جامعة دمشق

كلية الطب البشري

مقارنة مستويات الفيتامين ب12 بين أطفال تأخر التطور الروحي الحركي والأطفال الطبيعيين

Comparison of the vitamin B12 levels between mental retarded children and normal children

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في

طب الأطفال

برئاسة

أ . د . سمير سرور

إشراف

أ . د . ديانا الأسمر

إعداد د . هدى محمد المشعل

الفهرس :

المقدمة النظرية ----------3

تعريف الفيتامين ب12 ----------3

الاستقلاب ----------3

الحاجة اليومية الموصى بها ----------4

الآلية المرضية ----------4

التظاهرات السريرية ----------6

الموجودات المخبرية ----------7

التشخيص ----------8

العلاج ----------9

مبررات البحث ----------10

هدف مشروع البحث ----------10

تصميم البحث ----------10

العينة البحثية ----------11

الطرائق ----------11

مصادر المعلومات ----------*12*

تحليل البيانات ----------*12*

النتائج ----------14

المناقشة ----------24

التوصيات ----------26

المراجع ----------*27*

المقدمة النظرية :

الفيتامين ب12 : عبارة عامة تشمل جميع أشكال الكوبالامين الفعال حيوياً ، وهو فيتامين منحل بالماء يتألف من ذرة كوبالت cobalt مركزية وظيفية وحلقة كورين corrin مستوية ، Adenosylcobalamin وmethylcobalamin هي المشتقات الفعالة استقلابياً من الفيتامين ب12 والتي تعمل كعامل مساعد cofactor في عمليتين استقلابيتين أساسيتين هما : تمتيل methylation الهوموسستين homocysteine إلى ميتيونين methionine عبر methioninesynthase وقلب methyl-malonyl-coA إلى succinyl-coA عبر L-methyl-malonyl-coAmutase . النتائج والنتائج الثانوية لهذه العمليات الاستقلابية أساسية لاصطناع البروتين وDNA وRNA (1) . الاستقلاب التالي للميتيونين إلى s-adenosylmethionine (SAM) أساسي لتشكيل myelin ودعم سلامة الجهاز العصبي وتنظيم النواقل العصبية (2) . يصطنع الكوبالامين حصرياً بواسطة الكائنات المجهرية microorganism ، ويعتمد الإنسان على المصادر الحيوانية (لحم - سمك - بيض - حليب) لتأمين احتياجاته ، الأطفال الكبار والبالغين لديهم مخزون من الفيتامين ب12 يكفيهم ل 3 - 5 سنوات ، أما صغار الرضع المولودين لأمهات لديهن مخزون قليل من الفيتامين ب12 فقد تظهر العلامات السريرية لعوز الكوبالامين لديهم بالأشهر 6 - 18 الأولى من الحياة (1) .

الاستقلاب :

يتحرر الكوبالامين cobalamin (CBL) من بروتين الغذاء في المعدة عبر الهضم الببسيني peptic digestion . وبعدها يرتبط الكوبالامين مع haptocorrin (HC) وهو بروتين سكري لعابي salivary glycoprotein ، ويذهب معقد HC-CBL إلى العفج حيث يتم هضم HC بأنزيمات المعثكلة الحالة للبروتين pancreatic proteas ويتحرر الكوبالامين ثانيةً . وبعدها يرتبط الكوبالامين مع العامل الداخلي intrinsic factor (IF) وهو بروتين سكري آخر ينتج من الخلايا الجدارية المعدية parietal cells ، ويدخل معقد الكوبالامين - العامل الداخلي (IF-CBL) الخلايا المخاطية في الدقاق النهائي عبر مستقبل يتوسط الالتقام الخلوي endocytosis . يتدرك العامل الداخلي ضمن ليزوزومات lysosome الخلايا المعوية ويتحرر الكوبالامين . يصدر الناقل ABCC1 (أيضا يعرف ب MRP1) الكوبالامين للتيار الدموي ، حيث يرتبط CBL بالناقل البروتيني

transcobalamin (TC) بنسبة 20% تقريباً ويرتبط القسم المتبقي ب HC . يتقوض TC ضمن lysosomes في الخلايا ويتحرر الكوبالامين ، حيث يعالج هناك إلى وسائط مشتركة تدخل سبل اصطناع adenosylcobalamin وmethylcobalamin (1) .

الحاجة اليومية الموصى بها recommended dietary allowances (RDAs) :

تختلف الحاجة اليومية من الفيتامين ب12 تبعاً للعمر ، كما أن هناك توصيات خاصة لحالة الحمل والإرضاع ، وفقاً للجدول (1) :

العمر	الذكور	الإناث	الحامل	المرضع
من الولادة حتى عمر 6 أشهر	0.4 مكغ	0.4 مكغ		
7-12 شهر	0.5 مكغ	0.5 مكغ		
1-3 سنة	0.9 مكغ	0.9 مكغ		
4-8 سنة	1.2 مكغ	1.2 مكغ		
9-13 سنة	1.8 مكغ	1.8 مكغ		
14 سنة فما فوق	2.4 مكغ	2.4 مكغ	2.6 مكغ	2.8 مكغ

الجدول (1) الحاجة اليومية من الفيتامين ب12 (3)(4)

ويمكن تقدير الحاجة اليومية من الفيتامين ب12 عند الرضع ب 0.06 مكغ/كغ/يوم (5) .

الآلية المرضية etiology :

يمكن أن ينتج عوز الفيتامين ب12 عن :

- الوارد الغذائي غير الكافي من الكوبالامين
- سوء الامتصاص المعوي للمعقد IF-cbl
- نقص العامل الداخلي
- غياب الناقل البروتيني ل ب12

الوارد الغذائي غير الكافي من ب12 :

عوز الفيتامين ب12 عند الرضع هو عوز غذائي غالباً ، ينتج عن المستويات المنخفضة من الكوبالامين في حليب الأم ، ويتظاهر فقر الدم كبير الأرومات المرافق في السنة الأولى من العمر عادةً . قد يكون العوز لدى الأم بسبب :

- فقر دم وبيل
- أمراض معدية معوية مثل الإنتان بالملوية البوابية helicobacter pylori والداء الزلاقي وداء كرون وقصور البنكرياس
- مجازة معدية سابقة gastric bypass
- العلاج ب proton pump inhibitor
- قلة الوارد الغذائي بسبب حمية نباتية صارمة (1)
- موانع الحمل الفموية (6) والميتفورمين (7) والكحولية المزمنة (8)

لحسن الحظ يحافظ معظم الأطفال لأمهات لديهن عوز الفيتامين ب12 على مستوى كاف من الكوبالامين لدعم التطور اللازم قبل الولادة ، وذلك نتيجة للنقل المشيمي الفعال للكوبالامين في الرحم . يولد هؤلاء الأطفال مع مخزون قليل من الكوبالامين ويترافق نضوب هذا المخزون مع البدء التدريجي للتظاهرات السريرية ، يؤدي تعويض الفيتامين ب12 إلى تحسن سريع غالباً ، وبشكل معاكس يؤدي العوز لفترات طويلة إلى اضطرابات دائمة . العوز الغذائي خلال مرحة الطفولة والبلوغ غير شائع في البلدان العالية الدخل ، ولكن قد ينتج كما لدى البالغين من حمية نباتية صارمة (1).

سوء الامتصاص :

يمكن أن تؤدي جراحة المعدة أو الأدوية المؤثرة في إفراز الحمض المعدي إلى عوز العامل الداخلي وبالتالي نقص امتصاص الفيتامين ب12 . قد يؤدي قصور البنكرياس أيضاً إلى عوز الكوبالامين نتيجة لاضطراب انشطار وتشكيل معقد العامل الداخلي . قد يعاني المصابون بالتهاب الأمعاء والكولون النخري عند الوليد والداء المعوي الالتهابي والداء الزلاقي والاستئصال الجراحي للقسم النهائي من الدقاق من اضطراب امتصاص الفيتامين ب12 . قد يسبب فرط التكاثر الجرثومي في الأمعاء عوز فيتامين ب12 ، وهنا يمكن أن يتلو العلاج بالصادات المناسبة استجابة دموية . في هذه الحالات يكون مستوى الفيتامين ب12 المصلي منخفض ، وتحتوي الرشافة المعدية على عامل داخلي .

عوز العامل الداخلي الوراثي :

وهو اضطراب جسمي متنحي نادر ، يختلف عن فقر الدم الوبيل النموذجي عند الكهول بأن الحمض المعدي يفرز بشكل طبيعي وبأن المعدة سليمة نسيجياً ، وهو لا يترافق بوجود أضداد أو اضطرابات بالغدد الصم . تعويض الفيتامين ب12 فموياً غير فعال عادة ، ويتوجب إعطائه حقناً مدى الحياة ليتم تجاوز العيب في الامتصاص.

فقر الدم الوبيل الكلاسيكي (التهاب المعدة المناعي الذاتي) :

يصيب الكهول عادةً والأطفال بشكل نادر ، يتظاهر فقر الدم الوبيل الشبابي بمرحلة البلوغ عادةً ، ويترافق المرض في مثل هذه الحالات بوجود العديد من الأضداد القابلة للكشف من ضمنها أضداد موجهة ضد العامل الداخلي ومضخة Hydrogen potassium adenosine triphosphatase proton pump في الخلايا الجدارية المعدية ، قد يعاني هؤلاء الأطفال من اضطرابات مناعية أخرى ، وقد يحدث ضمور بمخاطية المعدة .

غياب الناقل البروتيني للفيتامين ب 12 :

وهو سبب نادر لفقر الدم كبير الأرومات (1) .

التظاهرات السريرية :

يتظاهر عوز الكوبالامين عادةً بأعراض غير نوعية مثل الضعف والنعاس واضطرابات الأكل وفشل النمو والهياج ، من الموجودات الشائعة الأخرى الشحوب والتهاب اللسان والإقياء والإسهال واليرقان . يمكن أن تتضمن الأعراض العصبية : خدر واضطراب حس ورخاوة وعسر حركة وحركات غير طبيعية واختلاجات وبلادة وتأخر تطور روحي حركي أو تراجع التطور وتأخر لغوي وتغيرات نفسية وصغر محيط الرأس . قد تحدث الاضطرابات العصبية الناتجة عن عوز الفيتامين ب12 بغياب أي تظاهرات دموية (1) (9) . وفي دراسة الدكتور جوزيف شاندي Dr joseph chandy وهي دراسة راجعة (ongoing) retrospective بين عامي 1981 - 2006 في مركز shinwell medical في country durhan (2) أوضح أنه علينا أن نشك بعوز الكوبالامين لدى جميع المرضى المراجعين بأعراض عصبية نفسية أو فقر دم غير مفسر ، وعلينا أن نعطي انتباه خاص للمرضى مع

عوامل خطر مثل : كبار السن والنباتيين ومرضى الإيدز والأمراض المعدية المعوية والأمراض المناعية الذاتية والقصة العائلية لعوز الفيتامين ب12 . لا يرافق فقر الدم كبير الكريات جميع حالات عوز الكوبالامين ، والأعراض العصبية النفسية المعزولة هي التظاهرة الوحيدة للعوز عادةً ، ولكن سيظهر النقي في معظم الحالات تغيرات ميغالوبلاستيكية megaloblastic . يوجد 4 مراحل لعوز الفيتامين ب12 :

المرحلة الأولى : المستوى المصلي للفيتامين ب12 وholotranscobalamin II منخفض ، لا اضطرابات استقلابية أو سريرية .

المرحلة الثانية : تبدأ مخازن البلازما والخلايا من الفيتامين ب12 بالنضوب ، المستوى المصلي للفيتامين ب12 منخفض ، تظهر الاضطرابات الاستقلابية .

المرحلة الثالثة : المستوى المصلي للفيتامين ب12 وholotranscobalamin II منخفض ، مستوى homocysteine (HCY) و methylmalonicacid (MMA) مرتفع ، تظهر أعراض عصبية نفسية مع تغيرات دموية طفيفة دون فقر دم .

المرحلة الرابعة : يميزها العلامات السريرية ، معايير أديسون addisonian critereria في شكل الكرية الحمراء وانخفاض الخضاب والكريات البيضوية الكبيرة ، تظاهرات كلاسيكية لفقر دم وبيل .

يحتاج التطور خلال المراحل السابقة عدة سنوات . ترافق عوز الفيتامين ب12 في هذه الدراسة مع أعراض عصبية نفسية بنسبة 10 - 13 % وليس كالاعتقاد السابق 0.06 - 0.2 % . يؤدي تأخر التشخيص والعلاج إلى أعراض عصبية نفسية غير قابلة للتراجع ، تنبئ شدة وحدة الأعراض بوجود أذية دائمة حتى بعد العلاج . يجب أن نجري مسح (معايرة ب12 وب9) عندما نشك بعوز الفيتامين ب12 سريرياً حتى وإن كانت قيم الخضاب وحجم الكرية الوسطي طبيعية . معايرة ب12 تبقى وسيلة رخيصة وفعالة في وضع التشخيص .

الموجودات المخبرية :

التظاهرات الدموية لعوز الفيتامينين ب9 وب12 متطابقة ، فقر الدم الناتج عن عوز الكوبالامين هو فقر دم كبير الكريات حيث تصبح الكريات الحمراء بيضوية وكبيرة قد تكون العدلات كبيرة وزائدة التفصص ، قد يحدث في الحالات المتقدمة قلة عدلات

وقلة صفيحات مقلدة فقر الدم اللامصنع أو الابيضاض . المستوى المصلي للفيتامين ب12 منخفض . التراكيز المصلية من homocysteine وmethylmalonicacid مرتفعة عادة (1) . يعتبر تركيز حمض الميثيل مالونيل في البلازما أو البول (الطبيعي من 0 - 3.5 مغ/24 ساعة) مقياس مباشر لمخازن الكوبالامين في الأنسجة ، وتعتبر زيادة هذا التركيز المؤشر الأول لعوز الفيتامين ب12 ، لا تتأثر قيم هذا الاختبار بالتركيز المصلي لحمض الفوليك ، ولكن يرتفع الميثيل مالونيل بشكل معتدل لدى مرضى القصور الكلوي (10) . تفيد معايرة الهوموسستين الكلي في حالات عوز الفيتامينين ب12 وب9 وفي حالات الخطورة العالية لحدوث داء قلبي وعائي (CVD) ولدى المصابين ببيلة الهوموسستين ومرضى القصور الكلوي (11) . التراكيز المصلية من الحديد وحمض الفوليك طبيعية أو مرتفعة . فعالية lactatdehydrogenase المصلية مرتفعة بشكل واضح وتعكس بذلك تكون الكريات الحمر غير الفعال . وقد نجد ارتفاع متوسط بالمستوى المصلي للبيلروبين (2- 3 مغ/د.ل) (1) .

التشخيص :

القصة المرضية الشاملة أساسية للتعرف على إمكانية عوز الكوبالامين ، قد تشير الأعراض السريرية والقصة التغذوية والسوابق المرضية والجراحية والقصة الدوائية إلى أفكار هامة . قد يظهر الفحص السريري موجودات تتوافق مع العوز مثل الهياج والشحوب والأعراض العصبية النوعية . تقدم الموجودات المخبرية الماسحة (المذكورة سابقاً) معلومات هامة ، ولكن قد نحتاج اختبارات نوعية أكثر لنثبت عوز الفيتامين ب12 وأسبابه . على الرغم من أن المستويات المنخفضة بشدة مشخصة لعوز الكوبالامين ولكن قد لا تكون الحالة كذلك ، والنتائج السلبية والإيجابية الكاذبة شائعة باستخدام الاختبارات المتاحة حالياً ، نتيجة لذلك من الحكمة ألا نستبعد عوز الفيتامين ب12 خاصة بوجود الأعراض السريرية وفقر الدم كبير الكريات والموجودات المرضية على اللطاخة الدموية ومستوى الفولات الطبيعي . كان اختبار schilling (قياس امتصاص الكوبالامين) المعيار الذهبي لوضع تشخيص عوز الفيتامين ب12 في الماضي ، هذا الاختبار غير متاح حالياً ولا يوجد بديل له . أضداد العامل الداخلي وأضداد الخلايا الجدارية مفيدة لوضع تشخيص فقر الدم الوبيل . عندما نشخص عوز الفيتامين ب12 لدى الرضيع علينا استقصاء عوز غذائي أو سوء امتصاص لدى والدته (1) .

العلاج :

لم تدرس بروتوكولات العلاج بشكل جيد لدى الأطفال ، يحدد سبب عوز الفيتامين ب12 جرعة المعالجة ومدتها ، ويجب أن تضبط الجرعة وفقاً للحالة السريرية والقيم المخبرية ، قد يفيد استخدام جرعات صغيرة من الفيتامين ب12 كاختبار تشخيصي وعلاجي عندما نشك بعوز الفيتامين ب12 (1) . من الطرق المقترحة للمعالجة :

المعالجة العضلية : يتضمن بروتوكول المعالجة العضلية الجدول (2) جرعة 1 مغ يومياً لمدة أسبوع ، متبوعة بجرعة 1 مغ أسبوعياً لمدة شهر ، ثم إن كان السبب ثابت غير قابل للإصلاح (كما في حالة الاستئصال الجراحي للدقاق) نتابع بجرعة 1 مغ شهرياً طيلة العمر ، أما في الحالات القابلة للعلاج (الحمية والأدوية ومتلازمات سوء الامتصاص القابلة للعلاج ..) يمكن إيقاف البروتوكول بعد معالجة السبب . هناك بعض الدراسات التي توصي بالمعالجة بجرعة أقل من سابقتها (100ميكروغرام) . لم تكن هناك ملاحظات كثيرة حول تطبيق الجرعات العالية من الكوبالامين على اعتبار أنها غير مكلفة ولا تحدث سمية والكمية الزائدة التي تصل للجسم تطرح عن طريق البول ، بشكل معاكس فإن استخدام الجرعات المنخفضة من الكوبالامين قد يؤدي إلى بطء في الاستجابة وهذا لا يتناسب مع معالجة الأعراض العصبية الشديدة والتي قد تصبح غير عكوسة في حال تأخير العلاج (10) .

المعالجة الفموية : وهي طرق بديلة وفعالة لكنها تعتمد على مطاوعة المريض للجرعات العالية من الفيتامين ب12 (1 - 2 مغ/اليوم) ، الأصل في هذه المقاربة هو اعتماد سبيل نقل ثانوي غير معتمد على العامل الداخلي أو على وجود دقاق فعال وظيفياً . وبما أن الامتصاص قد يكون عشوائياً هنا ، فربما يكون من الأمثل اللجوء إلى هذا الطريق بعد وصول الكوبالامين المصلي إلى حالة السواء بالمعالجة العضلية (12).

ننهي المعالجة بعد أن يتصحح العوز بشكل كامل ، على كل حال المراقبة مدى العمر حتمية (معايرة سنوية للفيتامين ب12 المصلي) ، وفي حال نكس العوز والأعراض خلال فترة 6 أشهر حتى 3 سنوات نعطي معالجة مدى الحياة (1) .

طريق الإعطاء	الجرعة المبدئية	جرعة الصيانة
فموي	1000-2000 مكغ يومياً لمدة 2-1 أسبوع	1000 مكغ يومياً
عضلي	100-1000 مكغ يومياً لمدة 2-1 أسبوع	100-1000 مكغ كل 3-1 شهر

الجدول (2) برنامج المعالجة بالفيتامين ب12 (13)

مبررات البحث:

تكمن أهمية البحث في أن عوز الفيتامين ب12 شائع في جميع بلدان العالم النامية منه والمتقدمة ، وأنه في أحد الأوقات كان عوز الفيتامين ب12 مرادف لفقر الدم كبير الكريات ، ولكن الآن من المعروف أن التظاهرات الدموية قد تكون متأخرة وأن التظاهرات العصبية والنفسية مسيطرة عادةً وقد تكون العلامة الوحيدة ، وهي تظاهرات قابلة للتراجع بشكل تام وسريع في حال التشخيص الباكر والتدبير المناسب بتعويض الفيتامين ، في حين أن التشخيص المتأخر قد يؤدي إلى إصابة عصبية غير عكوسة .

هدف مشروع البحث :

- تقصي وجود عوز الفيتامين ب12 لدى أطفال تأخر التطور الروحي الحركي في سورية وتحديد نسبة انتشاره والمقارنة مع الأطفال الطبيعيين .
- تبيان عوامل الخطورة الأهم والدالة على ضرورة استقصاء مستوى الفيتامين ب12 لدى الأطفال .
- دراسة الحالة التغذوية للأطفال وعلاقتها مع عوز الفيتامين ب12 .

تصميم البحث :

دراسة مستقبلية وصفية prospective observational study تحليلية من النمط حالة شاهد ، حيث تم دراسة مجموعة من الأفراد لديهم تأخر تطور روحي حركي وقارناهم بمجوعة شاهد أطفال طبيعيي التطور الروحي الحركي ، ودرسنا مدى التعرض لعامل الخطر (عوز فيتامين ب12) في كلا المجموعتين خلال مدة زمنية 12 شهر من بداية كانون الثاني عام 2015 حتى نهاية كانون الأول عام 2015 .

العينة البحثية :

الأطفال المقبولين في مستشفى الأطفال الجامعي في شعبه المختلفة من جميع المحافظات السورية والذين لديهم تأخر تطور روحي حركي بغض النظر عن التوجه المبدئي لسببه ، وأعمارهم بين 6 أشهر إلى 3 سنوات ، وبلغ عددهم 51 حالة (22 أنثى و29 ذكر) .

الشاهد : أطفال مراجعين لعيادات المستشفى والذين هم طبيعيي التطور الروحي الحركي ، بنفس الفئة العمرية بين 6 أشهر إلى 3 سنوات ، وبلغ عددهم 39 طفل (20 أنثى و19 ذكر) .

الطرائق methods :

قمنا بقياس أطوال الأطفال باستخدام مسطرة أفقية للأطفال دون السنتين من العمر وعمودية للأطفال بعمر السنتين فما فوق ، وأخذنا أوزان الأطفال باستخدام ميزان واحد مع تخصيص الرضع دون السنة من العمر بميزانهم الخاص ، وتم قياس MUAC (محيط الذراع في منصف العضد) باستخدام شريط مخصص لذلك . وأسقطنا المقاسات على مخططات (z score) الصادرة عن منظمة الصحة العالمية WHO ، ودرسنا علاقة الحالة التغذوية للطفل مع المستوى المصلي للفيتامين ب12 ، علماً أن تعريف سوء التغذية الحاد وفق منظمة الصحة العالمية ومنظمة اليونيسيف الجدولين (3) و (4) .

الوزن/الطول	≤ 3- انحراف معياري	بين 2- و 3- انحراف معياري	> 2- انحراف معياري
التشخيص	سوء تغذية حاد شديد	سوء تغذية حاد متوسط	طبيعي

الجدول (3) تعريف سوء التغذية وفقاً للوزن/الطول (14)

المواك	≤ 11.5 سم	11.5-12.5 سم	> 12.5 سم
التشخيص	سوء تغذية حاد شديد	سوء تغذية حاد متوسط	طبيعي

الجدول (4) تعريف سوء التغذية وفقاً للمواك (14)

وقمنا بإجراء تعداد آلي يتضمن خضاب الدم haemoglbin (HB) وحجم الكرية الوسطي mean corpuscular volume (MCV) وتعداد الكريات البيض white blood cell (WBC) والنسبة المئوية للعدلات neutrophils (Neut) وتعداد الصفيحات platelet (PLT) الجدول (5) ، وأجرينا لطاخة دموية blood smear (BS) يترافق عوز الفيتامين ب12 على BS مع الكريات الحمر البيضوية الكبيرة والخلايا الرمادية والخلايا المجزأة وأجسام هاول جولي والكريات الحمر المنواة والمعتدلات الكبيرة زائدة التفصص (10) .

عناصر الدم	القيم الطبيعية
HB	10.5 - 14 غ/د.ل
MCV	70 - 86 فمتولتر/الكرية الحمراء
WBC	6000 - 17500 كرية/ملم3
Neut	54% - 62% من تعداد الكريات البيض
PLT	150000 - 450000 /ملم3

الجدول (5) القيم الطبيعية لعناصر الدم (1)

وقمنا بتقدير درجة التطور الروحي الحركي للأطفال بحسب مقياس Denever II (15) .

القيم الطبيعية لمستوى الفيتامين ب12 المصلي : قمنا بتقسيم المرضى تبعاً لمستويات الفيتامين ب12 المصلي إلى فئتين وذلك وفقاً لتوصيات اللجنة الاستشارية guidelines and protocols (advisory committee) (16) :

الفئة الأولى : مستوى الفيتامين ب12 المصلي أقل من 200 بيكو غرام/ميلي ليتر ، تتوافق هذه الحالات غالباً مع تشخيص صريح لعوز الفيتامين ب12.

الفئة الثانية (المجموعة الحدية) : مستوى الفيتامين ب12 المصلي بين 200- 300 بيكوغرام/ميلي ليتر ، وفي هذه المجموعة يكون احتمال عوز الفيتامين ب12 ممكناً لكنه يحتاج إلى المزيد من الاستقصاءات للوصول إلى تشخيص دقيق ، وتأتي أهمية التأكيد على المجموعة الحدية من ضرورة التشخيص الباكر لعوز الفيتامين ب12 حتى قبل أن يصبح عرضياً لما يترتب على التأخير في التشخيص من عقابيل . القيم المرجعية للفيتامين ب12 في المصل تتراوح مابين 200 - 900 بكغ/مل . المجموعة الحدية مصطلح يرتبط بالقيم المصلية وليس بالحالة السريرية للمريض .

مصادر المعلومات :

تم أخذ الموافقة الأخلاقية من الأهل على إدخال أطفالهم في الدراسة أصولاً ، أخذنا القصة المرضية للطفل والتي تضمنت تغذيته والمهارات التي اكتسبها ، وتم إجراء فحص عصبي دقيق مع أخذ مقاسات الطفل ، وإدراج المعلومات في استبيان .

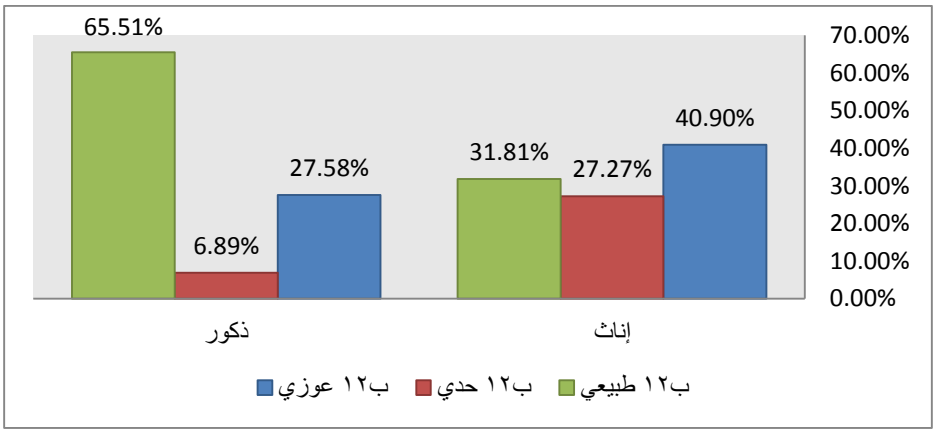
تحليل البيانات :

تم جمع البيانات المتعلقة بكافة الأطفال المشمولين بالدراسة وتحليلها باستخدام برنامج SPSS.V22 واستخدمنا اختبار كاي مربع (Pearson Chi-Square Test) عند مقارنة القيم العوزية والحدية والطبيعية للفيتامين ب12 بين مجموعتين أو أكثر ، واختبار مان ويتني (Mann-Whitney U) عند مقارنة متوسط قيم ب12 بين مجموعتين ، وقارنا النتائج (القيم الإحصائية) بالقيمة (0.05) فعندما تكون القيمة الإحصائية أكبر من 0.05 فلا يوجد علاقة واضحة أما في حال كانت أصغر من 0.05 فعندها تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائية هامة بين المجموعتين شاهد/مريض وضمن عينة المريض نفسها تبعاً للمتغيرات المدروسة .

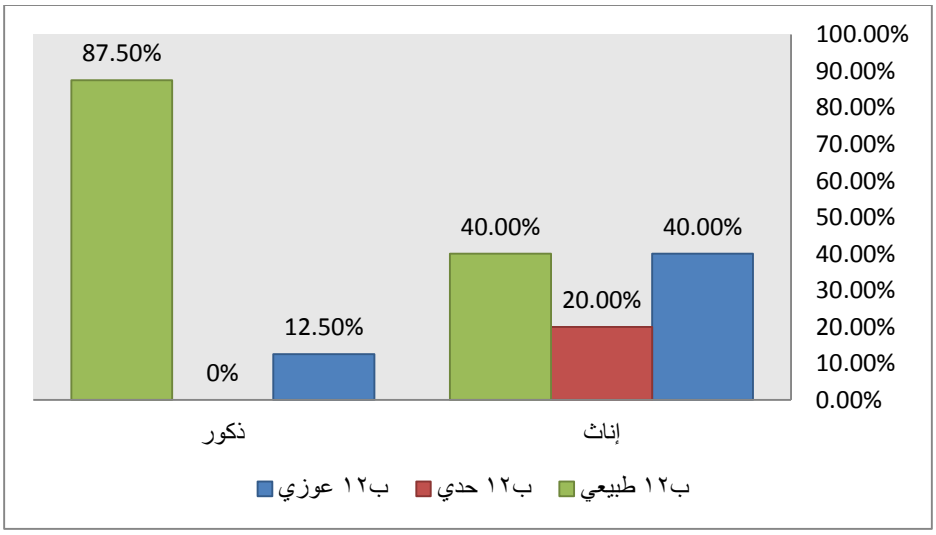
النتائج :

شملت الدراسة 51 حالة (22 أنثى و29 ذكر) بلغ متوسط ب12 لدى الإناث 290.13 (± 228.16) بكغ/مل وبلغ متوسط ب12 لدى الذكور457.17 (±296.25) بكغ/مل ، وبمقارنة المتوسط بين الجنسين وجدنا فارق إحصائي هام (p value = 0.031) الشكل (1) . شملت عينة الشاهد 26 طفل (10أنثى و16 ذكر) بلغ متوسط ب12 لدى الإناث 230.92 (± 156.38) بكغ/مل وبلغ متوسط ب12 لدى الذكور 568.36 (± 265.06) بكغ/مل ، وبمقارنة المتوسط بين الجنسين وجدنا فارق إحصائي هام (P value = 0.01) الشكل (2) .

الشكل (1) توزع قيم الفيتامين ب12 وفقاً للجنس لدى المرضى

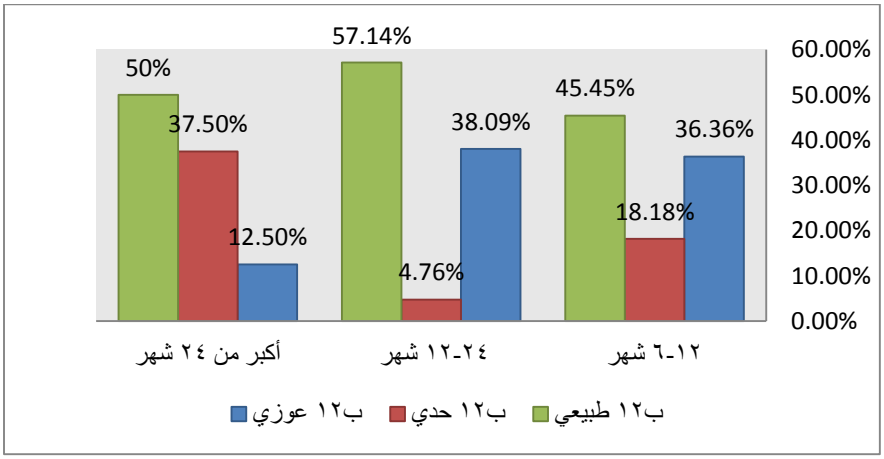


الشكل (2) توزع قيم الفيتامين ب12 وفقاً للجنس لدى الشاهد

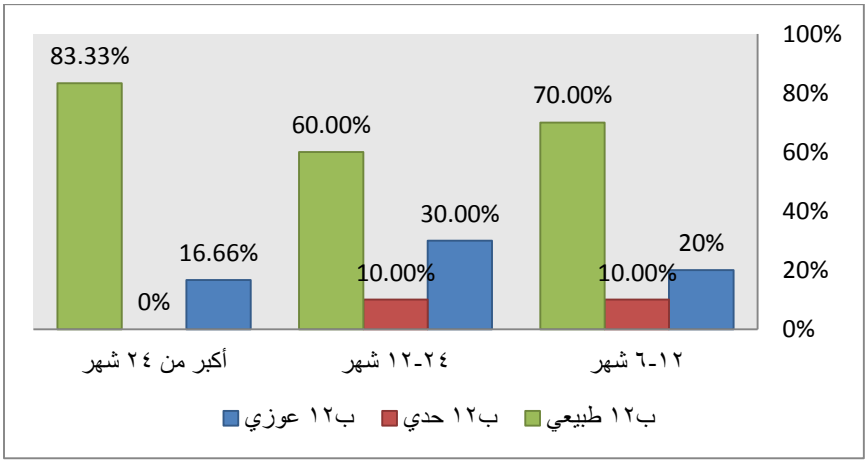


بلغ متوسط أعمار عينة المرضى 16.94 (± 8.49) شهر ، وبلغ متوسط أعمار المصابين بعوز الفيتامين ب12 منهم 15.38 (± 8.35) شهر ، بلغت نسبة عوز ب12 لدى المرضى بعمر 6-12 شهر 36.36% ولدى المرضى بعمر 12-24 شهر 38.09% ولدى المرضى بعمر 24 شهر فما فوق 12.5% الشكل (3) . بلغ متوسط أعمار عينة الشاهد 16.5 (± 8.41) شهر ، وبلغ متوسط أعمار المصابين بعوز الفيتامين ب12 منهم 15.06 (± 8.13) شهر ، بلغت نسبة عوز ب12 لدى الأطفال بعمر 6-12 شهر 20% ولدى الأطفال بعمر 12-24 شهر 30% ولدى الأطفال بعمر 24 شهر فما فوق 16.66% الشكل (4) .

الشكل (3) توزع قيم الفيتامين ب12 وفقاً للعمر لدى المرضى



الشكل (4) توزع قيم الفيتامين ب12 وفقاً للعمر لدى الشاهد

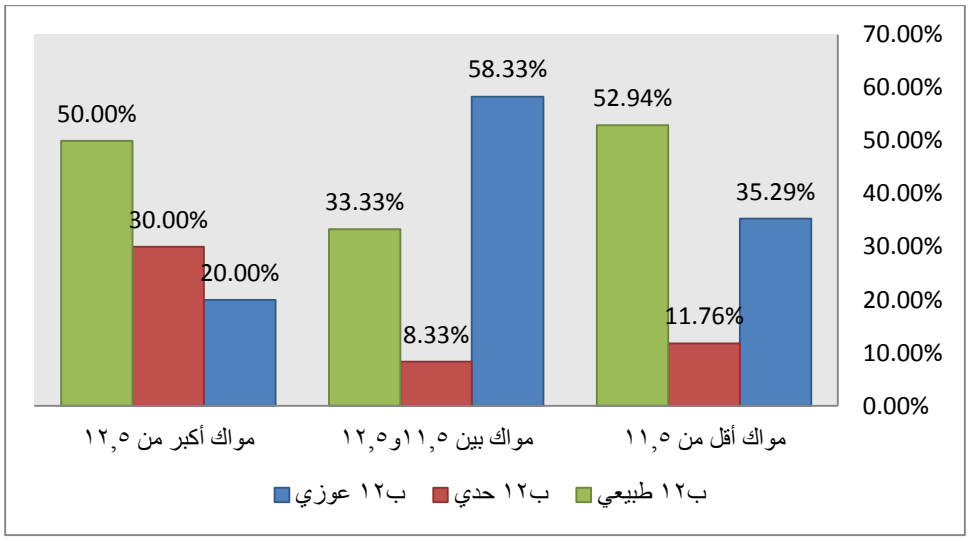


تم تشخيص سوء تغذية حاد شديد لدى 51/22 (43.13%) مريض وبلغ متوسط ب12 لديهم 359.41 (± 258.91) بكغ/مل ، تم تشخيص سوء تغذية حاد متوسط لدى 51/16 (31.37%) مريض وبلغ متوسط ب12 لديهم 322.58 (±324.28) بكغ/مل ، وتمتع 51/13 (25.49%) مريض بمقاسات سوية وبلغ متوسط ب12 لديهم 413.7 (± 271.51) بكغ/مل ، وبمقارنة القيم العوزية والحدية والطبيعية بينهم وجدنا فارق إحصائي هام (p value = 0.005) الشكل (5) . تم تشخيص سوء تغذية حاد شديد لدى 26/2 (7.69%) شاهد وبلغ متوسط ب12 لديهم 395.86 (± 267.47) بكغ/مل ، تم تشخيص سوء تغذية حاد متوسط لدى 26/6 (23.07%) شاهد وبلغ متوسط ب12 لديهم 375.64 (±259.57) بكغ/مل ، وتمتع 26/18 (69.23%) شاهد بمقاسات سوية وبلغ متوسط ب12 لديهم 461.23 (± 303.84) بكغ/مل ، وبمقارنة القيم العوزية والحدية والطبيعية بينهم وجدنا فارق إحصائي هام (p value = 0.017) الشكل (6) .

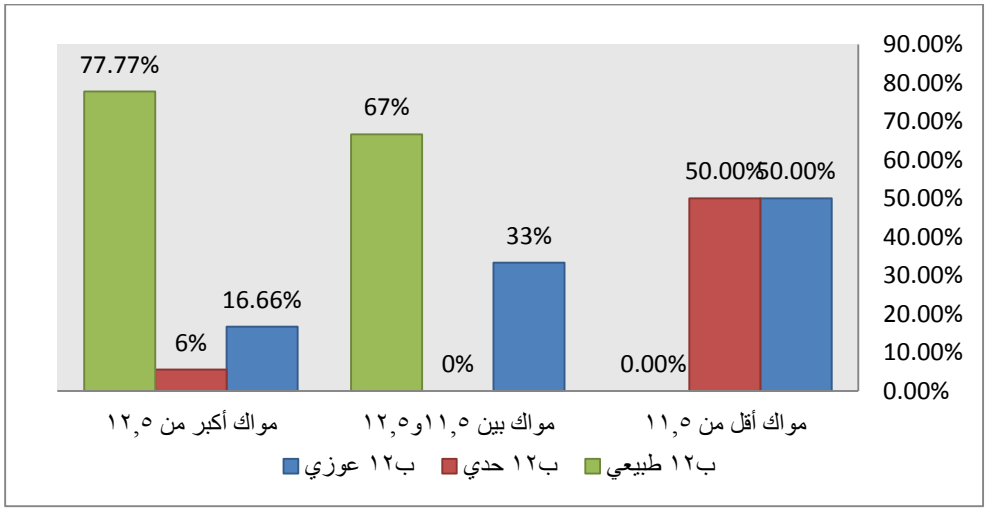
المواك		11.5≥	12.5-11.5	12.5<
المرضى	عدد المرضى	51/22	51/16	51/13
	%	%43.13	%31.37	%25.49
	متوسط ب12 بكغ/مل	359.41 (±258.91)	322.58 (±224.28)	413.7 (±271.51)
الشاهد	عدد الأطفال	26/2	26/6	26/18
	%	%7.69	%23.07	%69.23
	متوسط ب12 بكغ/مل	395.86 (±267.47)	375.64 (±259.57)	461.23 (±303.84)

الجدول (6) توزع حالات سوء التغذية لدى المرضى والشاهد مع متوسط قيم ب12

الشكل (5) توزع قيم الفيتامين ب12 نسبةً للمواك لدى المرضى

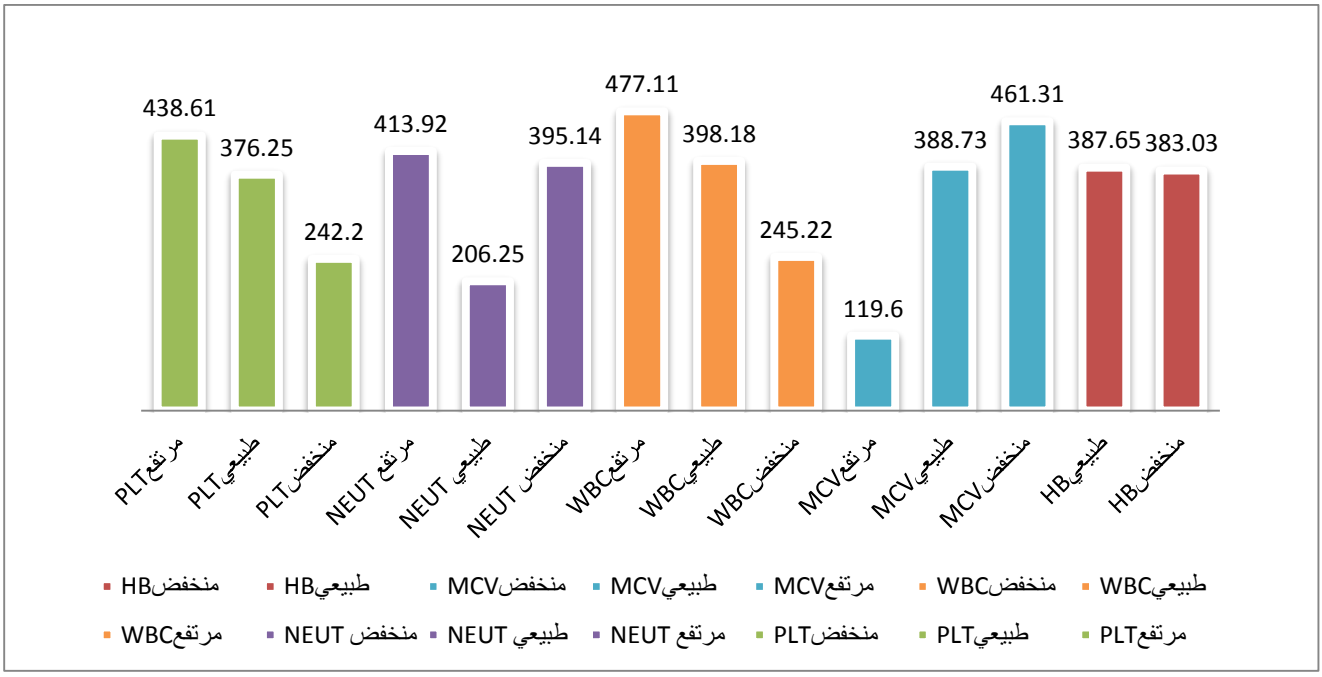


الشكل (6) توزع قيم الفيتامين ب12 نسبةً للمواك لدى الشاهد



بلغ متوسط قيم HB لدى المرضى 9.84 (±1.77) غ/د.ل ، كانت قيم HB أقل من الحد الأدنى للعمر في 50/28 (56%) مريض وبلغ متوسط ب12 لديهم 383.08 (± 292.24) بكغ/مل ، وكانت قيم HB ضمن الحدود السوية في 50/22 (44%) طفل وبلغ متوسط ب12 لديهم 387.65 (± 269.13) بكغ/مل . ترافق وسطي الفيتامين ب12 الأخفض مع ارتفاع MCV وبلغ 119.6 (±100.36) بكغ/مل ، ترافق وسطي الفيتامين ب12 الأخفض مع انخفاض WBC وبلغ 245.22 (± 286.31) بكغ/مل ، ترافق وسطي الفيتامين ب12 الأخفض مع نسبة العدلات الطبيعية وبلغ 206.25 (± 133.54) بكغ/مل ، ترافق وسطي الفيتامين ب12 الأخفض مع انخفاض PLT وبلغ 242.2 (± 369.52) بكغ/مل الشكل (7) .

الشكل (7) متوسط قيم الفيتامين ب12 نسبةً للعناصر الدموية



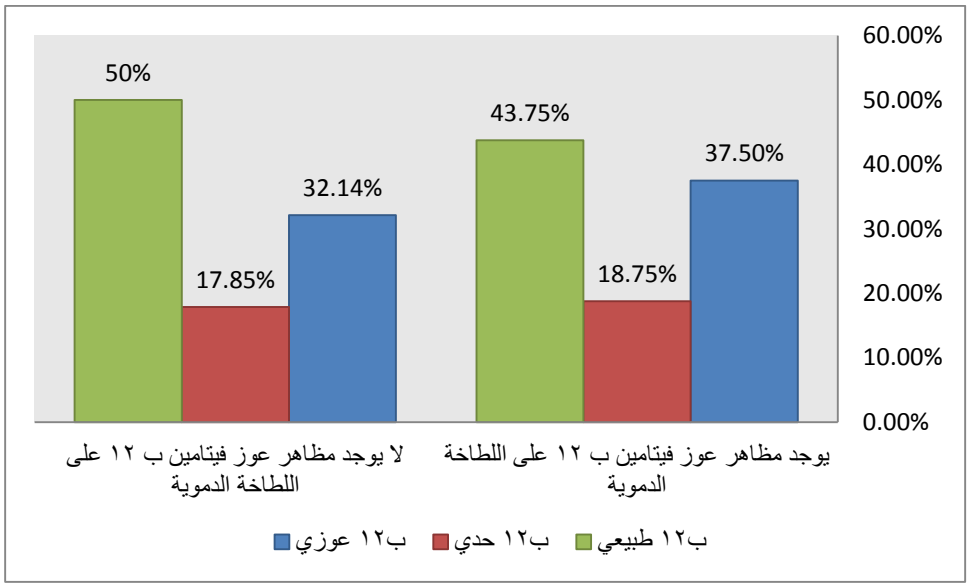
العناصر الدموية		العدد الكلي	وسطي ب12	الانحراف المعياري	ب12 عوزي	ب12 حدي	ب12 طبيعي	P value بمقارنة القيم العوزية والحدية والطبيعية
HB	منخفض*	28	383.08	292.24±	42.85%	7.14%	50%	0.035
	طبيعي	22	387.65	269.13±	22.72%	27.27%	50%	
MCV	منخفض	16	461.31	268.87±	31.25%	0%	68.75%	0.011
	طبيعي	30	388.73	283.4±	26.66%	23.33%	50%	
	مرتفع	5	119.6	100.36 ±	80%	20%	0%	
WBC	منخفض	9	245.22	286.31 ±	66.66%	11.11%	22.22%	0.031
	طبيعي	33	398.18	266.15±	27.27%	15.15%	57.57%	
	مرتفع	9	477.11	299.82±	22.22%	22.22%	55.55%	
Neut	منخفض	34	395.14	296.41±	32.35%	17.64%	50%	0.03
	طبيعي	4	206.25	133.54 ±	75%	0%	25%	
	مرتفع	13	413.92	258.93±	23.07%	15.38%	61.53%	
PLT	منخفض	5	242.2	369.52±	80%	0%	20%	0.005
	طبيعي	27	376.25	271.72±	33.33%	14.81%	51.85%	
	مرتفع	19	438.61	266.14±	21.05%	21.05%	57.89%	

*القيم السوية للعناصر الدموية وفق الجدول (5)

الجدول (7) توزع قيم الفيتامين ب12 نسبةً للعناصر الدموية

وجدت مظاهر عوز الفيتامين ب12 على BS في 44/16 (36.36 %) حالة وبلغ متوسط ب12 لديهم 405.62 (± 318.58) بكغ/مل ، ولم توجد مظاهر عوز الفيتامين ب12 على BS في 44/28 (63.63 %) حالة وبلغ متوسط ب12 لديهم 403.39 (± 272.17) بكغ/مل ، وبمقارنة المتوسط بين المجموعتين لم نجد فارق إحصائي هام (p value = 0.797) الشكل (8) .

الشكل (8) توزع قيم الفيتامين ب12 نسبةً لموجودات اللطاخة الدموية

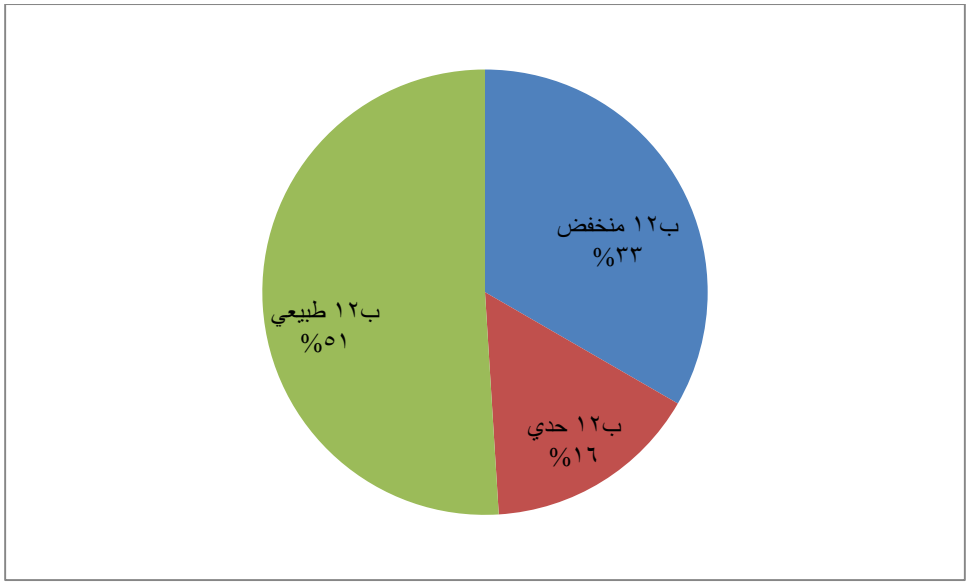


وبدراسة الحالات التي لديها قيم عوزية أو حدية من الفيتامين ب12 وجدنا أن عوز ب12 كان التفسير الوحيد لتأخر التطور الروحي الحركي لدى 6 مرضى ووجدنا ضمور دماغي لدى 6 آخرين ووجدنا مرض هضمي مؤدي لنقص الوارد أو سوء امتصاص لدى 5 مرضى وقصور درق لدى مريضين الجدول (8) . بلغ متوسط ب12 لدى مرضى تأخر التطور الروحي الحركي 385.11 (± 279.27) بكغ/مل، كانت قيم ب12 منخفضة في 51/17 (33.33 %) حالة وحدية في 51/8 (15.68%) حالة وطبيعية في 51/26 (50.98%) حالة الشكل (9) . بلغ متوسط ب12 لدى الشاهد 438.57 (± 279.88) بكغ/مل ، كانت قيم ب12 منخفضة في 39/9 (23.07%) شاهد وحدية في 39/3 (7.69%) شاهد وطبيعية في 39/27 (69.23%) شاهد الشكل (10) . وبمقارنة متوسط ب12 بين المرضى والشاهد وجدنا فارق إحصائي هام (P value = 0.028) .

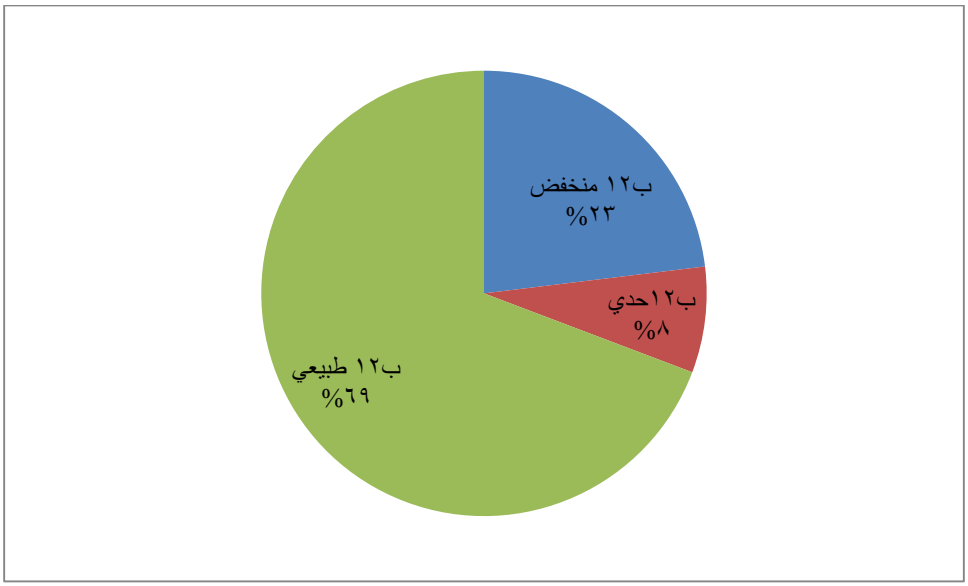
التشخيص		عدد الحالات
تأخر تطور روحي حركي		6
ضمور دماغي		6
تأخر تطور مع مرض هضمي مرافق	انتانات معوية متكررة – DIC	5
	فتق مورغاني	
	فتق حجابي انزلاقي - التهاب مري هضمي - حصيات كلوية	
	شك سوء امتصاص	
	قلس معدي مريئي	
قصور درق		2
تأذي حول الولادة		1
غياب فصين قفويين خلقي		1
شك متلازمة روهاد		1
حثل مادة بيضاء		1
شك وردنغ هوفمان		1
تشنج طفلي		1

الجدول (8) التشخيص النهائي للحالات التي لديها قيم عوزية أو حدية من الفيتامين ب12

الشكل (9) توزع قيم الفيتامين ب12 لدى المرضى

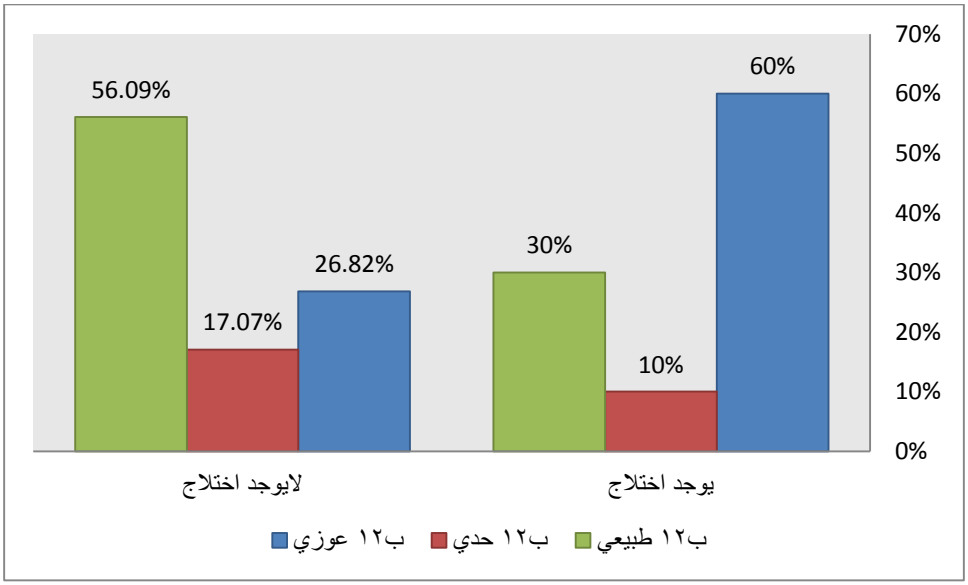


الشكل (10) توزع قيم الفيتامين ب12 لدى الشاهد



وجدت قصة اختلاج لدى 10 حالات من عينة المرضى وبلغ متوسط ب12 لديهم 261.5 (± 251.68) بكغ/مل ، وبلغ متوسط ب12 عند الأطفال بدون اختلاجات 415.26 (± 280.16) بكغ/مل ، وبمقارنة القيم العوزية والحدية والطبيعية بينهم وجدنا فارق إحصائي هام (p value = 0.035) الشكل (11) .

الشكل (11) توزع قيم الفيتامين ب12 نسبةً للاختلاج



المناقشة :

ترافق عوز ب12 مع الجنس الأنثوي بنسبة أكبر من الجنس الذكري لدى المرضى والشاهد (p value = 0.031 و p value = 0.01 على التوالي) ويخالف ذلك دراسات سابقة عالمية (17) (18) ومحلية في مستشفى الأطفال (19) أشارت لعدم وجود علاقة واضحة تربط بين عوز الفيتامين ب12 وعامل الجنس البشري .

كان التوزع الأعظمي لعوز الفيتامين ب12 لدى الرضع في دراستنا ويتفق هذا مع دراسات سابقة محلية (19) وعالمية (17) (20) ويشير ذلك إلى التحدي الملقى على عاتق الأطباء في تشخيص الحالات الباكرة لتفادي العقابيل غير العكوسة ، لم نشخص حالات كثيرة من عوز الفيتامين ب12 بعمر يتجاوز السنتين (حالتين لدى المرضى وحالة واحدة لدى الشاهد) وتأتي أهمية هذه الحالات على الرغم من قلتها انطلاقاً من دراسات سابقة عالمية (18) (20) أظهرت انتشار عوز الفيتامين ب12 في هذه الشريحة العمرية .

وجدت نسبة مرتفعة من سوء التغذية في كل من عينة المرضى والشاهد (43.13% و7.69% على التوالي) الجدول (6) وتبقى هذه النسب عالية جداً حتى لدى الشاهد، ففي دراسة قامت بها وزارة الصحة السورية أثناء حملة التلقيح ضد مرض الحصبة في أيار عام 2017 تبين أن نسبة سوء التغذية الحاد الشديد والمتوسط في محافظة حماه مثلاً (0.16% و 0.76% على التوالي) مع الأخذ بعين الاعتبار صغر حجم عينتنا وأن مستشفى الأطفال مركز عناية ثالثية ، إن ترافق عوز الفيتامين ب12 مع مناسب نمو منخفضة أمر معروف وقد ذكر في دراسات سابقة محلية (19) وعالمية (21) ويتفق هذا مع دراستنا حيث وجدنا عوز الفيتامين ب12 بنسبة أعلى لدى أطفال سوء التغذية الأشكال (5) و(6) .

ترافق 56% من حالات تأخر التطور بوجود فاقة دموية وهي نسبة هامة ، ووجد عوز ب12 لدى الأطفال الذين لديهم فاقة دموية بنسبة 42.85% ولدى الأطفال بدون وجود فاقة دموية بنسبة 22.72% (P value = 0.035) إلا أن متوسط قيم ب12 كان متقارب بين المجموعتين 383.08 و 387.65 بكغ/مل على التوالي ، ولقد أشارت دراسات سابقة عالمية (18) ومحلية (19) لعدم وجود علاقة رابطة مابين شدة فقر الدم وقيم الفيتامين ب12 المصلية ، ترافق عوز ب12 مع الأطفال ذوي قيم MCV المرتفعة بنسبة كبيرة 80% ولكن من الملفت للنظر ترافق العوز مع الأطفال

ذوي قيم MCV الطبيعية والمنخفضة بنسبة 26.66% و 31.25% على التوالي قد يكون التفسير الأنسب للحالة الأخيرة وجود عوز حديد مرافق (الأمر الذي لم ندرسه) وتتفق هذه النتائج مع الدراسة المحلية السابقة (19) ، ترافق عوز ب12 مع الأطفال ذوي WBC المنخفض بنسبة كبيرة 66.66% ، ترافق عوز ب12 مع الأطفال ذوي العدلات المنخفضة بنسبة 32.35% فقط ويخالف ذلك الدراسات السابقة العالمية (17) والمحلية (19) والتي ترافق فيها العوز مع العدلات المنخفضة بنسب أكبر ، ترافق عوز ب12 مع الأطفال ذوي PLT المنخفضة بنسبة كبيرة 80% ويتفق هذا مع دراسات سابقة عالمية (22) الجدول (7) . كانت دراسة اللطاخة الدموية قليلة الأهمية كمشعر دال على عوز ب12 إذ وجد عوز ب12 عند المرضى اللذين لديهم تظاهرات عوز ب12 على BS وبدون تظاهرات عوز ب12 على BS بنسبة 37.5% و 32.14% على التوالي (p value = 0.797) بمقارنة المتوسط بين المجموعتين) .

وجد عوز ب12 بنسبة 33.33% لدى المرضى وكان المتهم الوحيد في تأخر التطور والضمور الدماغي في بعض الحالات الجدول (8) ومن الملفت وجود نسبة من العوز تحت السريري في عينة الشاهد 23.07% إذاً ترافق عوز ب12 مع المرضى بنسبة أعلى من الشاهد (p value = 0.028) وهذا ما يتفق مع دراسة محمد مراد وزملائه (23) حيث تم معايرة الفيتامين ب12 لدى مرضى عانوا من تخلف عقلي وتم أخذ بعض من مقدمي الرعاية الصحية لهم واعتبارهم كشاهد علماً بأن المرضى والشاهد يعيشون في بيئة زراعية (نباتيين) وتوصل إلى أن 25.5% من المرضى لديهم مستوى فيتامين ب12 أقل من 157بيكوغرام/ميلي لتر و 11.8% من مقدمي الرعاية لديهم مستوى فيتامين ب12 أقل من 157بيكوغرام/ميلي لتر ، بالنسبة للفئة ذات المستويات المصلية الحدية فقد أشارت دراسات سابقة بعدم المعرفة إن كانوا سيطورون أعراض مستقبلاً (2) .

إن حدوث الاختلاجات لدى 51/10 (19.6%) مريض وترافقها مع عوز ب12 بنسبة 60% مقابل 26.82% عند المرضى بدون اختلاج (p value = 0.035) الشكل (11) يدل على أهمية الاختلاج كعرض مرافق لعوز الفيتامين ب12 .

وجد عوز الفيتامين ب12 في حالات تمكنا فيها من الوصول إلى تشخيص محدد مثل قصور الدرق أو التأذي حول الولادة .. الجدول (8) ويتفق هذا مع دراسة هانلي وزملائه (24) حيث تم وصف حالة فتاة عمرها 18 سنة مصابة ببيلة الفينيل كيتون

راجعت بعد عدة سنوات من التشخيص مع أعراض (خذل تشنجي واضطراب مقوية ورجفان وعدم توجه واضطراب بالكلام وتراجع مهارات عقلية وفقر دم كبير الكريات) وتبين أن لديها عوز فيتامين ب12 وبالمعالجة تراجعت الأعراض ، ثم تم استقصاء 37 مراهق في عيادة بيلة الفينيل كيتون وتبين أن 16% منهم لديه مستوى منخفض من الفيتامين ب 12 و6% لديه قيم حدية ، مما يدل على أن معايرة الفيتامين ب12 تبقى ضرورية حتى في حالات التأخر المفسرة بتشخيص واضح .

التوصيات:

- مراقبة مناسب النمو لجميع الأطفال في منطقتنا (الأمر المهمل أحياناً من قبل الأطباء الممارسين) ونخص بالذكر مرضى تأخر التطور الروحي الحركي نظراً لشيوع سوء التغذية لديهم .
- معايرة الفيتامين ب12 لدى مرضى سوء التغذية والأمراض الهضمية المؤدية لنقص الوارد نظراً لشيوع عوز ب12 لديهم ودعمهم بالمستحضرات الغنية بهذا الفيتامين .
- معايرة الفيتامين ب12 بشكل روتيني لدى مرضى تأخر التطور الروحي الحركي وخاصة بحال وجود اختلاجات وبغض النظر عن وجود تشخيص واضح مفسر للتأخر .
- تقصي وجود فقر دم لدى مرضى تأخر التطور الروحي الحركي نظراً لشيوعه لديهم ، ونوصي في الوقت ذاته بمعايرة الفيتامين ب12 لدى مرضى التأخر بغض النظر عن المستوى المصلي للخضاب وعن وجود تظاهرات عوز ب12 على اللطاخة الدموية ، يبقى ارتفاع MCV وانخفاض WBC وPLT عامل خطر هام لوجود عوز ب12 وبالتالي ضرورة تقصي المستوى المصلي له لدى هؤلاء المرضى .
- إجراء دراسات مستقبلية لدى الأطفال الذين لديهم قيم حدية من ب12 لتحري وجود الأعراض والجدوى من المعالجة مقابل المراقبة ومناقشة إمكانية رفع الحد الأدنى للقيم المرجعية السوية للفيتامين ب12 حتى 300 بكغ/مل .

الخلاصة conclusion :

إن تأخر التطور الروحي الحركي يشكل عامل خطر لعوز الفيتامين ب12 لذلك نوصي بإجراء معايرة روتينية للفيتامين ب12 لدى مرضى التأخر .

المراجع references :

1 . Bertil Glader . Megaloblostic anemia . Nelson text book of pediatric 19th edition .

2 . Joseph Chandy,Dr. (2006) vitamin b12 deficiency with neuro-psychiatric symptoms. www.b12.d.org.

3 . scriver,c., vall,d., &kinzler,k. (1997). the metabolic and molecular bases of inherited Disease . New York : mcGraw-Hill.

4 . Wikipedia. (2009). Vitamin b12. Wikipedia, the free encyclopedia http: en.wikipedia. org wiki Vitamin-b12.

5 . Cyanocobalamin (vitamin B12): Pediatric drug information. (Copyright 1978-2010). Lexi- Comp.

6 . Berenson AB, Rahman M. effect of hormonal contraceptives on Vitamin B12 level and the association of the latter with bone mineral density. Contraception .2012;86:481-7.[PMC free article] [PubMed]

7 . Tung ML, Tan LK. long term use of metformin leading to vitamin B12 deficiency. Diabetes Resclin Pract. 2014 pii:S0168-8227(14)00015-1, [Epub ahead of print][PubMed]

8 . Fragasso A, Mannarella C, Ciancio A, Sacco A. Functional Vitamin B12 deficiency in alcoholics: An intriguing finding in a retrospective study of megaloblastic anemic patients. Eur J Intern Med.2010;21:97-100.[PubMed]

9 . Smlka V, Bekarek V, Hidkova E . Metabolic complications and neurologic manifestations of vitamin b12 deficiency in children of vegetarian mothers (2001) .PubMed.

10 . schrier,s.l. (February 2010). diagnosis and treatment of vitamin b12 and folic acid deficiency . uptodate .

11 . zefsum,h (2002) total homocysteine guidelines for determination in the clinical laboratory . clinical laboratory news

12 . Cannings,j.r.,&vidal,a.j.(2006 jun;23(3):).oral vitamin b12 versus intramuscular vitamin b12 for vitamin b12 deficiency:a systematic review of randomized controlled trials.family practice journal,279-85.

13 . BROWN,D.L. (2003 Mar). Vitamin B12 Deficiency. journal of american academy of family physician,979-986.

14 . Prudhon C , Briend A ,Weise Prinzo Z , et al . (2006) WHO,UNICEF,AND SCN Informal consultation on community-based management of severe malnutrition in children . www.who.int/nutrition/collabcentres/en

15 . Frankenburg W, Dodds J, Archer P, et al. DENVER II: Training Manual. Denver: Denver DevelopmentalMaterials, Inc.; 1992

16 . b12deficiency-investigation and management of vitamin b12 and folate deficiency. (2006). guidelines and protocols.british:ministry of health.

17 . taneja,s., bhandari,n., &strand,t. (2007). cobalamin and folate status in infants and young children in a low to middle income community in india.Am J Clin Nutr,1302-9.

18 . gao,m., &hq,i. (2006). vitamin b12 nutritional status in preschool children in chongqing.zhonghua er ke za zhi (pubmed)(article in Chinese),7-10.

19 دراسة الاختلاطات الاستقلابية المرافقة لعوز الفيتامين ب12. إشراف أ د ديانا الأسمر إعداد. د غالية الصواف .

20 . lindsay,h., &allen,p. (2004). folate and vitamin b12 ststus in the Americas.nutrition reviews, 29-33.

21 . plecko,B., &huemer,m. (2005). nutritional infantile vitamin b12 deficiency: pathobiochemical considerations in seven patients.arch dis child fetal neonatal, 281-282

22 . zengin,E., &sarper,N. (2009). clinical manifestations of infants with nutritional vitamin b12 deficiency due to maternal dietary deficiency.Acta paediatrica, 98-102.

23 . Morad,M., Gringols,M., Kandel,I., and Merrick,J. (2005) vitamin B12 deficiency in persons with intellectual disability in a vegetarian residential care community. The Scientific World JOURNAL5,xxx-xxx.

24 . Hanley,W.B., Feigenbaum,A.S., Clarke,J.T., Schoonheyt,W.E., and Austin,V.J. (1996) Vitamin B12 deficiency in adolescents and young adults with phenylketonuria. Eur.J.Pediatr.155(suppl 1),S145-147.

ملخص البحث abstract :

خلفية البحث : الكوبالامين عامل أساسي لاصطناع البروتين وDNA وRNA ودعم سلامة الجهاز العصبي ، عوز الفيتامين ب12 عند الرضع هو عوز غذائي غالباً ينتج عن المستويات المنخفضة من الكوبالامين في حليب الأم ، تتضمن أعراض عوز ب12 فشل النمو والشحوب وتشمل الأعراض العصبية الخدر والرخاوة وتأخر التطور الروحي الحركي والاختلاجات ، قد تحدث الاضطرابات العصبية الناتجة عن عوز ب12 بغياب أي تظاهرات دموية ، ويؤدي العوز لفترات طويلة إلى اضطرابات دائمة.

هدف البحث : تقصي وجود عوز ب12 لدى أطفال تأخر التطور الروحي الحركي في مشفى الأطفال والمقارنة مع الأطفال الطبيعيين .

طرائق البحث : دراسة حالة – شاهد بقياس مستوى ب12 المصلي لدى أطفال تأخر التطور الروحي الحركي بعمر 6 أشهر حتى 3 سنوات المراجعين لمستشفى الأطفال خلال عام 2015 ، تم ملء استمارة خاصة لكل طفل تتضمن العمر والجنس والوزن والطول وMUAC ، تم استخدام مخططات النمو (الوزن نسبة للطول وMUAC) حسب WHO ، وتم تقدير تطور الطفل حسب Denever 2 ، وقمنا بإجراء تعداد دموي كامل ولطاخة دموية . مقارنة مستويات الفيتامين ب 12 لدى أطفال طبيعيي التطور بنفس الفئة العمرية . تم دراسة النتائج على برنامج إكسل وحساب P-value لدراسة وجود فارق إحصائي بين هينة المرضى والشاهد.

النتائج : شملت الدراسة 51 حالة (22 أنثى و29 ذكر) و39 شاهد (10 إناث و16 ذكر) ووجدنا أرجحية لعوز ب12 لدى الإناث ، بلغ متوسط أعمار المرضى المصابين بعوز ب12 (15.38 شهر) ، بلغ متوسط ب12 في حال وجود سوء تغذية شديد ومتوسط (359.41 بكغ/مل و 322.58 بكغ/مل على التوالي) أما متوسط ب12 في حال مناسب نمو سوية 413.7 بكغ/مل ، ووجدنا أن متوسط ب12 كان متقارباً بين حالات فقر دم وتلك مع قيم الخضاب سوية (383.08 بكغ/مل و387.65 بكغ/مل على التوالي) ، بلغ متوسط ب12 لدى مرضى تأخر التطور 385.11 بكغ/مل ولدى الشاهد 438.57 بكغ/مل (p value = 0.028) مما يشير لوجود فارق إحصائي هام .

الاستنتاج : كان متوسط قيم الفيتامين ب12 أخفض في عينة المرضى منها في الشاهد بفارق إحصائي وبالرغم من ترافق حالات عوز الفيتامبن ب12 مع حالات فشل النمو و سوع التغذية إلا أنها كانت العامل الوحيد في إمراضية التأخرالروحي الحركي لدى بعض المرضى لذلك نوصي بإجراء معايرة روتينية للفيتامين ب12 لدى جميع مرضى التأخر الروحي الحركي .

Abbreviations :

s-adenosylmethionine	SAM
Cobalamin	CBL
Haptocorrin	HC
intrinsic factor	IF
Transcobalamin	TC
Homocysteine	HCY
Methylmalonicacid	MMA
Haemoglbin	HB
mean corpuscular volume	MCV
white blood cell	WBC
Neutrophils	Neut
Platelet	PLT
blood smear	BS

PERSONAL – SOCIAL

1– Try to get the child smile by smilinig, talking or waving. Do not touch him/her

2– Child must stare at hand several seconds

3– Parent may help guide toothbrush and put toothpaste on brush

4– Child does not have to be able to tie shoes or button/zip in the back

FINE MOTOR – ADAPTIVE

5– Move yarn slowly in an arc from one side to the other, about "8 above the child's face

6– Pass if child grasps rattle when it touched to the backs or tips of fingers

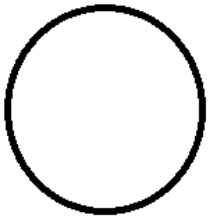
7– Pass if child tries to see where yarn went. Yarn should be dropped quickly from sight from tester's hand without arm movement.

8– Child must transfer cube from hand to hand without help of body, mouth or table.

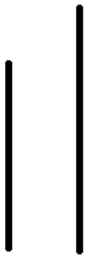
9– Pass if child picks up raisin with any part of thumb and finger.

10– Line can vary only 30 degrees or less from tester's line.

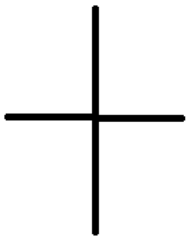
11– Make a fist with thumb pointing upward and wiggle only the thumb. Pass if child imitates and does not move any fingers other than the thumb.



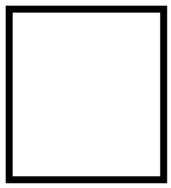
12- Pass any enclosed form. Fail continuous round motions.



13- Which line is longer? (not bigger). Turn paper upside down and repeat. (pass 3 of 3 or 5 of 6)



14- Pass any lines crossing near midpoint.



15- Have child copy first. If failed. demonstrate

When giving items 12, 14 and 15, do not name the forms. Do not demonstrate 12 and 14.

16- When scoring, each pair (2 arms, 2 legs, ..etc) counts as one part.

17- Place one cube in cup and shake gently near child's ear, but out of sight. Repeat for other ear.

LNAGUAGE

18- Point to picture and have child name it. (No credit is given for sounds only) If less than 4 pictures are named correctly, have child point to picture as each is named by tester.

Using doll, tell child: show me the nose, eyes, ears, mouth, hands, feet, hair. Pass 6 of 8.

19- Using pictures, ask child: Which one flies? …….says meow? …..talks? ……barks? ……..gallops? Pass 2 of 5, 4 of 5

20- Ask child: what do you do when you are cold? …. Tired? ….hungry? Pass 2 of 3, 3of 3

21- Ask child: what do you do with a cup? What is a chair used for? What is a pencil used for?

Action words must be included in answers

22- Pass if child correctly places and says how many blocks are on paper (1,5)

23- Tell child: Put block on table; under table; in front fo me; behind me. Pass 4 of 4

(Do not help child by pointing, moving head or eyes)

24- Ask child: what is a ball? …. Lake? ….desk? ….house? ….banana? ….curtain? ….fence? ….celling? Pass if defined in terms of use, shape, what it is made of, or general category (such as banana is fruit, not just yellow). Pass 5 of 8, 7 of 8

25- Ask child: if a horse is big, a mouse is ……..? if fire is hot, ice is …….? If the sun shines during the day, the moon shines during the ……..? Pass 2 of 3

26- Child may use wall or rail only, not person. May not crawl

GROSS MOTOR

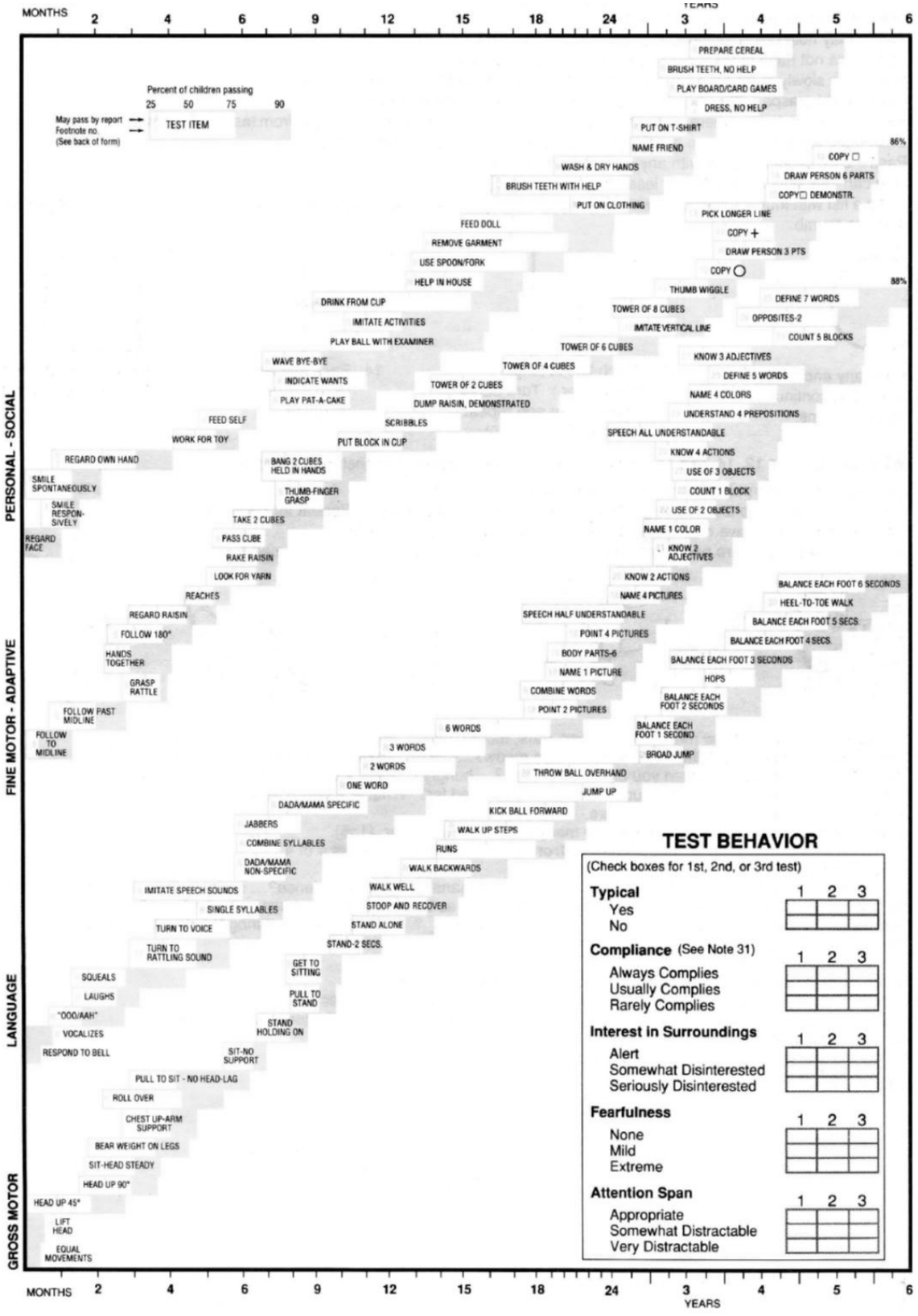
27- Child must throw ball overhand 3 feet to within arm's reach of tester

28- Child must perform standing broad jump over width of test sheet (8 1/2 inches)

29- Tell the child to walk for ward, heel within 1 inch of toe. Tester may demonstrate. Child must walk 4 consecutive steps

30- In the second year, half of normal children are non-compliant

31- In the second year, half of normal children are non-compliant


MONTHS
2
4
6
9
12
15
18
24
YEARS
3
4
5
6
Percent of children passing
25
50
75
90
May pass by report
Footnote no.
(See back of form)
TEST ITEM
PERSONAL - SOCIAL
FINE MOTOR - ADAPTIVE
LANGUAGE
GROSS MOTOR
PREPARE CEREAL
BRUSH TEETH, NO HELP
PLAY BOARD/CARD GAMES
DRESS, NO HELP
PUT ON T-SHIRT
NAME FRIEND
86%
COPY □
WASH & DRY HANDS
DRAW PERSON 6 PARTS
BRUSH TEETH WITH HELP
COPY□ DEMONSTR.
PUT ON CLOTHING
PICK LONGER LINE
FEED DOLL
COPY +
REMOVE GARMENT
DRAW PERSON 3 PTS
USE SPOON/FORK
COPY ◯
HELP IN HOUSE
88%
THUMB WIGGLE
DEFINE 7 WORDS
DRINK FROM CUP
TOWER OF 8 CUBES
OPPOSITES-2
IMITATE ACTIVITIES
IMITATE VERTICAL LINE
COUNT 5 BLOCKS
PLAY BALL WITH EXAMINER
TOWER OF 6 CUBES
KNOW 3 ADJECTIVES
WAVE BYE-BYE
TOWER OF 4 CUBES
DEFINE 5 WORDS
INDICATE WANTS
TOWER OF 2 CUBES
NAME 4 COLORS
PLAY PAT-A-CAKE
DUMP RAISIN, DEMONSTRATED
UNDERSTAND 4 PREPOSITIONS
FEED SELF
SCRIBBLES
SPEECH ALL UNDERSTANDABLE
WORK FOR TOY
PUT BLOCK IN CUP
KNOW 4 ACTIONS
REGARD OWN HAND
BANG 2 CUBES HELD IN HANDS
USE OF 3 OBJECTS
SMILE SPONTANEOUSLY
THUMB-FINGER GRASP
COUNT 1 BLOCK
SMILE RESPON-SIVELY
USE OF 2 OBJECTS
TAKE 2 CUBES
NAME 1 COLOR
REGARD FACE
PASS CUBE
KNOW 2 ADJECTIVES
RAKE RAISIN
KNOW 2 ACTIONS
LOOK FOR YARN
BALANCE EACH FOOT 6 SECONDS
REACHES
NAME 4 PICTURES
HEEL-TO-TOE WALK
REGARD RAISIN
SPEECH HALF UNDERSTANDABLE
BALANCE EACH FOOT 5 SECS.
FOLLOW 180°
POINT 4 PICTURES
BALANCE EACH FOOT 4 SECS.
HANDS TOGETHER
BODY PARTS-6
BALANCE EACH FOOT 3 SECONDS
NAME 1 PICTURE
HOPS
GRASP RATTLE
COMBINE WORDS
BALANCE EACH FOOT 2 SECONDS
FOLLOW PAST MIDLINE
POINT 2 PICTURES
6 WORDS
BALANCE EACH FOOT 1 SECOND
FOLLOW TO MIDLINE
3 WORDS
BROAD JUMP
2 WORDS
THROW BALL OVERHAND
ONE WORD
JUMP UP
DADA/MAMA SPECIFIC
KICK BALL FORWARD
JABBERS
WALK UP STEPS
COMBINE SYLLABLES
RUNS
DADA/MAMA NON-SPECIFIC
WALK BACKWARDS
IMITATE SPEECH SOUNDS
WALK WELL
SINGLE SYLLABLES
STOOP AND RECOVER
TURN TO VOICE
STAND ALONE
TURN TO RATTLING SOUND
STAND-2 SECS.
GET TO SITTING
SQUEALS
PULL TO STAND
LAUGHS
"OOO/AAH"
STAND HOLDING ON
VOCALIZES
RESPOND TO BELL
SIT-NO SUPPORT
PULL TO SIT - NO HEAD-LAG
ROLL OVER
CHEST UP-ARM SUPPORT
BEAR WEIGHT ON LEGS
SIT-HEAD STEADY
HEAD UP 90°
HEAD UP 45°
LIFT HEAD
EQUAL MOVEMENTS
TEST BEHAVIOR
(Check boxes for 1st, 2nd, or 3rd test)
Typical
Yes
No
1 2 3
Compliance (See Note 31)
Always Complies
Usually Complies
Rarely Complies
1 2 3
Interest in Surroundings
Alert
Somewhat Disinterested
Seriously Disinterested
1 2 3
Fearfulness
None
Mild
Extreme
1 2 3
Attention Span
Appropriate
Somewhat Distractable
Very Distractable
1 2 3