: قمنا بالاعتماد على التكرار، النسب المئوية والأشكال البيانية

(Pie chart) و (Bar chart).

– للمتغيرات المتواصلة: استخدم مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي

والانحراف المعياري، المجال).

2. الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical):

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب

الإحصائية التالية:

– اختبار ت ستودنت (**t – student test**) والتعبير عنه ب " t " لمقارنة المتغيرات

المتواصلة.

– اختبار كاي مربع (**chi-square**) والتعبير عنه ب " X^2 " لمقارنة المتغيرات الفئوية

ذات التوزيع الطبيعي.

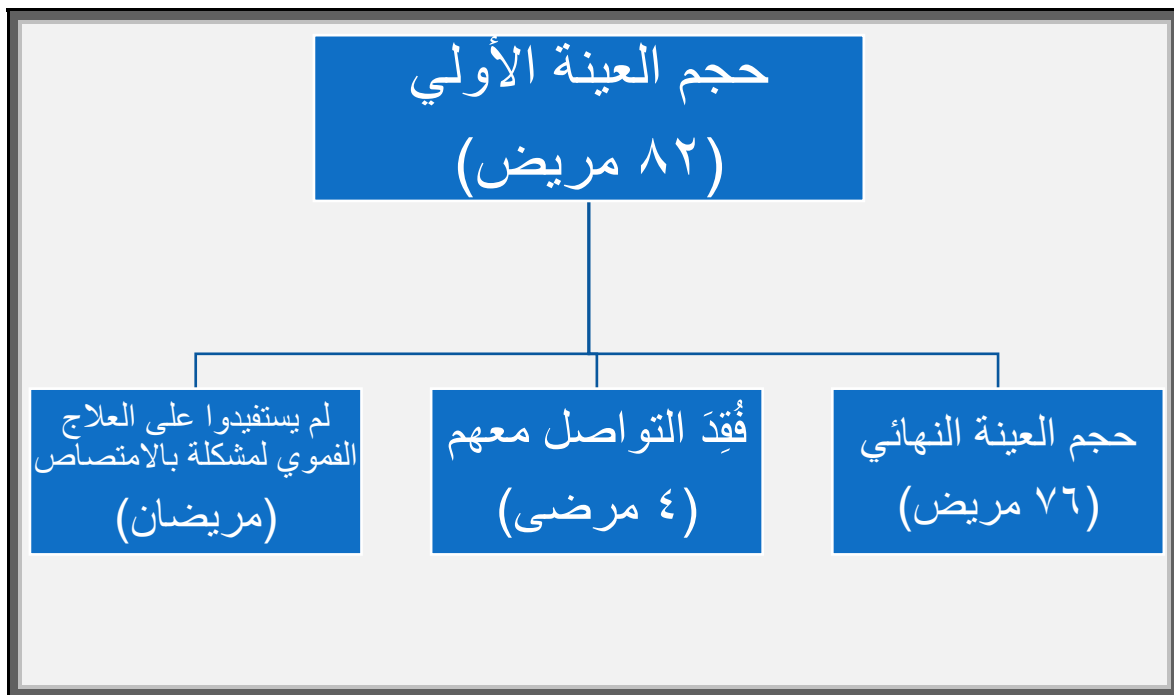
9-3-1 الاستبيان والموافقة المستنيرة:

أدرجا في الملاحق في نهاية البحث.

الفصل الثاني: نتائج البحث Results

1-2 حجم العينة

بلغ حجم العينة الأولي 82 مريضاً بعد تطبيق معايير الاشتمال والاستبعاد الخاصة بالبحث. فقدَ التواصل مع 4 مرضى و2 تم تحويلهم من العلاج الفموي إلى العلاج العضلي حيث تبين بنتيجة الخزعة المأخوذة بالتنظير الهضمي العلوي وجود (التهاب معدة ضموري عند المريض الأول وداء زلاقي عند المريض الثاني). وبالتالي في نهاية البحث اكتملت بيانات 76 مريضاً شُخص إصابتهم بعوز فيتامين B12، وقمنا بإدخال البيانات إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً عبر برنامج **SPSS (IBM SPSS Statistics الإصدار 25 سنة 2017)**.



الشكل 13. مخطط يوضح حجم العينة.

2-2 توزع المرضى حسب الجنس

كان هناك رجحان لنسبة الذكور في مجمل عينة البحث فكانت نسبة الذكور إلى الإناث 1.45:1 وشكّل الذكور 59.2% من عينة البحث. لم يكن لتوزيع المرضى حسب الجنس في مجموعتي العلاج أي دلالة إحصائية. [الجدول 4]

جدول 4. توزع المرضى حسب الجنس.

الجنس	مجموعة العلاج الفموي (n=37)	مجموعة العلاج العضلي (n=39)	X ² - test	P-value
الذكور	19 (51.4%)	26 (66.7%)	1.844	0.174
الإناث	18 (48.6%)	13 (33.3%)		

2-3 توزع المرضى حسب العمر

كان متوسط عمر المرضى 45.7 سنة (المدى: 18-76 سنة، الانحراف المعياري 15.6 سنة). ولم يكن لفرق متوسط العمر بين المجموعتين أي دلالة إحصائية (P-value = 0.418). [الجدول 5]

جدول 5. توزع المرضى حسب العمر.

العمر (سنة)	مجموعة العلاج الفموي	مجموعة العلاج العضلي	T ² - test	P-value
متوسط ± SD	15.5 ± 44.2	15.8 ± 47.1	0.815	0.418
(الحد الأدنى - الحد الأعلى)	(71-18)	(76-21)		

2-4 التقييم المخبري قبل البدء بالعلاج

- الجدول (6) يُظهر متوسط قيم التحاليل المخبرية لدى مرضى الدراسة قبل البدء بالعلاج.

جدول 6. التقييم المخبري قبل البدء بالعلاج.

P-value	T ² - test	مجموعة العلاج العضلي	مجموعة العلاج الفموي	
0.250	1.158	-95) 27 ±135 (171)	25 ±142 (176-112)	B12 (pg/mL): المتوسط ±SD (الحد الأدنى - الحد الأعلى)
0.231	1.207	0.9 ±9.2 (11.4-8.2)	0.7 ±9.5 (11-8.4)	HB (g/dL): المتوسط ±SD (الحد الأدنى - الحد الأعلى)
0.570	0.571	4.9 ±108.1 (118-95)	3.8 ±104.3 (112-94)	MCV (fL): المتوسط ±SD (الحد الأدنى - الحد الأعلى)
0.569	0.573	3.99 ± ³ 10×3.5 ³ 10× (5.9-2.6)	4.12 ± ³ 10×3.8 ³ 10× (5.5-3.2)	WBC (كريات × ³ 10/ليتر): المتوسط ±SD (الحد الأدنى - الحد الأعلى)
0.278	1.093	106± ³ 10×152 ³ 10× (204-121)	89± ³ 10×166 ³ 10× (216-134)	PLT (صفائح × ³ 10/ليتر): المتوسط ±SD (الحد الأدنى - الحد الأعلى)
0.867	0.168	0.11 ±0.32 (0.81-0.11)	0.11 ±0.41 (1.1-0.22)	الشبكيات (%): المتوسط ±SD (الحد الأدنى - الحد الأعلى)
0.763	0.302	16 ±31 (38.3-21.5)	13 ±24 (29-17.6)	Hcy (mmol/L): المتوسط ±SD (الحد الأدنى - الحد الأعلى)

نلاحظ من الجدول (6) أن متوسط القيم المخبرية متقارب في مجموعتي الدراسة دون وجود

دلالة إحصائية مهمة للفرق بين المتوسطات في المجموعتين.

5-2 التبدلات الناتجة على المتغيرات الدموية

5-2-1 التبدلات الناتجة على قيم فيتامين B12:

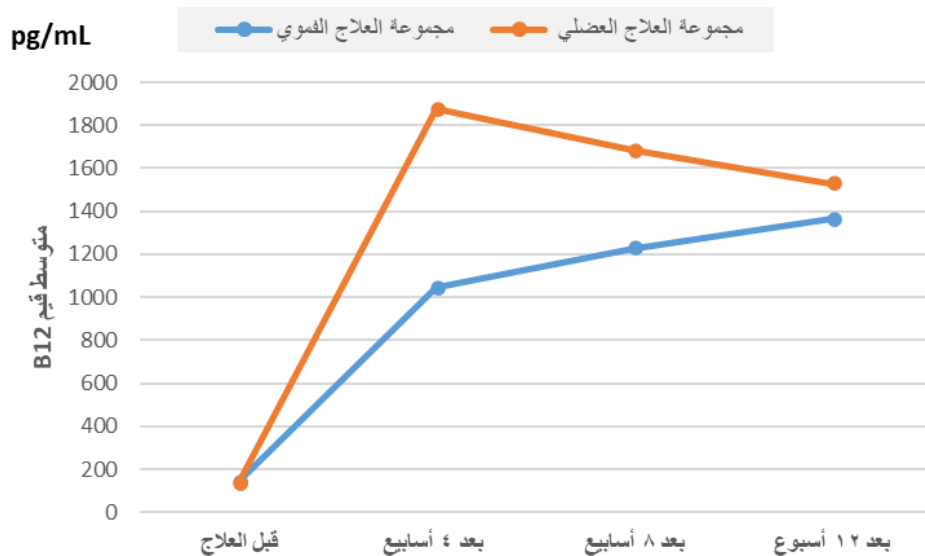
يُظهر [الجدول 7] متوسط قيم فيتامين B12 لدى مرضى الدراسة قبل البدء بالعلاج

والتغيرات الحاصلة بعد 4، 8، 12 أسبوعاً من بدء العلاج.

جدول 7. التبدلات الناتجة على قيم فيتامين B12.

B12 (pg/mL)	مجموعة العلاج الفموي	مجموعة العلاج العضلي	T ² - test	P-value
قبل العلاج: المتوسط (الحد الأدنى - الحد الأعلى)	142 (176-119)	135 (171-95)	1.478	0.144
بعد 4 أسابيع: المتوسط (الحد الأدنى - الحد الأعلى)	1046 (1484-840)	1875 (2620-1435)	2.717	0.008
بعد 8 أسابيع: المتوسط (الحد الأدنى - الحد الأعلى)	1228 (1532-965)	1681 (2034-1281)	1.844	0.069
بعد 12 أسبوع: المتوسط (الحد الأدنى - الحد الأعلى)	1362 (1742-1159)	1528 (1816-1049)	1.004	0.318

- كان متوسط قيم فيتامين B12 قبل العلاج متقاربا في المجموعتين دون وجود دلالة إحصائية.
- بعد 4 أسابيع من بدء العلاج نلاحظ تحسن مستويات فيتامين B12 عند جميع المرضى في كلا المجموعتين، وكان متوسط قيم فيتامين B12 أعلى في مجموعة العلاج العضلي مع وجود أهمية إحصائية. بينما نلاحظ أن قيم فيتامين B12 في الأسابيع 8، 12 كانت أعلى في المجموعة العلاج العضلي لكن دون وجود دلالة إحصائية للفرق مع تقارب القيم بشكل كبير في الأسبوع 12 كما هو موضح في الشكل (14).



الشكل 14. تبدلات قيم فيتامين B12 لكلا المجموعتين قبل العلاج وبعد العلاج في الأسابيع 4، 8، 12.

2-5-2 التبدلات الناتجة على الهيموغلوبين:

يُظهر [الجدول 8] متوسط قيم الهيموغلوبين لدى مرضى الدراسة قبل البدء بالعلاج

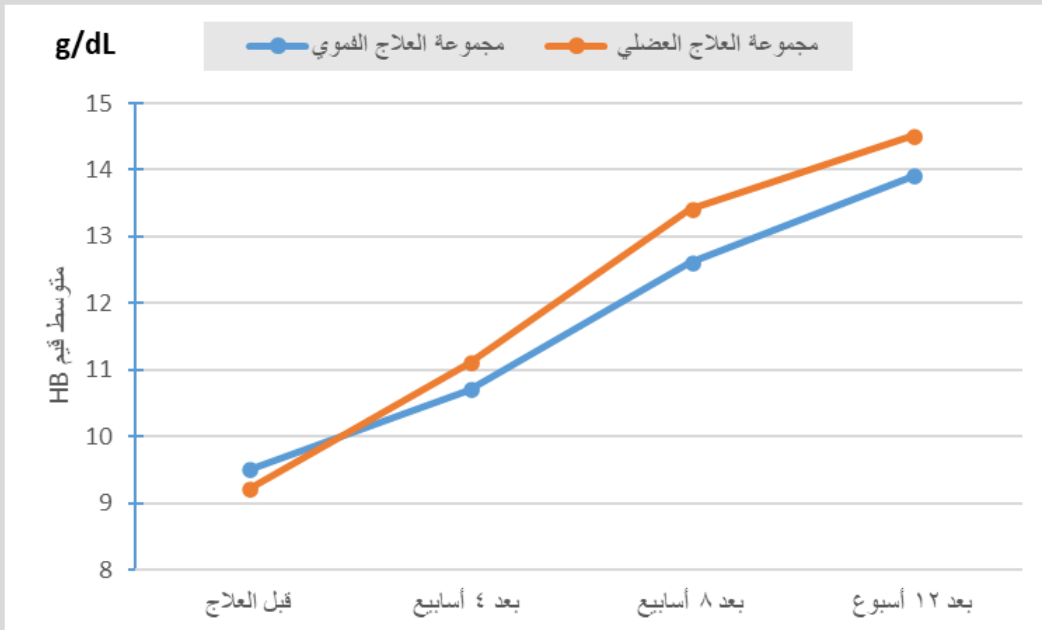
والتغيرات الحاصلة بعد 4، 8، 12 أسبوعاً من بدء العلاج.

جدول 8. التبدلات الناتجة على الهيموغلوبين.

HB (g/dL)	مجموعة العلاج الفموي	مجموعة العلاج العضلي	T ² - test	P-value
قبل العلاج: المتوسط (الحد الأدنى - الحد الأعلى)	9.5 (11-8.4)	9.2 (11.4-8.2)	1.207	0.231
بعد 4 أسابيع: المتوسط (الحد الأدنى - الحد الأعلى)	10.7 (12.4-9.8)	11.1 (13.2-10.4)	0.824	0.148
بعد 8 أسابيع: المتوسط (الحد الأدنى - الحد الأعلى)	12.6 (13.8-11.7)	13.4 (14.5-12.2)	1.795	0.077
بعد 12 أسبوع: المتوسط (الحد الأدنى - الحد الأعلى)	13.9 (15.4-12.8)	14.5 (16.1-13.7)	1.887	0.063

• كان متوسط قيم الهيموغلوبين قبل العلاج متقارباً في المجموعتين دون وجود أهمية إحصائية.

• بعد بدء العلاج نلاحظ تحسن مستويات الهيموغلوبين عند جميع المرضى في كلا المجموعتين بشكل تدريجي خلال مراحل الدراسة، وعند مقارنة متوسط الهيموغلوبين في المجموعتين في كل مرحلة نلاحظ أن قيم الهيموغلوبين في مجموعة العلاج العضلي أعلى بشكل طفيف من قيمته في مجموعة العلاج الفموي دون وجود دلالة إحصائية للفرق بين متوسط الهيموغلوبين في المجموعتين. وعند رسم المنحنى البياني لمتوسط الهيموغلوبين في كل مجموعة نلاحظ تقارب المنحنيين البيانيين للمجموعتين. [الشكل 15]



الشكل 15. تبدلات قيم الهيموغلوبين لكلا المجموعتين قبل العلاج وبعد العلاج في الأسابيع 4، 8، 12.

3-5-2 التبدلات الناتجة على قيم MCV:

يبين [الجدول 9] متوسط قيم MCV لدى مرضى الدراسة قبل البدء بالعلاج والتغيرات

الحاصلة بعد 4، 8، 12 أسبوعاً من بدء العلاج.

جدول 9. التبدلات الناتجة على قيم MCV.

MCV (fL)	مجموعة العلاج الفموي	مجموعة العلاج العضلي	T ² - test	P-value
قبل العلاج: المتوسط (الحد الأدنى - الحد الأعلى)	104.3 (112-94)	108.1 (118-96)	0.571	0.570
بعد 4 أسابيع: المتوسط (الحد الأدنى - الحد الأعلى)	102 (106-90)	105 (110-87)	0.727	0.470
بعد 8 أسابيع: المتوسط (الحد الأدنى - الحد الأعلى)	98 (102-88)	100 (105-90)	0.783	0.436
بعد 12 أسبوع: المتوسط (الحد الأدنى - الحد الأعلى)	91 (94-87)	95 (97-89)	1.536	0.129

- كان متوسط قيم MCV قبل العلاج متقارباً في المجموعتين دون وجود دلالة إحصائية.

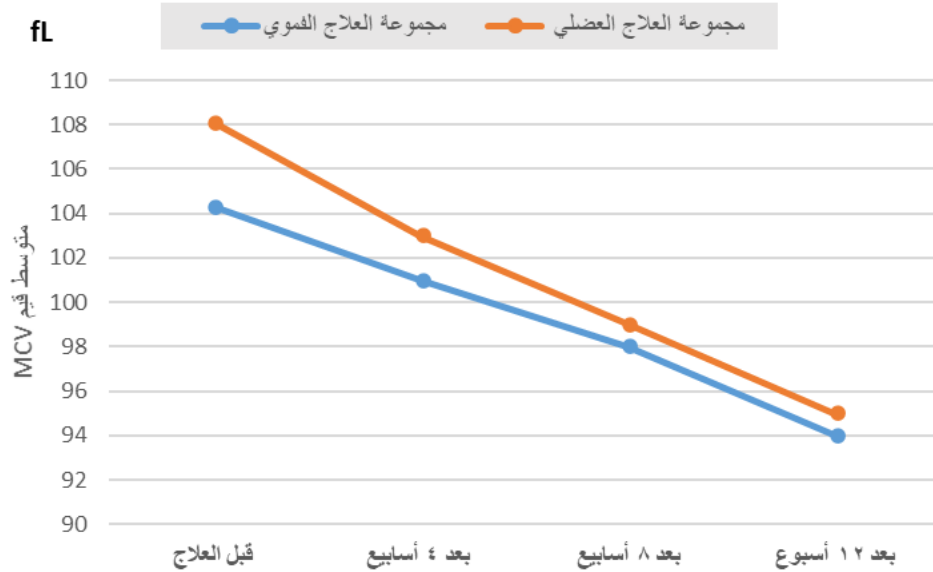
- بعد بدء العلاج نلاحظ انخفاض مستويات MCV عند جميع المرضى في كلا المجموعتين

في جميع مراحل الدراسة، وعند مقارنة متوسط MCV في المجموعتين في كل مرحلة

نلاحظ قيم MCV متقاربة بشكل كبير في المجموعتين ودون وجود دلالة إحصائية للفرق

بين متوسط MCV في المجموعتين. وهذا ما نجده عند رسم المخطط البياني لمتوسط

MCV لكل مجموعة فنلاحظ تقارب المنحنيين البيانيين للمجموعتين. [الشكل 15]



الشكل 16. تبدلات قيم MCV لكلا المجموعتين قبل العلاج وبعد العلاج في الأسابيع 4، 8، 12.

2-5-4 التبدلات الناتجة على قيم تعداد الكريات البيض WBC:

يبين [الجدول 10] متوسط قيم WBC لدى مرضى الدراسة قبل البدء بالعلاج

والتغيرات الحاصلة بعد 4 أسابيع من بدء العلاج.

جدول 10. التبدلات الناتجة على قيم تعداد الكريات البيض.

WBC (كريات $\times 10^3$ /ميكرو لتر)	مجموعة العلاج الفموي	مجموعة العلاج العضلي	T ² - test	P-value
قبل العلاج: المتوسط (الحد الأدنى - الحد الأعلى)	3.8×10^3 $(3.2 - 5.5)$	3.5×10^3 $(2.6 - 5.9)$	0.573	0.569
بعد 4 أسابيع: المتوسط (الحد الأدنى - الحد الأعلى)	5.7×10^3 $(4.8 - 7.3)$	6.5×10^3 $(5.2 - 8.1)$	0.825	0.412

✗ كان متوسط قيم WBC قبل العلاج أقل من الحد الطبيعي في المجموعتين وكانت القيمة

مقاربة في المجموعتين دون وجود دلالة إحصائية للفرق.

☒ ارتفعت قيم WBC بعد 4 أسابيع من بدء العلاج وكان الارتفاع أعلى في مجموعة العلاج العضلي (6.5 لمرضى العلاج العضلي مقابل 5.7 لمرضى العلاج الفموي) ولكن لم يكن لهذا الفرق أي دلالة إحصائية.

5-5-2 التبدلات الناتجة على قيم PLT:

يبين [الجدول 11] متوسط قيم PLT لدى مرضى الدراسة قبل البدء بالعلاج

والتغيرات الحاصلة بعد 4 أسابيع من بدء العلاج.

جدول 11. التبدلات الناتجة على قيم تعداد الصفائح.

P-value	T ² - test	مجموعة العلاج العضلي	مجموعة العلاج الفموي	PLT (صفحة × 10 ³ /ميكرو ليتر)
0.278	1.093	10×152 $10 \times (204-121)$	10×166 $10 \times (216-134)$	قبل العلاج: المتوسط (الحد الأدنى - الحد الأعلى)
0.335	0.971	10×271 $10 \times (329-216)$	10×245 $10 \times (286-194)$	بعد 4 أسابيع: المتوسط (الحد الأدنى - الحد الأعلى)

- كان متوسط قيم PLT قبل العلاج متقارباً في المجموعتين دون وجود دلالة إحصائية.

ونلاحظ أنه كان قريباً من الحد الأدنى الطبيعي في المجموعتين.

- بعد 4 أسابيع من بدء العلاج نلاحظ ارتفاع متوسط مستوى PLT في المجموعتين، وعند

مقارنة متوسط PLT في المجموعتين في كل مرحلة نلاحظ قيم PLT متقاربة بشكل كبير

في المجموعتين ودون وجود دلالة إحصائية للفرق.

5-2-6 التبدلات الناتجة على الشبكيات:

يبين [الجدول 12] متوسط قيم مشعر إنتاج الشبكيات لدى مرضى الدراسة قبل البدء

بالعلاج وبعد أسبوع من العلاج. تم حساب مشعر إنتاج الشبكيات وفق المعادلة:

$$\text{Reticulocyte Production Index} = \frac{(\text{Retic \%}) \times (\text{Hct} / 45)}{\text{Maturation Factor}}$$

جدول 12. التبدلات الناتجة على مشعر إنتاج الشبكيات .

مشعر إنتاج الشبكيات (%)	مجموعة العلاج الفموي	مجموعة العلاج العضلي	T ² - test	P-value
قبل العلاج:				
المتوسط (الحد الأدنى - الحد الأعلى)	0.41 (1.1-0.22)	0.32 (0.81-0.11)	0.168	0.867
بعد أسبوع:				
المتوسط (الحد الأدنى - الحد الأعلى)	4.6 (6.21-2.74)	6.8 (9.47-3.81)	0.717	0.476

✕ كان متوسط قيم مشعر إنتاج الشبكيات قبل العلاج منخفضاً في المجموعتين وكانت القيمة

مقاربة في المجموعتين دون وجود دلالة إحصائية للفرق.

✕ ارتفعت قيم مشعر إنتاج الشبكيات بشكل ملحوظ بعد أسبوع من بدء العلاج وكان الارتفاع

أعلى في مجموعة العلاج العضلي (6.8) لمرضى العلاج العضلي مقابل 4.6 لمرضى

العلاج الفموي) ولكن لم يكن لهذا الفرق أي دلالة إحصائية.

5-2-7 التبدلات الناتجة على قيم الهوموسيستين Hcy:

يبين [الجدول 13] متوسط قيم الهوموسيستين لدى مرضى الدراسة قبل البدء بالعلاج

وبعد 4 أسابيع من بدء العلاج.

جدول 13. التبدلات الناتجة على قيم الهيموسيسيتين.

Hcy (mmol/L)	مجموعة العلاج الفموي	مجموعة العلاج العضلي	T ² - test	P-value
قبل العلاج: المتوسط، ممول/ل (الحد الأدنى - الحد الأعلى)	24 (29-17.6)	31 (38.3-21.5)	0.340	0.483
بعد 4 أسابيع: المتوسط، ممول/ل (الحد الأدنى - الحد الأعلى)	10.1 (13.2-6.4)	12.8 (15.7-8.9)	0.914	0.763

✕ كان متوسط قيم الهيموسيسيتين قبل العلاج مرتفعاً في المجموعتين وكانت القيمة متقاربة

في المجموعتين دون وجود دلالة إحصائية للفرق.

✕ انخفضت قيم الهيموسيسيتين بشكل ملحوظ بعد 4 أسابيع من بدء العلاج وكان متوسط قيم

الهيموسيسيتين متقاربة في المجموعتين (12.8 ممول/ل لمرضى العلاج العضلي مقابل

10.1 ممول/ل لمرضى العلاج الفموي) ولم يكن للفرق أي دلالة إحصائية.

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية

فيتامين B12 مهم لوظائف مختلفة في جسم الإنسان بما في ذلك تصنيع الحمض النووي، وإنتاج كريات الدم الحمراء، وإنتاج الطاقة، وتشكيل الأحماض الدهنية، وتحويل الهوموسيستين إلى ميثيونين. وقد أصبح نقص فيتامين B12 مشكلة أكثر انتشارًا في العالم.

الحقن العضلي هو الخيار التقليدي لعلاج عوز فيتامين B12 الحاصل بسبب عدم كفاية المدخول الغذائي، وفقر الدم الوبيل، واستئصال المعدة أو اللفائفي، وسوء الامتصاص^[65]. ومع ذلك، يرتبط التعويض العضلي ببعض المساوئ مثل الألم، والتكلفة المادية العالية، والنزف في المرضى الذين يعانون من اضطرابات التخثر^[67,66]. بالنظر إلى ما سبق، يجري النظر في الطريق الفموي لتدبير عوز B12. علاوة على ذلك، تتمتع هذه الطريقة بكثير من المزايا، على سبيل المثال، فهي أقل تكلفة، ولا تتطلب زيارة المستشفى، وغير مؤلمة، ولا تؤدي إلى إصابة مرتبطة بالحقن^[68].

لقد قُورنت في هذه الدراسة فعالية العلاج الفموي والعضلي لعوز فيتامين B12، وجدنا أن العلاج الفموي بمركبات الكوبالامين عند مرضى فقر الدم بعوز فيتامين B12 ذا فعالية مشابهة تقريباً لفعالية العلاج العضلي. رغم أن قيم فيتامين B12 في بداية العلاج كانت أعلى عند مرضى العلاج العضلي لكن بالمجمل كانت القيم مقبولة عند مرضى مجموعتي العلاج، وكانت قيم فيتامين B12 عند جميع المرضى أكبر من القيم الحدية الطبيعية لفيتامين B12 (وهي 300 بيكوغرام/ميلي ليتر). كما أن قيم فيتامين B12 في نهاية الدراسة متقاربة بشكل كبير بين مرضى المجموعتين.

ولاحظنا أن هناك تحسن تدريجي في قيم الهيموغلوبين عند جميع المرضى في كلا المجموعتين خلال مراحل الدراسة، وكان متوسط قيم الهيموغلوبين في مجموعة العلاج العضلي أعلى بشكل

طفيف من قيمته في مجموعة العلاج الفموي دون وجود دلالة إحصائية للفرق بين متوسط القيم في المجموعتين. وبعد بدء العلاج لاحظنا انخفاض مستويات MCV عند جميع المرضى في كلا المجموعتين خلال مراحل الدراسة، وعند مقارنة متوسط قيم MCV في المجموعتين في كل مرحلة وجدنا أن قيم MCV متقاربة بشكل كبير ودون وجود دلالة إحصائية للفرق بين المجموعتين. وبعد 4 أسابيع من بدء العلاج لاحظنا ارتفاع متوسط تعداد WBC و PLT في المجموعتين، وكان متوسط تعداد كل من WBC و PLT متقارباً لدى جميع المرضى ودون وجود دلالة إحصائية للفرق بين المجموعتين. كما لاحظنا انخفاض مستويات الهوموسيستين لدى مرضى كلا المجموعتين، وكان متوسط قيم الهوموسيستين متقارباً لدى مرضى كل من مجموعة العلاج العضلي والفموي دون وجود دلالة إحصائية للفرق بين المجموعتين. كما تحسن متوسط قيم مشعر إنتاج الشبكيات بشكل ملحوظ لدى مرضى كلا المجموعتين بعد بدء العلاج، دون أن يكون هناك دلالة إحصائية للفرق بين المجموعتين بنهاية الدراسة .

كما تبين بالدراسة وجود مريضين لم يستفيدا من العلاج الفموي حيث تبين بالاستقصاءات وجود مشكلة بالامتصاص (داء زلاقي، التهاب معدة ضموري)، ولذلك أعطيا علاجاً عضلياً.

- قمنا بمقارنة نتائج دراستنا مع ثلاث دراسات مشابهة لدراستنا:

3-1 الدراسة الأولى *Castelli et al*

عنوان الدراسة:

Comparing the Efficacy and Tolerability of a New Daily Oral Vitamin B12

Formulation and Intermittent Intramuscular Vitamin B12 in Normalizing Low

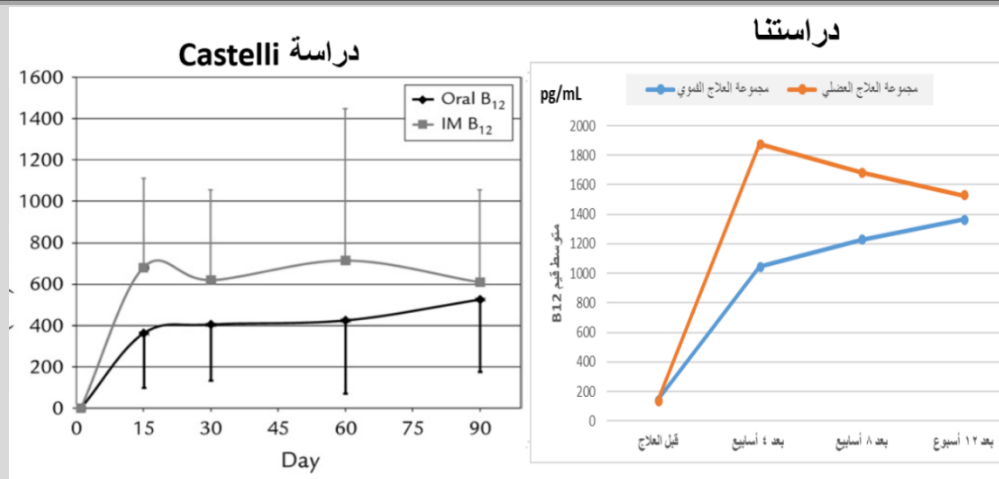
Cobalamin Levels: A Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study [12]

وهي دراسة مقارنة أجراها Castelli وزملاؤه في 5 مراكز مختلفة في الولايات المتحدة الأمريكية ونشرت عام 2012 وأشرك 50 شخصاً فيها وفيما يأتي النتائج التي خلصت إليها هذه الدراسة:

أكمل الدراسة 48 مريضاً (22 مريضاً للعلاج الفموي و 26 مريضاً للعلاج العضلي). كان لدى جميع المرضى (100%) في كلتا مجموعتي العلاج مستوى كوبالامين فوق 300 بيكوغرام / مل. لم يكن للفرق في مستوى الكوبالامين بين مجموعة العلاج العضلي ومجموعة العلاج عن طريق الفم أي دلالة إحصائية ($P < 0.05$). وهذه يتوافق مع نتائج دراستنا، حيث أن جميع المرضى في دراستنا وفي مختلف مراحل الدراسة كانت لديهم قيم فيتامين B12 أكبر من القيم الحدية، يوضح الجدول (14) أهم نقاط المقارنة بين دراستنا ودراسة Castelli. ويوضح الشكل (16) المخططين البيانيين لقيم فيتامين B12 في دراستنا ودراسة Castelli.

جدول 14. المقارنة بين دراستنا ودراسة Castelli et al.

Castelli et al دراسة			دراستنا				
(الولايات المتحدة الأمريكية (2012)			سوريا (2022)			بنلدا	
48			76			عدد	
53.2			45.7			توسط العمر (سنة)	
p value	IM Group N=26	PO Group N=22	p value	IM Group N=39	PO Group N=37	مجموع الدراسة	
–	53.8	52.6	0.418	47.1	44.2	توسط العمر	
–	265	288	0.144	135	142	قبل العلاج	B12 توسط (pg/mL)
–	–	–	0.008	1875	1046	بعد 4 أسابيع	
N. S	2258	1828	0.069	1681	1228	بعد 8 أسابيع	
N. S	2057	1957	0.318	1528	1362	بعد 12 أسبوع	
N.S = No significant between–group differences were found							



الشكل 17. تبدلات قيم فيتامين B12 لكلا المجموعتين في دراستنا ودراسة Castelli.

3-2 الدراسة الثانية Bolaman et al

عنوان الدراسة:

Oral Versus Intramuscular Cobalamin Treatment in Megaloblastic Anemia: A Single-

Center, Prospective, Randomized, Open-Label Study [11]

وهي دراسة مقارنة مستقبلية أجراها Bolaman وزملاؤه في جامعة عدنان مندريس في تركيا ونشرت عام 2003 وشملت 60 شخصاً. وقد خلّصت هذه الدراسة إلى أن العلاج الفموي بالكوبالامين فعال مثل العلاج العضلي. كما أن تحمل العلاج الفموي أفضل وتكلفته أقل مقارنةً بالعلاج العضلي. وفيما يأتي جدول شامل يلخص أهم نقاط المقارنة بين دراستنا ودراسة Bolaman:

جدول 15. المقارنة بين دراستنا ودراسة Bolaman et al.

دراسة Bolaman et al			دراستنا			البلد والسنة
تركيا (2003)			سوريا (2022)			
60			76			العدد
p value	IM Group N=34	PO Group N=26	p value	IM Group N=39	PO Group N=37	مجموع الدراسة
N. S	64	60	0.418	47.1	44.2	متوسط العمر
N. S	70.2	72.9	0.144	135	142	متوسط B12 (pg/mL)
	-	-	0.008	1875	1046	
	-	-	0.069	1681	1228	

N. S	225.5	213.8	0.318	1528	1362	بعد 12 أسبوع	(g/dL) HB متوسط
N. S	8.3	8.4	0.231	9.2	9.5	قبل العلاج	
N. S	12.2	12.2	0.148	11.1	10.7	بعد 4 أسابيع	
	–	–	0.077	13.4	12.6	بعد 8 أسابيع	
N. S	13.7	13.8	0.063	14.5	13.9	بعد 12 أسبوع	
N. S	114.8	112.3	0.570	108.1	104.3	قبل العلاج	MCV متوسط (fL)
N. S	89.6	90	0.470	105	102	بعد 4 أسابيع	
	–	–	0.436	100	98	بعد 8 أسابيع	
N. S	86.7	86.9	0.129	95	91	بعد 12 أسبوع	
N. S	5.4	5.4	0.569	3.5	3.8	قبل العلاج	
N. S	7	7.1	0.412	6.5	5.7	بعد 4 أسابيع	WBC متوسط (كروية × 10 ³ /ميكرو ليتر)
N. S	159	172	0.278	152	166	قبل العلاج	
N. S	239	277	0.335	271	245	بعد 4 أسابيع	PLT (صفحة×10 ³ /ميكرو ليتر)
N.S = No significant between–group differences were found							

3-3 الدراسة الثالثة Sanz-Cuesta et al

عنوان الدراسة:

Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12) [13]

وهي دراسة متعددة المراكز أجراها Cuesta وزملائه في 22 مركزاً صحياً في إسبانيا

ونشرت عام 2020 وشملت 283 شخصاً من كبار السن (≤ 65 سنة)، وفيما يأتي النتائج التي

خلصت إليها هذه الدراسة:

كانت النتائج في الأسبوع الثامن متقاربة لكلا المجموعتين. بينما كانت النتائج في مجموعة

العلاج العضلي أفضل في الأسابيع 26، 52. وقد فسر الباحثون ذلك بعدم كفاية جرعة العلاج

الفموي المستخدمة خلال مدة الصيانة من الدراسة (1000 مكغ/أسبوع)، حيث أوصى بعض

الباحثين بإعطاء جرعة فموية 2000 مكغ/ أسبوع جرعة صيانة (بعد الأسبوع الثامن). يوضح

الجدول التالي مقارنة بين دراستنا ودراسة Sanz-Cuesta et al وعدد المرضى الذين وصلت

قيم فيتامين B12 عندهم إلى القيم الطبيعية (>211 pg/mL) في دراسة Sanz-Cuesta et

al.

جدول 16. المقارنة بين دراستنا ودراسة Sanz-Cuesta et al.

دراسة Sanz-Cuesta et al		دراستنا	
إسبانيا (2020)		سوريا (2022)	
283		76	
75.2		45.7	
52 أسبوع		12 أسبوع	
نسبة المرضى الذين عادت مستويات فيتامين B12 إلى طبيعتها (≤211 بيكوغرام / مل) في دراسة Sanz-Cuesta			
p value	IM Group	PO Group	
0.0999	%99.2	%98.5	بعد 8 أسابيع
<0.001	%100	%87.1	بعد 26 أسبوع
0.025	%98.3	%92	بعد 52 أسبوع

الفصل الرابع: الاستنتاج والتوصيات

- ✗ فيتامين B12 الذي يعطى عن طريق الفم فعال بشكل قريب من فعالية العلاج العضلي.
- ✗ العلاج العضلي سيستمر في أداء تأثير مهم في علاج عوز فيتامين B12، وخاصة في المرضى المقبولين في المشفى، وفي أولئك الذين يعانون من الإسهال أو الإقياء المزمن أو غير القادرين على تناول الدواء عن طريق الفم، والمرضى غير المتوجهين، وفي المرضى الذين يعانون من أصابات عصبية شديدة.
- ✗ أظهرت الدراسة أن مركبات فيتامين B12 التي تعطى عن طريق الفم فعالة وتستحق أن نوصي بها خاصة عند المرضى الذين يعانون من فقر دم خفيف إلى متوسط أو المرضى الذين يحتاجون إلى علاج صيانة، وهي جيدة التحمل وتكلفتها أقل.
- ✗ يوصى بإجراء دراسة مماثلة تبحث في مجموعات سكانية معينة مثل كبار السن أو النباتيين أو مرضى سوء الامتصاص أو الأفراد الذين يتناولون أدوية تؤثر على امتصاص فيتامين B12.
- ✗ تبين بالدراسة عدم استفادة مريضين على العلاج الفموي لوجود مشكلة بالامتصاص، ربما لعدم كفاية الجرعة المعطاة فموياً (1000مكغ)، ولذلك يوصى بإجراء دراسات مماثلة لدى مرضى سوء الامتصاص وإعطاء جرعات فموية أعلى.

الباب الثالث: المراجع Reference

- 1) Socha, D. S., DeSouza, S. I., Flagg, A., Sekeres, M., & Rogers, H. J. (2020). **Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes.** *Cleveland clinic journal of medicine*, 87(3), 153-164. DOI: [10.3949/ccjm.87a.19072](https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19072)
- 2) Hariz, A., & Bhattacharya, P. T. (2020). **Megaloblastic anemia.** StatPearls [Internet].
- 3) Green, R., Allen, L. H., Bjørke-Monsen, A. L., Brito, A., Guéant, J. L., Miller, J. W., et al. (2017). **Vitamin B12 deficiency.** *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-20. DO: [10.1038/nrdp.2017.40](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.40)
- 4) Chatthanawaree, W. (2011). **Biomarkers of cobalamin (vitamin B12) deficiency and its application.** *The journal of nutrition, health & aging*, 15(3), 227-231. DOI: [10.1007/s12603-010-0280-x](https://doi.org/10.1007/s12603-010-0280-x)
- 5) Chan, C. Q. H., Low, L. L., & Lee, K. H. (2016). **Oral vitamin B12 replacement for the treatment of pernicious anemia.** *Frontiers in medicine*, 3, 38. DOI: [10.3389/fmed.2016.00038](https://doi.org/10.3389/fmed.2016.00038)
- 6) Shipton, M. J., & Thachil, J. (2015). **Vitamin B12 deficiency—A 21st century perspective.** *Clinical Medicine*, 15(2), 145. DOI: [10.1182/blood-2016-10-569186](https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-569186)
- 7) Moll, R., & Davis, B. (2017). **Iron, vitamin B12 and folate.** *Medicine*, 45(4), 198-203. DOI: [10.1016/j.mpmed.2017.01.007](https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.01.007)
- 8) Means, R. T., & Fairfield, K. M. (2020). **Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency.** *Uptodate. April-2021.* Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-vitamin-b12-and-folate-deficiency>.
- 9) Ankar, A., & Kumar, A. (2021). **Vitamin B12 deficiency.** *StatPearls [Internet]*.
- 10) UpToDate April 2018.
- 11) Bolaman, Z., Kadikoylu, G., Yukselen, V., Yavasoglu, I., Barutca, S., & Senturk, T. (2003). **Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study.** *Clinical therapeutics*, 25(12), 3124-3134. DOI: [10.1016/S0149-2918\(03\)90096-8](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(03)90096-8)
- 12) Castelli, M. C., Friedman, K., Sherry, J., Brazzillo, K., Genoble, L., Bhargava, P., et al. (2011). **Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B12 formulation and intermittent intramuscular vitamin B12 in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study.** *Clinical therapeutics*, 33(3), 358-371. DOI: [10.1016/j.clinthera.2011.03.003](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.03.003)
- 13) Sanz-Cuesta, T., Escortell-Mayor, E., Cura-Gonzalez, I., Martin-Fernandez, J., Riesgo-Fuertes, R., Garrido-Elustondo, S., et al. (2020). **Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12).** *BMJ open*, 10(8), e033687. DOI: [10.1136/bmjopen-2019-033687](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033687)

- 14) Addison, T. (1849). **Anaemia: disease of the suprarenal capsules.** *Lond Med Gaz*, 8, 517.
- 15) Minot, G. R., & Murphy, W. P. (1926). **Treatment of pernicious anemia by a special diet.** *Journal of the American Medical Association*, 87(7), 470-476. DOI: [10.1001/jama.1926.02680070016005](https://doi.org/10.1001/jama.1926.02680070016005)
- 16) Rickes, E. L., Brink, N. G., Koniuszy, F. R., Wood, T. R., & Folkers, K. (1948). **Crystalline vitamin B12.** *Science*, 107(2781), 396-397. DOI: [10.1126/science.107.2781.396](https://doi.org/10.1126/science.107.2781.396)
- 17) Hodgkin, D. C., Kamper, J., Mackay, M., Pickworth, J., Trueblood, K. N., & White, J. G. (1956). **Structure of vitamin B12.** *Nature*, 178(4524), 64-66. DOI: [10.1038/178064a0](https://doi.org/10.1038/178064a0)
- 18) Woodward, R. B. (1973). **The total synthesis of vitamin B12.** *Pure and Applied Chemistry*, 33(1), 145-178. DOI: [10.1351/pac197333010145](https://doi.org/10.1351/pac197333010145)
- 19) Lee, G. R. (1993). **Nutritional factors in the production and function of erythrocyte.** *Wintrobe's clinical hematology*.
- 20) Ermens, A. A. M., Vlasveld, L. T., & Lindemans, J. (2003). **Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood.** *Clinical biochemistry*, 36(8), 585-590. DOI: [10.1016/j.clinbiochem.2003.08.004](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2003.08.004)
- 21) Bunn, H. F. (2014). **Vitamin B12 and pernicious anemia—the dawn of molecular medicine.** *New England Journal of Medicine*, 370(8), 773-776. DOI: [10.1056/NEJMcibr1315544](https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1315544)
- 22) National Institutes of Health. (2020). **Vitamin B12: fact sheet for health professionals.** *Office of Dietary Supplements*.
- 23) Pawlak, R., Lester, S. E., & Babatunde, T. (2014). **The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature.** *European journal of clinical nutrition*, 68(5), 541-548. DOI: [10.1038/ejcn.2014.46](https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.46)
- 24) Butola, L. K., Kute, P. K., Anjankar, A., Dhok, A., Gusain, N., & Vagga, A. (2020). **Vitamin B12-do you know everything.** *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 9(42), 3139-47. DOI: [10.14260/jemds/2020/688](https://doi.org/10.14260/jemds/2020/688)
- 25) Oh, R. C., & Brown, D. L. (2003). **Vitamin B12 deficiency.** *American family physician*, 67(5), 979-986.
- 26) Moestrup, S. K. (2006). **New insights into carrier binding and epithelial uptake of the erythropoietic nutrients cobalamin and folate.** *Current opinion in hematology*, 13(3), 119-123. DOI: [10.1097/01.moh.0000219654.65538.5b](https://doi.org/10.1097/01.moh.0000219654.65538.5b)
- 27) Rizzo, G., & Laganà, A. S. (2020). **A review of vitamin B12.** *Molecular Nutrition*, 105-129. DOI: [10.1016/B978-0-12-811907-5.00005-1](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811907-5.00005-1)
- 28) Green, R. (2017). **Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist.** *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 129(19), 2603-2611. DOI: [10.1182/blood-2016-10-569186](https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-569186)
- 29) Tefferi, A., & Pruthi, R. K. (1994). **The biochemical basis of cobalamin deficiency.** In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 69, No. 2, pp. 181-186). Elsevier.
- 30) Scott, J. M. (1999). **Folate and vitamin B12.** *Proceedings of the Nutrition Society*, 58(2), 441-448. DOI: [10.1017/S0029665199000580](https://doi.org/10.1017/S0029665199000580)

- 31) Friso, S., Udali, S., De Santis, D., & Choi, S. W. (2017). **One-carbon metabolism and epigenetics.** *Molecular aspects of medicine*, 54, 28-36. DOI: [10.1016/j.mam.2016.11.007](https://doi.org/10.1016/j.mam.2016.11.007)
- 32) Koury, M. J., & Ponka, P. (2004). **New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron.** *Annu. Rev. Nutr.*, 24, 105-131. DOI: [10.1146/annurev.nutr.24.012003.132306](https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.24.012003.132306)
- 33) Allen, R. H., Stabler, S. P., Savage, D. G., & Lindenbaum, J. (1993). **Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency.** *The FASEB journal*, 7(14), 1344-1353. DOI: [10.1096/fasebj.7.14.7901104](https://doi.org/10.1096/fasebj.7.14.7901104)
- 34) Means, R. T., & Fairfield, K. M. (2021). **Causes and pathophysiology of vitamin B12 and folate deficiencies.** *UpToDate. Post TW (ed): UpToDate, Waltham, MA.*
- 35) Allen, L. H., Miller, J. W., De Groot, L., Rosenberg, I. H., Smith, A. D., Refsum, H., & Raiten, D. J. (2018). **Biomarkers of Nutrition for Development (BOND): vitamin B-12 review.** *The Journal of nutrition*, 148(suppl_4), 1995S-2027S. DOI: [10.1093/jn/nxy201](https://doi.org/10.1093/jn/nxy201)
- 36) Rodriguez, N. M., & Shackelford, K. (2021). **Pernicious anemia.** *StatPearls [Internet].*
- 37) Htut, T. W., Thein, K. Z., & Oo, T. H. (2021). **Pernicious anemia: Pathophysiology and diagnostic difficulties.** *Journal of Evidence-Based Medicine*, 14(2), 161-169. DOI: [10.1111/jebm.12435](https://doi.org/10.1111/jebm.12435)
- 38) Bizzaro, N., & Antico, A. (2014). **Diagnosis and classification of pernicious anemia.** *Autoimmunity reviews*, 13(4-5), 565-568. DOI: [10.1016/j.autrev.2014.01.042](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.042)
- 39) Neumann, W. L., Coss, E., Rugge, M., & Genta, R. M. (2013). **Autoimmune atrophic gastritis—pathogenesis, pathology and management.** *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 10(9), 529-541. DOI: [10.1038/nrgastro.2013.101](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.101)
- 40) Halicioglu, O., Sutcuoglu, S., Koc, F., Ozturk, C., Albudak, E., Colak, A., et al. (2012). **Vitamin B12 and folate statuses are associated with diet in pregnant women, but not with anthropometric measurements in term newborns.** *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25(9), 1618-1621. DOI: [10.3109/14767058.2011.648244](https://doi.org/10.3109/14767058.2011.648244)
- 41) Hepburn, M. J., Dyal, K., Runser, L. A., Barfield, R. L., Hepburn, L. M., & Fraser, S. L. (2004). **Low serum vitamin B12 levels in an outpatient HIV-infected population.** *International journal of STD & AIDS*, 15(2), 127-133. DOI: [10.1258/095646204322764334](https://doi.org/10.1258/095646204322764334)
- 42) Shah, M., Simha, V., & Garg, A. (2006). **Long-term impact of bariatric surgery on body weight, comorbidities, and nutritional status.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(11), 4223-4231. DOI: [10.1210/jc.2006-0557](https://doi.org/10.1210/jc.2006-0557)
- 43) Ahmed, M. A., Muntingh, G., & Rheeder, P. (2016). **Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy.** *BMC Pharmacology and Toxicology*, 17(1), 1-10. DOI: [10.1186/s40360-016-0088-3](https://doi.org/10.1186/s40360-016-0088-3)

- 44) Mazokopakis, E. E., & Starakis, I. K. (2012). **Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency.** *Diabetes research and clinical practice*, 97(3), 359-367. DOI: [10.1016/j.diabres.2012.06.001](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.06.001)
- 45) Bauman, W. A., Shaw, S., Jayatilleke, E., Spungen, A. M., & Herbert, V. (2000). **Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin.** *Diabetes care*, 23(9), 1227-1231. DOI: [10.2337/diacare.23.9.1227](https://doi.org/10.2337/diacare.23.9.1227)
- 46) Ketwaroo, G. A., & Graham, D. Y. (2019). **Rational use of pancreatic enzymes for pancreatic insufficiency and pancreatic pain.** *Therapeutic Enzymes: Function and Clinical Implications*, 323-343. DOI: [10.1007/978-981-13-7709-9_14](https://doi.org/10.1007/978-981-13-7709-9_14)
- 47) Kristiansen, M., Aminoff, M., Jacobsen, C., De La Chapelle, A., Krahe, R., Verroust, P. J., et al. (2000). **Cubilin P1297L mutation associated with hereditary megaloblastic anemia 1 causes impaired recognition of intrinsic factor–vitamin B12 by cubilin.** *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 96(2), 405-409.
- 48) Tanner, S. M., Li, Z., Perko, J. D., Öner, C., Çetin, M., Altay, Ç., ... & de la Chapelle, A. (2005). **Hereditary juvenile cobalamin deficiency caused by mutations in the intrinsic factor gene.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(11), 4130-4133. DOI: [10.1073/pnas.0500517102](https://doi.org/10.1073/pnas.0500517102)
- 49) Carmel, R., Parker, J., & Kelman, Z. (2009). **Genomic mutations associated with mild and severe deficiencies of transcobalamin I (haptocorrin) that cause mildly and severely low serum cobalamin levels.** *British journal of haematology*, 147(3), 386-391. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2009.07855.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07855.x)
- 50) Coelho, D., Suormala, T., Stucki, M., Lerner-Ellis, J. P., Rosenblatt, D. S., Newbold, R. F., et al. (2008). **Gene identification for the cblD defect of vitamin B12 metabolism.** *New England Journal of Medicine*, 358(14), 1454-1464. DOI: [10.1056/NEJMoa072200](https://doi.org/10.1056/NEJMoa072200)
- 51) Stouten, K., Riedl, J. A., Droogendijk, J., Castel, R., van Rosmalen, J., van Houten, R. J., et al. (2016). **Prevalence of potential underlying aetiology of macrocytic anaemia in Dutch general practice.** *BMC family practice*, 17(1), 1-8. DOI: [10.1186/s12875-016-0514-z](https://doi.org/10.1186/s12875-016-0514-z)
- 52) Lindenbaum, J., Rosenberg, I. H., Wilson, P. W., Stabler, S. P., & Allen, R. H. (1994). **Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population.** *The American journal of clinical nutrition*, 60(1), 2-11. DOI: [10.1093/ajcn/60.1.2](https://doi.org/10.1093/ajcn/60.1.2)
- 53) Gudgeon, P., & Cavalcanti, R. (2015). **Folate testing in hospital inpatients.** *The American journal of medicine*, 128(1), 56-59. DOI: [10.1016/j.amjmed.2014.08.020](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.08.020)
- 54) Means, R. T., & Fairfield, K. M. (2020). **Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency.** *Uptodate. April-2021. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-vitamin-b12-and-folate-deficiency.*
- 55) Stabler, S. P. (2013). **Vitamin B12 deficiency.** *New England Journal of Medicine*, 368(2), 149-160. DOI: [10.1056/NEJMcp1113996](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1113996)

- 56) Green, R., & Mitra, A. D. (2017). **Megaloblastic anemias: nutritional and other causes.** *Medical Clinics*, 101(2), 297-317. DOI: [10.1016/j.mcna.2016.09.013](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.013)
- 57) Hemmer, B., Glocker, F. X., Schumacher, M., Deuschl, G., & Lücking, C. H. (1998). **Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging findings.** *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 65(6), 822-827. DOI: [10.1136/jnnp.65.6.822](https://doi.org/10.1136/jnnp.65.6.822)
- 58) Devalia, V., Hamilton, M. S., Molloy, A. M., & British Committee for Standards in Haematology. (2014). **Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders.** *British journal of haematology*, 166(4), 496-513. DOI: [10.1111/bjh.12959](https://doi.org/10.1111/bjh.12959)
- 59) Oberley, M. J., & Yang, D. T. (2013). **Laboratory testing for cobalamin deficiency in megaloblastic anemia.** *American journal of hematology*, 88(6), 522-526. DOI: [10.1002/ajh.23421](https://doi.org/10.1002/ajh.23421)
- 60) Solomon, L. R. (2005). **Cobalamin-responsive disorders in the ambulatory care setting: unreliability of cobalamin, methylmalonic acid, and homocysteine testing.** *Blood*, 105(3), 978-985. DOI: [10.1182/blood-2004-04-1641](https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1641)
- 61) Yetley, E. A., Pfeiffer, C. M., Phinney, K. W., Bailey, R. L., Blackmore, S., Bock, J. L., et al. (2011). **Biomarkers of vitamin B-12 status in NHANES: a roundtable summary.** *The American journal of clinical nutrition*, 94(1), 313S-321S. DOI: [10.3945/ajcn.111.013243](https://doi.org/10.3945/ajcn.111.013243)
- 62) Jarquin Campos, A., Risch, L., Nydegger, U., Wiesner, J., Vazquez Van Dyck, M., Renz, H., et al. (2020). **Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, vitamin B12, methylmalonic acid, and homocysteine in detecting B12 deficiency in a large, mixed patient population.** *Disease markers*, 2020. DOI: [7468506/2020/10.1155](https://doi.org/7468506/2020/10.1155)
- 63) Savage, D. G., Lindenbaum, J., Stabler, S. P., & Allen, R. H. (1994). **Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies.** *The American journal of medicine*, 96(3), 239-246. DOI: [10.1016/0002-9343\(94\)90149-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90149-x)
- 64) Carmel, R. (1988). **Pepsinogens and other serum markers in pernicious anemia.** *American journal of clinical pathology*, 90(4), 442-445. DOI: [10.1093/ajcp/90.4.442](https://doi.org/10.1093/ajcp/90.4.442)
- 65) Mazokopakis, E. E. (2012). **The old Schilling test as a necessary criterion at present for the diagnosis of food-cobalamin malabsorption (FCM) syndrome.** *Hell J Nucl Med*, 15(3), 262-263.
- 66) Langan, R. C., & Goodbred, A. J. (2017). **Vitamin B12 deficiency: recognition and management.** *American family physician*, 96(6), 384-389.
- 67) Means Jr, R. T., Fairfield, K. M., & Kunins, L. (2021). **Treatment of Vitamin B12 and Folate Deficiencies.** *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate.
- 68) Carmel, R. (2008). **How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency.** *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 112(6), 2214-2221. DOI: [10.1182/blood-2008-03-040253](https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-040253)
- 69) Carmel R, Watkins D, Rosenblatt DS.(2015). **Megaloblastic anemia.** In: Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, 8th ed,

- Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia. Vol 1, p.308.
- 70) Wang, H., Li, L., Qin, L. L., Song, Y., Vidal-Alaball, J., & Liu, T. H. (2018). **Oral vitamin B 12 versus intramuscular vitamin B 12 for vitamin B 12 deficiency.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3). DOI: [10.1002/14651858.CD004655.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004655.pub3)
- 71) Butler, C. C., Vidal-Alaball, J., Cannings-John, R., McCaddon, A., Hood, K., Papaioannou, A., et al. (2006). **Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials.** *Family practice*, 23(3), 279-285. DOI: [10.1093/fampra/cml008](https://doi.org/10.1093/fampra/cml008)
- 72) Vasconcelos, O. M., Poehm, E. H., McCarter, R. J., Campbell, W. W., & Quezado, Z. M. (2006). **Potential outcome factors in subacute combined degeneration.** *Journal of general internal medicine*, 21(10), 1063-1068. DOI: [10.1111/j.1525-1497.2006.00525.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2006.00525.x)
- 73) Healton, E. B., Savage, D. G., Brust, J. C., Garrett, T. J., & Lindenbaum, J. (1991). **Neurologic aspects of cobalamin deficiency.** *Medicine*, 70(4), 229-245. DOI: [10.1097/00005792-199107000-00001](https://doi.org/10.1097/00005792-199107000-00001)
- 74) Balci, Y. I., Ergin, A., Karabulut, A., Polat, A., Doğan, M., & Küçüktaşçı, K. (2014). **Serum vitamin B12 and folate concentrations and the effect of the Mediterranean diet on vulnerable populations.** *Pediatric hematology and oncology*, 31(1), 62-67. DOI: [10.3109/08880018.2013.829894](https://doi.org/10.3109/08880018.2013.829894)
- 75) Centers for Disease Control and Prevention (CDC. (2003). **Neurologic impairment in children associated with maternal dietary deficiency of cobalamin--Georgia, 2001.** *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 52(4), 61-64.

الملاحق:

الملحق رقم 1 استمارة البحث

استمارة بحث: مقارنة بين فعالية العلاج الفموي والعضلي بمركبات الكوبالامين عند مرضى فقر الدم بعوز فيتامين B ₁₂					
الاسم:		العمر:		الجنس:	
رقم الإضبارة:		رقم الهاتف:		تاريخ القبول:	
طريقة المعالجة					
فموي			عضلي		
التقييم المخبري في مختلف مراحل الدراسة					
قبل العلاج 0	أسبوع 1	الأسبوع 4	الأسبوع 8	الأسبوع 12	
					B12
					Hb
					WBC
					PLT
					MCV
					الشبكيات
					هيموسيسيتين

الملحق رقم 2. الموافقة المستنيرة.



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

مقارنة بين فعالية العلاج الفموي والعصلي بمركبات الكوبالامين عند مرضى فقر الدم بعوز فيتامين B12

اسمي عبد الله ماهر عثمان طالب الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص أمراض الدم في كلية الطب البشري - جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى مقارنة بين فعالية العلاج الفموي والعصلي بمركبات الكوبالامين عند مرضى فقر الدم بعوز فيتامين B12.

ويتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات والإجراءات التالية:

- إجراء استجواب سريري.
- إجراء تقييم مخبري شامل يتضمن:
 - تقييم مستوى فيتامين B12 والخضاب و MCV في الأسابيع 0، 4، 8، 12 من بدء العلاج.
 - تقييم مستوى WBC و PLT قبل البدء بالعلاج وبعد 4 أسابيع من بدء العلاج.
 - تقييم مستوى الشبكيات قبل البدء بالعلاج وبعد أسبوع من بدء العلاج.
 - تقييم مستوى الهيموسيتين قبل البدء بالعلاج وبعد 4 أسابيع من بدء العلاج.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملاء استبيان خاص بالبحث، علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية، ولقد أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء).

كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض، وعدم إعطاء أي دواء تجريبي، أو أي تدخل دوائي، أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشاركة لن يحصل على أية تعويضات، أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة. وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت، فمن يرغب المشاركة فيسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

المخاطر والفوائد:

- لا توجد أي مخاطر لنقصان المجرأة لدى المرضى المشاركين في البحث.
- الفوائد تكمن في مقارنة فعالية العلاج الفموي والعصلي لعوز فيتامين B12.

الموافقة على المشاركة:

لقد اطّلت وأدرت محتوى الموافقة المستنيرة، وأوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء، وبدون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع .

الرقم المتسلسل للمشارك ()

التوقيع:

التاريخ: / /

ملاحظة:

بالنسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلته.

Abstract:

Background: Vitamin B12 deficiency is common and its incidence increases with age and is the most common cause of megaloblastic anemia. Vitamin B12 deficiency is treated with intramuscular (IM) cobalamin complexes. Some researchers have suggested that oral cobalamin (PO) therapy may be effective in treating this condition, with the advantages of ease of administration and low cost.

Aim: The aim of this study is to compare the efficacy of oral and intramuscular cobalamin therapy in patients with vitamin B12 deficiency megaloblastic anemia.

Materials and Methods: A prospective study that included patients with vitamin B12 deficiency megaloblastic anemia who visited the hematology clinic at Damascus University Hospitals (Al-Mowasat University Hospital, Al-Assad University Hospital) in the period between 1/1/2020 and 1/1/2021. The data collected included age, gender, comorbidities, laboratory evaluation (vitamin B12, hemoglobin, WBC, PLT, MCV, homocysteine, reticulocytes) at weeks 0, 4, 8, 12. Patients were divided into two groups according to the method of treatment (group Oral therapy and muscle therapy group). The predictive value (P-value) was considered statistically significant if it was less than 0.05.

Results: This study included 76 patients (45 males, 31 females, mean age 45.7 ± 15 years). The oral treatment group included 37 patients and the intramuscular treatment group included 39 patients. At the end of the fourth week of starting treatment, all patients in both groups had vitamin B12 values greater than 300 pg/mL although the mean was higher in the intramuscular group (1875 pg/mL) compared to the oral treatment group (1046 pg/mL) with significant significance Statistics (P-value = 0.008). As for weeks 8, and 12, the values were similar in the two groups. Mean hemoglobin at weeks 4, 8, and 12 was close in the two groups without statistical significance (P-value > 0.05).

Conclusion: Oral cobalamin therapy in patients with vitamin B12 deficiency anemia is as effective as intramuscular therapy.

Keywords: Vitamin B12 deficiency – cobalamin – homocysteine – intramuscular treatment – oral treatment.

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education and Scientific Research

Damascus university

Faculty of Human Medicine

Internal Medicine Department



**Comparing the Efficacy of Oral versus Intramuscular
Treatment with Cobalamin Compounds in Patients with
Vitamin B12 Deficiency Anemia**

**Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate, subspecialized
in hematology**

Graduate student preparation

Abdullah Maher Othman

Supervisor

Prof. Dr. Amin Suleiman

2022