



DEFISIENSI VITAMIN B₁₂ DAN GANGGUAN NEUROLOGIS

Dea Muthia Salsabila¹

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Corresponding Author: Dea Muthia Salsabila, Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

E-Mail: : deamuthias@gmail.com

Received August 19, 2020; **Accepted** August 27, 2020; **Online Published** October 04, 2020

Abstrak

Tubuh manusia menyimpan vitamin B₁₂ selama beberapa tahun. Kekurangan nutrisi vitamin ini sangat jarang terjadi. Lansia adalah yang paling berisiko. Namun, kekurangan vitamin B₁₂ dapat terjadi karena tidak dapat menggunakan vitamin B₁₂. Ketidakmampuan untuk menyerap vitamin B₁₂ dari saluran usus dapat disebabkan oleh penyakit yang dikenal sebagai anemia pernisiiosa. Selain itu, vegetarian ketat atau vegan yang tidak mengonsumsi B₁₂ dalam jumlah yang tepat juga rentan terhadap keadaan defisiensi. Vitamin B₁₂ adalah vitamin yang larut dalam air yang secara alami ada di beberapa makanan, ditambahkan ke makanan lain, dan juga tersedia sebagai suplemen makanan. Vitamin B₁₂ ada dalam beberapa bentuk dan mengandung mineral kobalt, sehingga senyawa dengan aktivitas vitamin B₁₂ secara kolektif disebut "cobalamins". Methylcobalamin dan 5 deoxyadenosylcobalamin adalah bentuk vitamin B₁₂ yang aktif dalam metabolisme manusia. Beberapa studi mengungkapkan bahwa kekurangan vitamin terjadi terutama karena asupan makanan yang tidak mencukupi yang mengakibatkan sekelompok gejala neurologis pada orang dewasa dan juga bayi. Gangguan neurologis ini termasuk apatis, anoreksia, mudah tersinggung, retardasi pertumbuhan, dan regresi perkembangan mungkin juga melibatkan mielinasi tertunda atau demielinasi neuron. Disimpulkan bahwa vitamin B₁₂ merupakan zat gizi mikro yang vital untuk kesehatan otak pada anak, balita, dan lansia. Berbagai kondisi menyebabkan kekurangan B₁₂.

Keywords : Defisiensi, Gangguan neurologis, Vitamin B₁₂

PENDAHULUAN

Vitamin B₁₂ adalah vitamin yang larut dalam air yang penting untuk sintesis DNA, eritropoiesis, pemeliharaan sistem saraf, dan metabolisme protein, lemak, dan karbohidrat (Stabler, 2013). Cobalamin tidak dapat disintesis oleh manusia dan didapatkan melalui makanan, dan dapat ditemukan dalam makanan yang berasal dari hewan (Nielsen, Rasmussen, Andersen, Nexø, & Moestrup, 2012). Manifestasi dari defisiensi cobalamin berkisar dari gambaran klinis yang halus dan tidak spesifik hingga komplikasi neurologis dan neuropsikiatri yang serius; karena itu penting untuk memastikan asupan yang cukup dan untuk memberikan skrining yang sesuai untuk defisiensi B₁₂ pada pasien berisiko

Vitamin B₁₂, hanya disintesis oleh bakteri saja dan terdapat dalam sumber protein hewani tetapi tidak pada sayuran. Sumber umum vitamin

B₁₂ adalah daging, unggas, ikan, keju, telur, dan sereal yang ditambahkan vitamin ini. Karena banyak orang lanjut usia mungkin tidak dapat menyerap vitamin B₁₂ secara alami, orang yang berusia di atas 50 tahun disarankan oleh Departemen Pertanian Amerika Serikat untuk mendapatkan asupan vitamin B₁₂ dari makanan yang difortifikasi atau suplemen (NIH Office of Dietary Supplements, 2020).

Vitamin B₁₂ sangat penting untuk perkembangan otak, mielinisasi saraf, dan fungsi kognitif. Status vitamin B₁₂ yang tidak memadai selama kehamilan dan masa kanak-kanak telah dikaitkan dengan hasil kesehatan anak yang merugikan, termasuk gangguan perkembangan kognitif. Namun, mekanisme yang mendasari belum dijelaskan (Winje et al., 2018).

Kekurangan vitamin B₁₂ tidak terlalu umum karena tubuh manusia dapat menyimpan vitamin B₁₂ hingga lima tahun. Investigasi yang

umum digunakan adalah kadar vitamin B₁₂ serum rendah atau sumsum tulang megaloblastik atau keduanya yang merupakan dasar diagnosis defisiensi vitamin B₁₂. Ada banyak perselisihan mengenai kisaran normal vitamin B₁₂ dan juga tentang beban defisiensi B₁₂ pada populasi umum. Penilaian homosistein dan asam metilmalonat adalah tambahan untuk membantu dalam diagnosis defisiensi B₁₂ tetapi perkiraan vitamin B₁₂ serum tetap digunakan dan metode standar untuk tujuan klinis (Vashi, Edwin, Popiel, Lammersfeld, & Gupta, 2016).

Tujuan dari penulisan ini adalah untuk mendiskusikan literatur dan perubahan neurologis dan neuroradiologis yang disebabkan oleh defisiensi B₁₂ dan menarik perhatian pada masalah ini.

ISI

Vitamin B₁₂ adalah satu-satunya vitamin yang diproduksi secara eksklusif oleh bakteri dan archaea tetapi digunakan oleh banyak makhluk hidup. Sintesis vitamin B₁₂ membutuhkan hampir 30 enzim yang berbeda (Fang, Kang, & Zhang, 2017). Hanya 20% prokariota yang memiliki kapasitas genetik untuk memproduksinya, seperti *Aerobacter*, *Agrobacterium*, *Alcaligenes*, *Azotobacter*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Flavobacterium*, *Micromonospora*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Propionibacterium*, *Protaminobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Rhizobium*, *Salmonella*, *Serratia*, *Streptomyces*, *Streptococcus*, dan *Xanthomonas* (Degnan, Taga, & Goodman, 2014).

Orang dewasa direkomendasikan untuk mendapat asupan setiap hari sebesar 2,4 µg. Makanan harian rata-rata mengandung 3 sampai 30 µg dengan 2 sampai 3 µg diserap oleh saluran GI. Untuk memulai penyerapannya, vitamin B₁₂ harus dilepaskan dari makanan, sebuah proses yang dilakukan oleh asam klorida lambung dan pepsin (dipisahkan dari pepsinogen oleh asam klorida) (Struijk, Lana, Guallar-Castillón, Rodríguez-Artalejo, & Lopez-Garcia, 2018).

Biokimia utama terbentuk oleh dua bentuk koenzim Vitamin B₁₂ yang diproduksi dan diaktifkan dalam dua kompartemen seluler terpisah: methylcobalamin di sitosol dan adenosylcobalamin di mitokondria. Methylcobalamin berfungsi sebagai kofaktor untuk metionin sintase, yang mengkatalisis remetilasi homosistein menjadi metionin, dimana gugus metil berasal dari 5-metil-THF. Sebagai

koenzim terpenting dalam transfer gugus metil, peran penting yang dimainkan dalam transfer benda C1, misalnya untuk sintesis kolin dan regenerasi metionin dari homosistein (sintase metionin) dengan partisipasi asam 5-metiltetrahidrofolat untuk pembentukan THF tubuh C1. Metilasi cobalamin terjadi di sitosol (Froese, Fowler, & Baumgartner, 2019).

Adenosylcobalamin berpartisipasi sebagai kofaktor dalam penataan ulang kerangka 1,2-karbon yang dimediasi radikal. Adenosylcobalamin adalah salah satu dari dua bentuk koenzim vitamin B₁₂. Adenosylcobalamin digunakan hanya dalam satu enzim, mutase L-metil-malonil-CoA. Enzim ini berada di persimpangan antara siklus Krebs dan banyak asam amino. Adenosylcobalamin berperan penting untuk produksi energi sel dan membangun banyak molekul penting (Takahashi-Iñiguez, García-Hernandez, Arreguín-Espinosa, & Flores, 2012).

Karena asal B₁₂ adalah sintesis bakteri dalam rumen hewan ruminansia, maka daging merupakan sumber yang baik. Setelah masuk ke dalam lambung, B₁₂ terikat pada pengikat-R (protein) yang disekresikan oleh kelenjar ludah dan lambung. Saat melewati usus kecil, enzim pankreas membelah B₁₂ membentuk R-binder dan diikat dengan faktor intrinsik (IF). IF disekresikan oleh sel parietal dan glikoprotein di alam. B₁₂ kemudian diangkut ke plasma dan diikat dengan transcobalamin secara intraseluler. Penyerapannya sangat efisien di ileum distal (resirkulasi enterohepatik). Hati adalah tempat penyimpanan terbesar, dan total kumpulan tubuh sekitar 2500 µg pada orang dewasa normal (Nawaz et al., 2020).

Sistem pencernaan menyerap cobalamin dalam beberapa mekanisme yaitu protein makanan yang terikat dengan B₁₂ dilepaskan oleh aksi asam lambung dan pepsin kemudian diambil oleh transcobalamin I (TCI) dan kemudian diangkut ke duodenum. Tindakan alkalisasi yang dilakukan oleh cairan pankreas dengan enzimnya (tripsin, kimotripsin dan elastase) memecah TCI dan membebaskan cobalamin yang bergabung dengan faktor intrinsik (IF). Sintesis faktor ini dilakukan pada sel parietal di fundus dan kardia lambung, melindungi cobalamin dan membawa cubilin di ileum. Akhirnya, kompleks IF-cobalamin menunjukkan kecenderungan mengikat ke arah kubilin dan kemudian mengambil enterosit oleh sistem mekanisme transpor pasif yang bergantung

pada kalsium (Andrès, Serraj, Zhu, & Vermorken, 2013).

Interaksi antara folat dan B₁₂ bertanggung jawab atas anemia megaloblastik yang terlihat pada kedua kekurangan vitamin tersebut. Disinkronisasi antara pematangan sitoplasma dan inti menyebabkan makrositosis, inti yang belum matang, dan hipersegmentasi dalam granulosit dalam darah perifer. Kekurangan vitamin B₁₂ bermanifestasi pada manusia terutama sebagai gangguan hematopoietik, terutama yang mempengaruhi pembentukan eritrosit, gangguan neurologis / psikiatri dan perubahan epitel pada mukosa saluran pencernaan. Vitamin B₁₂ diperlukan untuk pengembangan dan mielinisasi awal sistem saraf pusat serta untuk pemeliharaan fungsi normalnya. Demielinasi kolom dorsal dan lateral servikal dan toraks dan sumsum tulang belakang, kadang-kadang demielinasi saraf kranial dan perifer, dan demielinasi materi putih di otak (yaitu, "penyakit sistem gabungan" atau "degenerasi gabungan subakut") dapat terjadi dengan kekurangan vitamin B₁₂ (Mahmood, 2014).

Beberapa gangguan neurologis akan bermanifestasi menjadi suatu bentuk penyakit dan gejala neurologis yang paling menonjol adalah parestesia atau kulit mati rasa, gaya berjalan yang tidak stabil dan gangguan koordinasi hingga dan kelumpuhan. Gejala-gejala ini adalah ekspresi mielosis funikular (*funicular spinal cord disease*) dari sumsum tulang belakang). Kondisi ini berkembang sebagai akibat gabungan degenerasi funikuli lateral dan posterior sumsum tulang belakang karena selubung mielin yang rusak dan merupakan penyakit demielinasi. (Kumar, 2014)

Myeloneuropathy

Mieloneuropati ditandai dengan kerusakan simultan pada saluran sumsum tulang belakang dan saraf perifer di tungkai bawah. Manifestasi klinis myeloneuropathy termasuk kesulitan dalam berjalan, kelemahan tungkai bawah, gaya berjalan ataksia, dan manifestasi sensorik pada distribusi sarung tangan dan stocking. Pada pemeriksaan ditemukan tanda-tanda mielopatik seperti hiperrefleksia, spastisitas, respon ekstensor plantar, dan pada keadaan yang jarang dapat terjadi gangguan usus buli. Tanda Romberg menunjukkan keterlibatan kolom posterior. Tanda-tanda neuropatik klasik termasuk hilangnya sensorik pada sarung tangan dan kaus kaki, sentakan pergelangan kaki tidak ada atau

berkurang, dan atrofi ekstremitas distal. Gangguan kognitif dan kehilangan penglihatan, karena kerusakan saraf optik terkadang mendominasi gambaran klinis pada pasien dengan mieloneuropati. Semua pasien ini mengalami kesulitan berjalan terutama karena ataksia sensorik yang parah (Goodman, 2011).

Kekurangan nutrisi menyebabkan myeloneuropathy dengan gambaran klinis degenerasi gabungan subakut dari sumsum tulang belakang. Pada degenerasi gabungan subakut dari medula spinalis, terdapat disfungsi kolom posterior dan lateral medula spinalis bersamaan dengan keterlibatan saraf perifer dan optik, dan sampai batas tertentu dari parenkim otak. Gambaran klinis paling awal biasanya adalah adanya parestesia pada ekstremitas; kemudian kehilangan sensorik, gaya berjalan ataksia, kelemahan tungkai bawah, spastisitas, hiperrefleksia, dan respon plantar ekstensor dapat berkembang (Shipton & Thachil, 2015).

Kekurangan vitamin B₁₂ sangat umum terjadi pada orang tua dan setelah operasi lambung. Banyak pasien dengan defisiensi vitamin B₁₂ memiliki malabsorpsi terkait faktor intrinsik yang serupa dengan yang terlihat pada pasien dengan anemia pernisiiosa. Kekurangan vitamin B₁₂ mengakibatkan kegagalan konversi metil malonil koenzim A menjadi suksinil-KoA, sehingga terjadi penumpukan asam metilmalonat. Asam metilmalonat adalah zat neurotoksik yang menghasilkan kerusakan mielin di kolom posterior sumsum tulang belakang. Lesi pada sumsum tulang belakang sebagian besar terdapat di daerah serviks bawah dan dada bagian atas. Diagnosis defisiensi B₁₂ dibuat dengan adanya kadar B₁₂ serum yang rendah. Jika kadar B₁₂ darah berada di ambang batas rendah, peningkatan kadar homosistein dan asam metilmalonat membantu memastikan adanya defisiensi B₁₂. Kekurangan vitamin B₁₂ adalah penyebab myeloneuropathy yang paling sering dilaporkan di India (Garg, Malhotra, & Kumar, 2016).

Demyelination

Manifestasi neurologis dari defisiensi cobalamin kurang dipahami dengan baik. Demielinasi SSP mungkin berperan, tetapi bagaimana defisiensi cobalamin menyebabkan demielinasi masih belum jelas. Penurunan terhadap S-adenosylmethionine (SAM) atau peningkatan asam metilmalonat (MMA) mungkin terlibat (Bottiglieri, 2013).

SAM diperlukan sebagai donor metil dalam sintesis poliamina dan reaksi transmetilasi. Reaksi metilasi diperlukan untuk pemeliharaan dan sintesis mielin. Defisiensi SAM menyebabkan fosfolipid termetilasi abnormal seperti fosfatidilkolin, dan ini terkait dengan defek mielin sentral dan konduksi saraf abnormal, yang dapat menyebabkan ensefalopati dan mielopati. Selain itu, SAM mempengaruhi sintesis serotonin, norepinefrin, dan dopamin. Hal ini menunjukkan bahwa, selain konsekuensi struktural dari kekurangan vitamin B₁₂, efek fungsional pada sintesis neurotransmitter yang mungkin relevan dengan perubahan status mental dapat terjadi. Secara parentetik, SAM sedang dipelajari sebagai antidepresan potensial (Gröber, Kisters, & Schmidt, 2013).

Penyebab lain yang mungkin dari manifestasi neurologis melibatkan bentuk kobalamin aktif metabolik lainnya, adenosylcobalamin, kofaktor mitokondria dalam konversi L-metilmalonil CoA menjadi suksinil CoA. Kekurangan vitamin B₁₂ menyebabkan peningkatan L-methylmalonyl-CoA, yang diubah menjadi D-methylmalonyl CoA dan dihidrolisis menjadi MMA. Peningkatan MMA menghasilkan rantai aneh yang abnormal dan asam lemak rantai bercabang dengan mielinisasi abnormal berikutnya, kemungkinan menyebabkan transmisi saraf yang rusak (Harrington, 2017).

Penyakit Alzheimer

Peningkatan kadar asam metilmalonat dan serum homosistein merupakan penanda spesifik dari defisiensi vitamin B₁₂, dan juga berhubungan dengan mielinisasi yang buruk. Kadar homosistein yang meningkat mungkin terkait dengan penyakit Alzheimer, penyakit kardiovaskular, dan stroke (Lopes Da Silva et al., 2014). Vitamin B₁₂ yang rendah dan kadar homosistein yang tinggi dapat menyebabkan cedera otak melalui stres oksidatif, mengakibatkan masuknya kalsium dan apoptosis atau dari pembentukan homosistein teroksidasi (misalnya, asam sulfat homosistein dan asam homosistein) (Hinterberger & Fischer, 2013)

Pasien dengan demensia dan penurunan daya ingat menunjukkan kadar folat dan vitamin B₁₂ yang lebih rendah dan kadar homosistein dalam plasma dan cairan serebrospinal yang lebih tinggi. Kadar homosistein berhubungan dengan keparahan gangguan kognitif, fisik dan sosial pada pasien demensia. Kadar folat yang rendah atau homosistein yang tinggi dilaporkan terkait dengan

atrofi otak, khususnya dengan korteks, amigdala, dan hipokampus. Jika tidak, orang yang tampaknya sehat dengan kekurangan folat atau vitamin B₁₂ berisiko tinggi mengalami gangguan kognitif dan demensia (Smith & Refsum, 2016).

Metabolisme folat, vitamin B₁₂, dan homosistein dapat berdampak pada alzheimer dementia dan demensia vaskular. Mirip dengan hubungan antara peningkatan kadar homosistein dengan stroke mayor, peningkatan kadar homosistein berhubungan dengan mikroangiopati serebral dan lesi mikrovaskular otak sebagai korelasi biologis dari demensia vascular. Namun, ada mekanisme biologis yang diduga berperan dalam hubungan homosistein dengan demensia melebihi penyakit serebrovaskular. Pertama-tama, homosistein memiliki efek neurotoksik dalam kultur sel dan hewan percobaan (Chen & Zhong, 2014). Mekanisme yang mungkin dari neurotoksisitas homosistein bersifat multipel dan termasuk aktivasi reseptor NMDA, kerusakan DNA (Vanzin et al., 2014), dan pengikatan tembaga dan defisiensi oksidase sitokrom C secara bersamaan (Srinivasan & Avadhani, 2012). Oleh karena itu, adanya peningkatan kadar homosistein otak dapat meningkatkan kematian sel saraf selama proses neurodegenerative (Petras et al., 2014).

Atrofi

Kekurangan B₁₂ mempengaruhi sistem saraf pusat (SSP), dan sistem hematopoietik serta gastrointestinal, yang memiliki aktivitas mitosis yang cepat, karena merupakan salah satu kofaktor penting dalam sintesis DNA. Gejala neurologis dan sistemik seperti malnutrisi, muntah, lesu, hipotonia, gangguan gerak, seperti tremor dan mioklonus, serta keterlambatan perkembangan biasanya mulai muncul pada tahun pertama kehidupan. Atrofi dan demielinasi serebral dapat dideteksi dalam pemeriksaan neuroimaging. Penyimpangan dalam pembentukan mielin akibat kopling asam lemak yang tidak teratur, serta peningkatan sitokin laktat dan neurotoksik, mengganggu pembentukan mielin, yang paling aktif dalam 6 bulan pertama kehidupan. Setelah pengobatan B₁₂, gerakan abnormal seperti tremor atau mioklonus mungkin terlihat selama 10–30 hari (Goraya, Kaur, & Mehra, 2015). Meskipun pengobatan ini pada awalnya tidak mempengaruhi perubahan morfologi namun dapat memperbaiki ketidakseimbangan neurotransmitter dan patologi yang terkait.

Cacat mielinisasi akibat kekurangan vitamin B₁₂ dapat memiliki efek signifikan pada fungsi sistem saraf pusat dengan mengubah kecepatan konduksi di berbagai sistem. Misalnya, konduksi yang lebih lambat dalam sistem pendengaran dan visual dapat mengganggu pembelajaran dan interaksi sosial. Keterampilan kognitif bertepatan dengan pola mielinisasi sistem saraf pusat. Oleh karena itu, retardasi mielinisasi otak pada masa bayi menyebabkan keterlambatan akuisisi keterampilan kognitif, dan atrofi otak menyebabkan kemunduran keterampilan pada anak (Green et al., 2017).

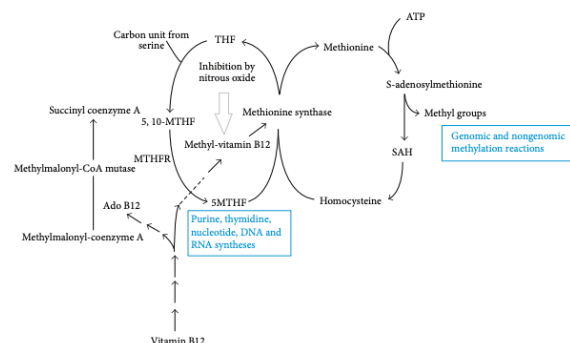
Penelitian yang dilakukan oleh Acipayam *et al* terhadap Dua puluh satu bayi berusia 4-24 bulan dengan defisiensi B₁₂ yang dirawat antara Mei 2013 dan Mei 2018. Pemeriksaan MRI, aspirasi sumsum tulang, dan Tes Skrining Denver-II dilakukan pada semua bayi. dengan usia rata-rata bayi adalah 12,3 bulan, dan rata-rata kadar B₁₂ adalah 70,15 32,15 ng / L. Hipotonia, retardasi perkembangan saraf, dan anemia ditemukan pada semua pasien. Pemeriksaan sumsum tulang mereka cocok dengan anemia megaloblastik. Dua belas pasien menderita mikrosefali, tujuh mengalami tremor dan satu pasien meninggal karena sepsis parah. Hampir semua pasien diberi ASI dan ibunya juga kurang gizi. Sembilan (42,9%) dari pasien adalah orang Turki dan 12 (57,1%) adalah orang Suriah. Semua pasien memiliki skor Tes Skrining Perkembangan Denver-II yang abnormal. Sebagian besar pasien mengalami atrofi kortikal yang parah, efusi serebral, penipisan korpus kalosum dan keterlambatan mielinisasi pada MRI kranial. Pengobatan dengan B₁₂ menghasilkan peningkatan dramatis pada aktivitas umum dan nafsu makan dalam 72 jam. Tremor teratasi dalam semua kasus (Acipayam et al., 2020)

Sub-acute combined degeneration

Kekurangan vitamin B₁₂ merupakan penyakit sistemik yang sering menyerang sistem saraf dan hematologi. Anemia megaloblastik adalah manifestasi awal umum yang menunjuk pada defisiensi vitamin B₁₂ yang mendasari, meskipun gejala neurologis dapat terjadi tanpa adanya kelainan hematologi. Gejala neurologis defisiensi vitamin B₁₂ adalah parestesia, berkurangnya proprioepsi dan sensasi getaran, kelemahan motorik, klonus atau hiperrefleksia, arefleksia, disfungsi otonom, gangguan gaya berjalan, gangguan intelektual atau perilaku, dan

gangguan ketajaman penglihatan. Manifestasi neurologis yang paling sering adalah Sub-acute combined degeneration dari sumsum tulang belakang dan polineuropati (Ralapanawa, Jayawickreme, Ekanayake, & Jayalath, 2015). SCD mempengaruhi kolom posterior dan traktus kortikospinalis dan ditandai dengan pembengkakan selubung mielin dan *myelopathic spongy vacuolation patch* pada daerah yang terkena korda(Cheng, Park, & Hernstadt, 2013).

Hipotesis yang diajukan untuk pengembangan SCD masih kontroversial. Hipotesis Ado B₁₂-MMCoAM menjadi dasar biokimia mielopati defisiensi B₁₂. Disfungsi jalur AdoB₁₂-MMCoAM menyebabkan akumulasi propionil-KoA dan metilmalonil KoA intraseluler yang mengarah pada pembentukan asam lemak abnormal. Bukti kuat yang menentang hipotesis jalur AdoB₁₂-MMCoAM adalah SCD yang diinduksi nitrous oxide karena diketahui bahwa paparan nitrous oksida terutama mempengaruhi jalur Met B₁₂-MTR tanpa mempengaruhi jalur AdoB₁₂-MMCoAM (Lu, Heal, Ingalls, Doxey, & Neufeld, 2020)



Gambar 1. Jalur metabolisme vitamin B₁₂ intraseluler. MTHFR: reduktase methylenetetrahydrofolate; 5,10-MTHF: 5,10-methylenetetrahydrofolate; 5-MTHF: 5-methylenetetrahydrofolate; THF: tetrahydrofolat; SAH: S-adenosyl homocysteine (Gürsoy, Kolukisa, Babacan-Yıldız, & Çelebi, 2013).

Nitrous oksida menonaktifkan Met B₁₂ dengan mengoksidasi inti kobalt secara ireversibel (Gambar 1). Metionin adalah prekursor S-adenosylmethionine, donor metil universal yang penting dalam metilasi protein dasar mielin dan lipid mielin. Penurunan metionin dan S-adenosylmethionine menyebabkan ketidakstabilan selubung mielin. Tetrahydrofolat diperlukan untuk sintesis DNA de novo, dan kegagalan jalur tetrahydrofolat memengaruhi sel yang mengalami pergantian cepat, seperti sel darah. Dalam dekade

terakhir telah ada bukti yang berkembang tentang ketidakseimbangan sitokin dan faktor pertumbuhan yang terkait dengan defisiensi B₁₂ yang menyebabkan SCD (Pugliese, Slagle, Oettinger, Neuburger, & Ambrose, 2015).

Laporan kasus oleh Ünlü Özkan *et al* terhadap seorang pasien laki-laki berusia 62 tahun yang dirawat di poliklinik rawat jalan dengan keluhan kesulitan berjalan lalu dilakukan pemeriksaan dimana pasien mengalami kehilangan posisi dan getaran di semua ekstremitas, kelemahan bilateral di kaki, spastisitas dan peningkatan refleks tendon dalam. Riwayat pasien mengungkapkan bahwa sebelumnya pernah diperiksa di klinik neurologi untuk gangguan sensorik dan keluhannya menurun setelah defisiensi vitamin B₁₂ terdeteksi dan diobati. Setelah pengobatan dihentikan, pasien dirawat di klinik dengan spastic paraplegia ke program terapi fisik rawat inap dan kami menerapkan penggantian B₁₂ (Ünlü Özkan, Yılmaz Kaysın, Soylu Boy, Üstün, & Aktaş, 2016)

Stroke

Stroke iskemik memiliki prevalensi beban penyakit yang tinggi di dunia. Pencegahan tetap menjadi strategi yang optimal untuk mengurangi beban stroke iskemik di tingkat populasi. Dalam beberapa tahun terakhir, perhatian telah difokuskan pada identifikasi dan validasi faktor biokimia baru yang meningkatkan risiko stroke. Homosistein adalah salah satu faktor risiko kandidat baru (Ganguly & Alam, 2015)

Peningkatan kadar homosistein total mengganggu disfungsi endotel dan meningkatkan trombosis. Homosistein merupakan penyebab pada model hewan, dan dalam penelitian manusia, peningkatan homosistein total secara signifikan terkait dengan aterosklerosis karotis, infark lakunar, dan peningkatan risiko stroke pada fibrilasi atrium (John David Spence, 2013). Pada tahun 2015, China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT), di lebih dari 20.000 peserta yang diikuti selama 5 tahun, menunjukkan penurunan signifikan stroke dengan asam folat dalam pengaturan di mana fortifikasi folat belum diterapkan (Huo *et al.*, 2015). Dalam pengaturan fortifikasi folat, penyebab utama peningkatan homosistein total adalah gagal ginjal dan defisiensi metabolik B₁₂ sangat umum pada pasien stroke (30% di atas usia 71), dan sering terlewat. Serum B₁₂ dan total homosistein harus diperiksa

secara rutin pada pasien stroke dan jika terdapat peningkatan homosistein total harus dirawat (J. David Spence, 2016).

Kejiwaan

Gejala kejiwaan yang timbul pada defisiensi vitamin B₁₂ mungkin tidak bersamaan dengan gejala yang timbul dari sistem lain dan bahkan mungkin mendahuluinya. Gejala mungkin termasuk agitasi, lekas marah, negativisme, kebingungan, disorientasi, amnesia, gangguan konsentrasi dan perhatian dan insomnia; sedangkan gangguan kejiwaan yang dapat didiagnosis pada pasien yang mengalami defisiensi vitamin B₁₂ meliputi depresi, gangguan bipolar, gangguan panik, psikosis, fobia dan demensia (Bar-Shai, Gott, & Marmor, 2011). Pada pasien dewasa, gambaran klinis mungkin terutama melibatkan gejala afektif atau psikotik. Pengamatan ini dapat dijelaskan dengan pentingnya vitamin B₁₂, folat dan homosistein dalam metabolisme transfer karbon (metilasi) yang dibutuhkan untuk produksi serotonin, neurotransmitter monoamine lain, dan katekolamin. Hingga saat ini, laporan gangguan kejiwaan akibat kekurangan vitamin B₁₂ yang sebagian besar difokuskan pada pasien paruh baya dan lanjut usia serta kasus pediatrik dilaporkan jarang terjadi (Tufan, Bilici, Usta, & Erdoğan, 2012).

Patofisiologi gejala ekstrapiramidal pada pasien dengan defisiensi Vitamin B₁₂ masih jauh dari jelas, meskipun beberapa bukti tidak langsung ada. Pertama, S-Adenosylmethionine (SAM) dalam metabolisme transfer karbon adalah satu-satunya donor metil dalam Sistem Saraf Pusat dan pada hewan coba untuk enzim methylenetetrahydro folate reductase (MTHFR) telah dilaporkan mengurangi SAM, hipometilasi DNA global dan patologi serebelar (Kräutler, 2012). Kedua, sistein yang merupakan prekursor untuk buffer glutathione redoks intraseluler utama adalah produk pemecahan homosistein dan oleh karena itu merupakan metabolisme transfer karbon. Neuron tidak memiliki jalur ini dan bergantung pada glia untuk produksi, sehingga membuatnya lebih rentan terhadap kerusakan oksidatif (Coşar, Ipeoğlu, Özcan, & Gültepe, 2014). Fakta bahwa MDA (malondialdehyde) diukur oleh peroksidasi lipid membran dan bahwa MMA (methyl malonic academia) adalah kesalahan metabolisme bawaan yang biasanya muncul dengan gejala ekstrapiramidal akut pada

bayi terkadang merespons pengobatan vitamin B₁₂ juga mendukung pentingnya vitamin B₁₂ dalam mencegah kerusakan oksidatif, mungkin untuk neuron dopaminergik (Çim & Değer, 2015). Ketiga, MTHFR juga terlibat dalam metabolisme tetrahidrobiopterin dan yang terakhir diperlukan untuk sintesis dopamin dan serotonin. Ia juga bekerja secara langsung pada reseptor membran spesifik untuk melepaskan neurotransmitter monoamine serta memiliki efek antioksidan pelindung spesifik pada neuron dopamin (Kim & Lee, 2014). Dopamin juga merangsang metilasi fosfolipid di membran saraf dan reaksi ini bergantung pada jalur karbon folat tunggal, sehingga menggarisbawahi pentingnya hubungan antara transmisi saraf dopaminergik dan metabolisme karbon tunggal (Hodgson, Waly, Trivedi, Power-Charnitsky, & Deth, 2019). Terakhir, sinapsis kolinergik juga dapat terlibat dalam patofisiologi karena ketergantungan sintesis kolin pada SAM. Globus pallidus di antara ganglia basal mungkin sangat rentan terhadap mekanisme patofisiologis ini. Terlepas dari mekanisme patofisiologis yang terlibat, penelitian lebih lanjut yang melibatkan sampel yang lebih besar diperlukan untuk menentukan prevalensi gejala ekstrapiramidal pada pasien defisiensi vitamin B₁₂ dari berbagai kelompok usia (Hampel et al., 2018).

Kejang pada bayi

Bayi dari ibu menyusui yang kekurangan vitamin B₁₂, dan bayi yang menerima makanan hewani dalam jumlah yang rendah, mungkin rentan terhadap kekurangan vitamin B₁₂ antara usia 6 dan 12 bulan. Kekurangan vitamin B₁₂ pada bayi dikaitkan dengan manifestasi klinis spektrum yang luas. Ini termasuk anemia makrositik, gagal tumbuh, lekas marah, lesu, hipotonia, keterlambatan perkembangan, keterlambatan psikomotorik, regresi, tremor, kejang dan koma. Manifestasi yang kurang spesifik termasuk pucat, muntah, diare, edema dan apatis. Selain itu, perubahan neurologis sering terjadi tanpa adanya kelainan hematologi (Demir, Koc, Üstyol, Peker, & Abuhandan, 2013).

Kejang infantil adalah bentuk unik dari gangguan kejang yang kejadiannya hampir seluruhnya terbatas pada masa bayi dan refrakter terhadap obat antikonvulsan konvensional. Kejang infantil melibatkan kontraksi otot leher, badan, dan ekstremitas yang tiba-tiba, umumnya bilateral dan simetris. EEG memiliki karakteristik

hyparrhythmia, pola interictal tidak teratur yang terdiri dari gelombang *high-voltage slow waves and spikes* acak. Selain pola EEG klasik, ada beberapa varian hipsaritmia, yang telah dikelompokkan bersama dan disebut sebagai "hipsaritmia yang dimodifikasi" (Swaiman et al., 2017).

Penelitian yang dilakukan oleh Malbora melaporkan dua bayi mengalami kejang infantil terkait dengan defisiensi vitamin B₁₂ terkait dengan defisiensi nutrisi maternal. Pada bulan pertama pengobatan hormon adrenokortikotropik (ACTH), fenobarbital, dan vitamin B₁₂, kedua kelainan bayi teratasi. Setelah 3 bulan, elektroensephalografi sepenuhnya normal. Perawatan ACTH dan fenobarbital diakhiri. Pasien bebas penyakit selama 9 bulan setelah pengobatan. Kesimpulan penelitian yang dilakukan menyarankan bahwa, kekurangan vitamin B₁₂ harus dipertimbangkan dalam diagnosis banding kejang infantil sebagai penyebab yang dapat diobati, terutama dengan riwayat kekurangan nutrisi pada ibu (Malbora, Yuksel, Aksoy, & Ozkan, 2014).

Meskipun defisiensi vitamin B₁₂ terlihat pada 35,0% anak-anak dengan kejang infantil, hal ini tidak membuktikan adanya hubungan yang bermakna. Namun, mengingat besarnya defisiensi, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami hubungan antara defisiensi vitamin B₁₂ dan spasme infantile (Meena et al., 2018).

Perkembangan otak dan kognitif pada janin

Terdapat bukti kuat bahwa defisiensi vitamin B₁₂ sering terjadi selama kehamilan, dan studi kasus telah menunjukkan efek berbahaya dari defisiensi vitamin B₁₂ yang berbahaya pada perkembangan otak bayi. Konsekuensi dari defisiensi vitamin B₁₂ dengan tingkatan ringan maupun subklinis masih kurang jelas tetapi bukti menunjukan terkait dengan penurunan kinerja kognitif pada orang tua dan anak-anak (Strand et al., 2015)

Selama kehamilan, vitamin B₁₂ terkonsentrasi di janin dan disimpan pada hati. Bayi yang lahir dari ibu yang kaya akan vitamin B₁₂ memiliki simpanan vitamin B₁₂ yang dapat mencukupi asupan selama beberapa bulan pertama pascapartum. Akibatnya, kekurangan vitamin B₁₂ jarang terjadi sebelum bayi berusia sekitar 4 bulan jika ibu memiliki status vitamin B₁₂ yang cukup selama kehamilan. Namun, bayi dari ibu yang kekurangan vitamin B₁₂ rentan terhadap defisiensi

B₁₂ sejak usia dini. Kekurangan vitamin B₁₂ pada ibu telah dikaitkan dengan peningkatan risiko komplikasi kehamilan yang umum, termasuk abortus spontan, berat badan lahir rendah, hambatan pertumbuhan intrauterine, dan neural tube yang mengalami kecacatan. Anak-anak yang lahir dari wanita yang kekurangan vitamin B₁₂ berisiko tinggi memiliki kesehatan yang buruk, termasuk kelainan perkembangan dan anemia (Dwarkanath et al., 2013).

Dalam penelitian *double blind trial* yang dilakukan oleh Kvestad *et al* secara acak. Anak-anak berusia enam sampai 30 bulan, menerima suplemen dengan plasebo atau vitamin B₁₂ dan / atau asam folat selama enam bulan. Anak-anak dialokasikan dalam rasio 1: 1: 1: 1 dalam desain faktorial dan dalam blok 16. Dilakukan pengukuran perkembangan pada 422 anak oleh Ages and Stages Questionnaire edisi ke-3. di akhir intervensi. Dibandingkan dengan plasebo, anak-anak yang menerima vitamin B₁₂ dan asam folat masing-masing memiliki 0,45 (95% CI 0,19, 0,73) dan 0,28 (95% CI 0,02, 0,54) unit SD yang lebih tinggi dalam domain motorik kasar dan fungsi pemecahan masalah. Efeknya paling tinggi pada subkelompok rentan yang terdiri dari anak-anak stunting, dengan homosistein plasma tinggi (> 10 µmol / L) atau pada mereka yang lebih muda dari 24 pada akhir penelitian. Dalam RCT suplementasi dengan vitamin B₁₂ dan asam folat pada anak-anak berusia enam sampai 30 bulan, ditemukan efek menguntungkan pada perkembangan saraf sebagaimana dinilai oleh alat skrining dalam domain fungsi motorik kasar dan keterampilan pemecahan masalah. Hasil ini perlu dikonfirmasi pada populasi lain dengan alat penilaian yang lebih komprehensif, dan penelitian lebih lanjut direkomendasikan tentang efek jangka panjang dari status vitamin B₁₂ dan folat marginal di otak yang sedang berkembang (Kvestad et al., 2015).

SIMPULAN

Gangguan defisiensi vitamin dikaitkan dengan sejumlah besar manifestasi klinis. Orang usia lanjut, bayi dan anak – anak dan vegetarian memiliki risiko yang cukup besar untuk mengalami defisiensi B₁₂. Peran vitamin dalam memelihara kesehatan mendapat perhatian yang luar biasa belakangan ini. Kekurangan vitamin B₁₂ bukan hanya temuan laboratorium tetapi masalah klinis yang relevan yang perlu dieksplorasi.

Suplementasi yang tepat waktu dan tepat bahan pangan diperlukan jika terdapat kekurangan pada makanan. Suplementasi ini dapat mencegah kerusakan sistem saraf. Kekurangan dapat menyebabkan penurunan kognitif dan faktor risiko vaskular pada gangguan neuropsikiatri. Oleh karena itu, pencegahan dan manajemen awal dapat memperbaiki keadaan defisiensi. Beberapa gangguan perilaku atau psikologis terkait dengan demensia dan depresi yang dapat diperbaiki dengan pemberian suplementasi B₁₂

DAFTAR PUSTAKA

- Acıpayam, C., Güneş, H., Güngör, O., İpek, S., Sarışık, N., & Demir, N. (2020). Cerebral atrophy in 21 hypotonic infants with severe vitamin B12 deficiency. *Journal of Paediatrics and Child Health*. <https://doi.org/10.1111/jpc.14733>
- Andrès, E., Serraj, K., Zhu, J., & Vermorken, A. J. M. (2013). The pathophysiology of elevated vitamin b12 in clinical practice. *QJM*. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hct051>
- Bar-Shai, M., Gott, D., & Marmor, S. (2011). Acute Psychotic Depression as a Sole Manifestation of Vitamin B 12 Deficiency. *Psychosomatics*. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2011.01.003>
- Bottiglieri, T. (2013). Folate, Vitamin B12, and S-Adenosylmethionine. *Psychiatric Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2012.12.001>
- Chen, Z., & Zhong, C. (2014). Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neuroscience Bulletin*. <https://doi.org/10.1007/s12264-013-1423-y>
- Cheng, H. M., Park, J. H., & Hernstadt, D. (2013). Subacute combined degeneration of the spinal cord following recreational nitrous oxide use. *BMJ Case Reports*. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-008509>
- Çim, E. F. A., & Değer, Ö. D. (2015). Psychosis with vitamin B12 deficiency and increased extrapyramidal side effects: A case report. *Eastern Journal of Medicine*.
- Coşar, A., Ipçioğlu, O. M., Özcan, Ö., & Gültepe, M.

- (2014). Folate and homocysteine metabolisms and their roles in the biochemical basis of neuropsychiatry. *Turkish Journal of Medical Sciences*. <https://doi.org/10.3906/sag-1211-39>
- Degnan, P. H., Taga, M. E., & Goodman, A. L. (2014). Vitamin B12 as a modulator of gut microbial ecology. *Cell Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.10.002>
- Demir, N., Koc, A., Üstyol, L., Peker, E., & Abuhandan, M. (2013). Clinical and neurological findings of severe vitamin B12 deficiency in infancy and importance of early diagnosis and treatment. *Journal of Paediatrics and Child Health*. <https://doi.org/10.1111/jpc.12292>
- Dwarkanath, P., Barzilay, J. R., Thomas, T., Thomas, A., Bhat, S., & Kurpad, A. V. (2013). High folate and low vitamin B-12 intakes during pregnancy are associated with small-for-gestational age infants in South Indian women: A prospective observational cohort study1-4. *American Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.056382>
- Fang, H., Kang, J., & Zhang, D. (2017). Microbial production of vitamin B12: A review and future perspectives. *Microbial Cell Factories*. <https://doi.org/10.1186/s12934-017-0631-y>
- Froese, D. S., Fowler, B., & Baumgartner, M. R. (2019). Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle—biochemistry, pathways, and regulation. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. <https://doi.org/10.1002/jimd.12009>
- Ganguly, P., & Alam, S. F. (2015). Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition Journal*. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-14-6>
- Garg, R. K., Malhotra, H. S., & Kumar, N. (2016). Approach to a case of myeloneuropathy. *Annals of Indian Academy of Neurology*. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.182303>
- Goodman, B. P. (2011). Diagnostic approach to myeloneuropathy. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000403793.13291.f3>
- Goraya, J. S., Kaur, S., & Mehra, B. (2015). Neurology of Nutritional Vitamin B12 Deficiency in Infants: Case Series From India and Literature Review. *Journal of Child Neurology*. <https://doi.org/10.1177/0883073815583688>
- Green, R., Allen, L. H., Bjørke-Monsen, A. L., Brito, A., Guéant, J. L., Miller, J. W., ... Yajnik, C. (2017). Vitamin B12 deficiency. *Nature Reviews Disease Primers*. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.40>
- Gröber, U., Kisters, K., & Schmidt, J. (2013). Neuroenhancement with Vitamin B12—underestimated neurological significance. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu5125031>
- Gürsoy, A. E., Kolukısa, M., Babacan-Yıldız, G., & Çelebi, A. (2013). Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord due to Different Etiologies and Improvement of MRI Findings. *Case Reports in Neurological Medicine*. <https://doi.org/10.1155/2013/159649>
- Hampel, H., Mesulam, M. M., Cuello, A. C., Farlow, M. R., Giacobini, E., Grossberg, G. T., ... Khachaturian, Z. S. (2018). The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>
- Harrington, D. J. (2017). Laboratory assessment of Vitamin B12 status. *Journal of Clinical Pathology*. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203502>
- Hinterberger, M., & Fischer, P. (2013). Folate and alzheimer: When time matters. *Journal of Neural Transmission*. <https://doi.org/10.1007/s00702->

- 012-0822-y
Hodgson, N. W., Waly, M. I., Trivedi, M. S., Power-Charnitsky, V. A., & Deth, R. C. (2019). Methylation-related metabolic effects of D4 dopamine receptor expression and activation. *Translational Psychiatry*, 9(1).
<https://doi.org/10.1038/s41398-019-0630-3>
- Huo, Y., Li, J., Qin, X., Huang, Y., Wang, X., Gottesman, R. F., ... Wu, P. (2015). Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: The CSPPT randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*.
<https://doi.org/10.1001/jama.2015.2274>
- Kim, H., & Lee, K. J. (2014). Serum homocysteine levels are correlated with behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S68980>
- Kräutler, B. (2012). Biochemistry of B12-cofactors in human metabolism. *Sub-Cellular Biochemistry*.
https://doi.org/10.1007/978-94-007-2199-9_17
- Kumar, N. (2014). Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. In *Handbook of Clinical Neurology*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4087-0.00060-7>
- Kvestad, I., Taneja, S., Kumar, T., Hysing, M., Refsum, H., Yajnik, C. S., ... Manger., M. (2015). Vitamin B12 and folic acid improve gross motor and problem-solving skills in young North Indian children: A randomized placebo-controlled trial. *PLoS ONE*.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129915>
- Lopes Da Silva, S., Vellas, B., Elemans, S., Luchsinger, J., Kamphuis, P., Yaffe, K., ... Stijnen, T. (2014). Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's and Dementia*.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1771>
- Lu, X., Heal, K. R., Ingalls, A. E., Doxey, A. C., & Neufeld, J. D. (2020). Metagenomic and chemical characterization of soil cobalamin production. *ISME Journal*.
<https://doi.org/10.1038/s41396-019-0502-0>
- Mahmood, L. (2014). The metabolic processes of folic acid and Vitamin B12 deficiency. *Journal of Health Research and Reviews*.
<https://doi.org/10.4103/2394-2010.143318>
- Malbora, B., Yuksel, D., Aksoy, A., & Ozkan, M. (2014). Two infants with infantile spasms associated with vitamin B12 deficiency. *Pediatric Neurology*.
<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.03.001>
- Meena, M. K., Sharma, S., Bhasin, H., Jain, P., Kapoor, S., Jain, A., & Aneja, S. (2018). Vitamin B12 Deficiency in Children With Infantile Spasms: A Case-Control Study. *Journal of Child Neurology*.
<https://doi.org/10.1177/0883073818787062>
- Nawaz, A., Khattak, N. N., Khan, M. S., Nangyal, H., Sabri, S., & Shakir, M. (2020). Deficiency of vitamin B12 and its relation with neurological disorders: a critical review. *The Journal of Basic and Applied Zoology*.
<https://doi.org/10.1186/s41936-020-00148-0>
- Nielsen, M. J., Rasmussen, M. R., Andersen, C. B. F., Nexø, E., & Moestrup, S. K. (2012). Vitamin B 12 transport from food to the body's cells - A sophisticated, multistep pathway. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*.
<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.76>
- NIH Office of Dietary Supplements. (2020). Vitamin B12 - Health Professional Fact Sheet.
- Petras, M., Tatarkova, Z., Kovalska, M., Mokra, D., Dobrota, D., Lehotsky, J., & Drgova, A. (2014). Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the

- neuronal system disorders. *Journal of Physiology and Pharmacology*.
- Pugliese, R. S., Slagle, E. J., Oettinger, G. R., Neuburger, K. J., & Ambrose, T. M. (2015). Subacute combined degeneration of the spinal cord in a patient abusing nitrous oxide and self-medicating with cyanocobalamin. *American Journal of Health-System Pharmacy*.
<https://doi.org/10.2146/ajhp140583>
- Ralapanawa, D. M. P. U. K., Jayawickreme, K. P., Ekanayake, E. M. M., & Jayalath, W. A. T. A. (2015). B12 deficiency with neurological manifestations in the absence of anaemia Case reports. *BMC Research Notes*.
<https://doi.org/10.1186/s13104-015-1437-9>
- Shipton, M. J., & Thachil, J. (2015). Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*.
<https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-2-145>
- Smith, A. D., & Refsum, H. (2016). Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment. *Annual Review of Nutrition*.
<https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071715-050947>
- Spence, J. David. (2016). Homocysteine lowering for stroke prevention: Unravelling the complexity of the evidence. *International Journal of Stroke*.
<https://doi.org/10.1177/1747493016662038>
- Spence, John David. (2013). B vitamin therapy for homocysteine: Renal function and vitamin B12 determine cardiovascular outcomes. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*.
<https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0465>
- Srinivasan, S., & Avadhani, N. G. (2012). Cytochrome c oxidase dysfunction in oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.07.021>
- Stabler, S. P. (2013). Vitamin B12 deficiency. *New England Journal of Medicine*.
<https://doi.org/10.1056/NEJMcp1113996>
- Strand, T. A., Taneja, S., Kumar, T., Manger, M. S., Refsum, H., Yajnik, C. S., & Bhandari, N. (2015). Vitamin B-12, folic acid, and growth in 6- to 30-month-old children: A randomized controlled trial. *Pediatrics*.
<https://doi.org/10.1542/peds.2014-1848>
- Struijk, E. A., Lana, A., Guallar-Castillón, P., Rodríguez-Artalejo, F., & Lopez-Garcia, E. (2018). Intake of B vitamins and impairment in physical function in older adults. *Clinical Nutrition*.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.05.016>
- Swaiman, K. F., Ashwal, S., Ferriero, D. M., Schor, N. F., Finkel, R. S., Gropman, A. L., ... Shevell, M. I. (2017). Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice: Sixth Edition. In *Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice: Sixth Edition*.
- Takahashi-Iñiguez, T., García-Hernandez, E., Arreguín-Espinosa, R., & Flores, M. E. (2012). Role of Vitamin B12 on methylmalonyl-CoA mutase activity. *Journal of Zhejiang University: Science B*.
<https://doi.org/10.1631/jzus.B1100329>
- Tufan, A. E., Bilici, R., Usta, G., & Erdoğan, A. (2012). Mood disorder with mixed, psychotic features due to vitamin b12 deficiency in an adolescent: Case report. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*.
<https://doi.org/10.1186/1753-2000-6-25>
- Ünlü Özkan, F., Yılmaz Kaysın, M., Soylu Boy, F. N., Üstün, I., & Aktaş, İ. (2016). Progressive subacute combined degeneration: A severe relapse with discontinuation of vitamin B12 treatment [Progresif subakut kombine dejenerasyon: B12 vitamini tedavisinin bırakılmasıyla oluşan şiddetli bir nöks olgusu].

- Vanzin, C. S., Manfredini, V., Marinho, A. E.,
Biancini, G. B., Ribas, G. S., Deon, M., ...
Vargas, C. R. (2014). Homocysteine contribution
to DNA damage in cystathionine β -synthase-
deficient patients. *Gene*.
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.02.015>
- Vashi, P., Edwin, P., Popiel, B., Lammersfeld, C., &
Gupta, D. (2016). Methylmalonic acid and
homocysteine as indicators of Vitamin B-12
deficiency in cancer. *PLoS ONE*.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147843>
- Winje, B. A., Kvestad, I., Krishnamachari, S., Manji,
K., Taneja, S., Bellinger, D. C., ... Strand, T. A.
(2018). Does early Vitamin B12 supplementation
improve neurodevelopment and cognitive
function in childhood and into school age: A
study protocol for extended follow-ups from
randomised controlled trials in India and
Tanzania. *BMJ Open*.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018962>