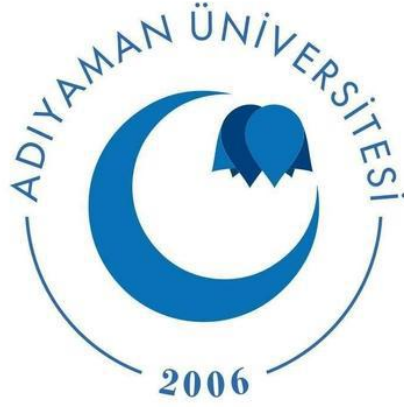




**T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ASEMPTOMATİK VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNDE SEREBRAL
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
DEĞİŞİKLİKLERİNİN KOGNİTİF TESTLERLE İLİŞKİSİ**

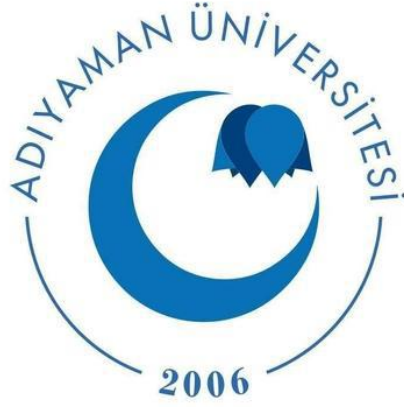
UZMANLIK TEZİ

DR. ERDAL DAYAN

DANIŞMAN

YRD. DOÇ. DR. ALİ ZEYNEL ABİDİN TAK

ADYAMAN 2017



**T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ASEMPTOMATİK VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNDE SEREBRAL
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
DEĞİŞİKLİKLERİNİN KOGNİTİF TESTLERLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ERDAL DAYAN

DANIŞMAN

YRD. DOÇ. DR. ALİ ZEYNEL ABİDİN TAK

ADYAMAN 2017

ONAY SAYFASI

... Dr. danışmanlığında Dr. tarafından yapılan
“..... ” başlıklı tez çalışması gün.../ay.../yıl... tarihinde yapılan
tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından
.....Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA /YANDAL
UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu
onaylarım.gün.../ay.../yıl.

Prof. Dr.
Adıyaman Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ali Zeynel Abidin TAK’a şükran ve saygılarımı sunarım.

İhtisas sürem boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım diğer tüm hocalarıma, ihtisas sürem boyunca bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, yetişmemde emeği geçen başta Uzm. Dr. Yaşar ALTUN olmak üzere kliniğimiz uzman doktorlarına, yine ihtisas sürem boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan doktor arkadaşlarıma yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beni her zaman destekleyen, zor günlere beraber göğüs gerdiğimiz, her zaman saygılı ve anlayışlı olan sevgili eşim Ceylan ANLI DAYAN’a, moral ve motivasyon kaynağım olan biricik kızım Sultan Ece DAYAN’a ve hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, buralara gelmemde çok büyük emeği olan sevgili annem Naime DAYAN’a minnettarlıklarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ	XI
ÖZET.....	XII
SUMMARY	XIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. B12 VİTAMİNİ (KOBALAMİN)	3
2.1.1 B12 Vitamini Tanımı ve Genel Özellikleri	3
2.1.2 Vitamin B12 Kaynakları	4
2.1.3. Vitamin B12'nin Emilimi ve Metabolizması	5
2.1.4. Vitamin B12 Gereksinimi	8
2.1.5. B12 Vitamini'nin Fizyolojik Önemi	8
2.1.6. Vitamin B12 Eksikliğinin Nedenleri	11
2.1.7. Vitamin B12 Eksikliğinin Tanısı.....	13
2.1.8. Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Klinik Bulgular.....	14
2.1.9. B12 Vitamini Eksikliğinde Görülen Nöroradyolojik Bulgular	21
2.2. HOMOSİSTEİN.....	24
2.2.1. Homosistein'in Tanımı ve Metabolizması	24
2.2.2. Homosistein Yüksekliğinde Görülen Klinik Bulgular	26
2.3. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME.....	27
2.3.1. MRG Teknolojisi.....	27
2.3.2. Radyo Frekans Akımları	28
2.3.3. Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG).....	28
2.3.3.1. Veri Elde Edilmesi.....	33
2.3.3.2. Görüntü Elde Edilmesi.....	34
2.3.3.3. Elde Edilen Dataların Değerlendirilmesi	35
2.3.3.4. ROI (Region Of Interest) Analizleri	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Çalışma Popülasyonu	40
3.2. Çalışmada Kullanılan Belirleyici Değişkenler.....	42
3.3. Hastalardan Örneklerin Alınması.....	42
3.4. Çalışmada Kullanılan Parametreler.....	42
3.4.1. Vitamin B12, Homosistein	42
3.4.2. Nöropsikiyatrik Semptomlar Açısından Değerlendirme	44
3.4.2.1. Standardize Mini-Mental Durum Muayenesi	44

3.4.2.2. Montreal Cognitive Assessment	45
3.4.2.3. Rey İşitsel Sözel Bellek Testi	45
3.4.2.4. WMS-III Görsel Üretim Testi.....	46
3.4.2.5. WMS-R İleri ve Geri Sayı Menzili Testi.....	46
3.4.2.6. Sözel Kategorik Akıcılık Testi (KAS).....	47
3.4.2.7. İz Sürme Testi (TRAİL A-B).....	47
3.4.2.8. Benzerlikler Testi.....	48
3.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü	48
3.4.4. İstatistiksel Analiz	49
4. BULGULAR.....	50
4.1. Klinik Özellikler.....	50
4.2. Nöropsikolojik Değerlendirme	51
4.3. Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulguları	56
4.4. Klinik ve Sosyodemografik Veriler ile Nöropsikolojik Testlerin İlişkisi.....	58
4.5. Klinik ve Sosyodemografik Veriler ile DTG Bulgularının Karşılaştırılması	60
4.6. Nöropsikolojik Testler ile DTG Bulgularının Karşılaştırılması	61
4.7. Olgulara Ait DTG İncelemesinden Örnekler	63
5. TARTIŞMA	67
5.1. Nöropsikolojik Değerlendirme	69
5.2. DTG Çalışmaları	74
5.3. Nöropsikolojik Testler ile DTG Bulgularının Karşılaştırılması	76
6. SONUÇ	77
7. KAYNAKLAR	79
8. EKLER.....	99

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADC	Apparent diffusion coefficient
ASSET	Array spatial duyarlılık yakalama teknikleri
AT	Anterior talamus
AVLT	Rey işitsel sözel öğrenme testi
AVLT-A1/A2/A3/A4/A5/A6/A7	AVLT 1./2./3./4./5./6./7. denemeleri
BENZ	Benzerlikler testi
CAP	College of american pathologists
CBF	Cerebral blood flow
CCA	Korpus kallozum anterior
CCG	Korpus kallozum genu
CCP	Korpus kallozum posterior
D	Ortalama difüzyon katsayısı
DAG	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DLPFK	Dorsolateral prefrontal korteks
DTG	Difüzyon tensör görüntüleme
ECLIA	Elektrokemilüminesans immuno assay
EEG	Elektroensefalografi
EI	Enzim immunoassay
EPI	Echoplanar imaging (Ekoplanar görüntüleme)
FA	Fraksiyonel anizotropi
FDA	Food and drug administration
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
GC-MS	Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi sistemi
GFAP	Glial fibriler asidik protein
GÖRSEL-1.D/2.D	WMS-III görsel üretim alt testi 1./2. denemeleri
HC	Haptokorrin

HCL	Hidroklorik asit
HIV	Human immunodeficiency virus
HPLC	High performance liquid chromatography
HYC	Homosistein
İF	İntrensek faktör
İPAT	Entegre paralel yakalama teknikleri
KAS	Sözel kategorik akıcılık testi
KSB/USB	Kısa süreli bellek/Uzun süreli bellek
LC-MS	Sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MBP	Miyelin basic protein
MD	Ortalama difüzivite
MEIA	Mikropartikül enzim immuno assay
MMSE	Standardize mini-mental durum muayenesi
MMSE-DİK.HES	MMSE testi dikkat ve hesap yapma alt başlığı
MMSE-HATIR	MMSE testi hatırlama alt başlığı
MMSE-KAY.HAF	MMSE testi kayıt hafızası alt başlığı
MMSE-LİSAN	MMSE testi lisan alt başlığı
MMSE-ORY	MMSE testi oryantasyon alt başlığı
MMSE-ŞEKİL	MMSE testi şekil çizme alt başlığı
MMSE-TOP	MMSE testi toplam puan
MOCA	Montreal cognitive assessment
MOCA-ADL	MOCA testi adlandırma alt başlığı
MOCA-DİK	MOCA testi dikkat alt başlığı
MOCA-G.HAT	MOCA testi gecikmeli hatırlama alt başlığı
MOCA-GMYİ	MOCA testi görsel mekansal yönetici işlevler alt başlığı
MOCA-LİS	MOCA testi lisan alt başlığı
MOCA-SOY.D	MOCA testi soyut düşünce alt başlığı

MOCA-TOP	MOCA testi toplam puan
MOCA-YÖN	MOCA testi yönelim alt başlığı
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
PSS	Periferik sinir sistemi
RA	Rölatif anizotropi
ROI	Region of interest
SAH	S-adenozilhomosistein
SAM	S-adenozilmetiyonine
SENSE	Duyarlılık kodlaması
SKD	Subakut kombine dejenerasyon
SMASH	Spatial harmoniklerin simültane yakalanması
SNR	Sinyal-parazit oranına
SSPS	Statistical package for the social sciences
SSS	Santral sinir sistemi
T	Tesla
TAPS	Turkish alzheimer's prevalence study
TC I-II-III	Transkobalamin I-II-III
Trail A-B	İz sürme testi A-B
TSE	Turbo spin eko
G	Gauss
VR	Oylum oranı
WMS-III	Görsel üretim alt testi
WMS-R	İleri ve geri sayı menzili testi
WMS-R GERİ	Geri sayı menzili
WMS-R İLERİ	İleri sayı menzili
WMS-R TOP	İleri ve geri sayı menzili toplam puanı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Vitamin B12 molekül şekli.....	4
Şekil 2. Vitamin B12'nin emilimi.....	7
Şekil 3. Kobalaminin hücre içine alınması ve kofaktör olarak kullanılması.	9
Şekil 4. Metilfolat tuzağı.....	10
Şekil 5. Vitamin B12 eksikliği nedeniyle subakut kombine dejenerasyon gelişmiş 49 yaşındaki erkek hastanın spinal kord MRG'si	22
Şekil 6. Vitamin B12 eksikliğine bağlı yavaş ilerleyen kognitif bozukluğu olan 45 yaşındaki bayan hastanın beyin MR görüntülemesi.	23
Şekil 7. Homosistein metabolizması.....	25
Şekil 8. Difüzyon tensör elipsoidinin şematik görünümü.....	31
Şekil 9. Difüzyon ağırlıklı spin eko stejskal-tanner görüntüleme puls sekansı.	33
Şekil 10. Difüzyon tensörün renk kodlu görüntüsü.	36
Şekil 11. T2 ağırlıklı görüntülerde ana eigen vektörlerin gösterilmesi.	37
Şekil 12. Her iki kortikospinal traktta çizilen örnek ROI alanları	38
Şekil 13. DLPGF'e ait DTG örneği	63
Şekil 14. Anterior Talamus'a ait DTG örneği.	64
Şekil 15. Korpus Kalloz'daki bölgelere ait DTG örneği	65
Şekil 16..Hipokampus'e ait DTG örneği	66

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Bazı besin öğelerinde bulunan porsiyon başına vitamin b12 düzeyleri.....	5
Tablo 2. Günlük alınması önerilen b12 vitamini miktarları.....	8
Tablo 3. Vitamin b12 eksikliğinin nedenleri.....	12
Tablo 4. Vitamin b12 eksikliğinde görülen majör klinik belirtiler	21
Tablo 5. Plazma homosistein referans değerleri.....	26
Tablo 6. Hasta ve kontrollerde yapılan biyokimyasal tetkiklerin listesi.	41
Tablo 7. Olgulara ait klinik ve sosyodemografik veriler.....	50
Tablo 8. Olgulara ait klinik ve sosyodemografik parametrelerin karşılaştırılması ...	51
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubuna ait moca test skorları.....	52
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubuna ait moca test skorlarının karşılaştırılması	52
Tablo 11. Hasta ve kontrol grubuna ait mmse test skorları.....	53
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubuna ait mmse test skorlarının karşılaştırılması	53
Tablo 13. Hasta ve kontrol grubuna ait avlt skorları.....	54
Tablo 14. Hasta ve kontrol grubuna ait avlt skorlarının karşılaştırılması	54
Tablo 15. Hasta ve kontrol grubuna ait diğer nöropsikolojik test skorları.....	55
Tablo 16. Hasta ve kontrol grubuna ait diğer nöropsikolojik test skorlarının karşılaştırılması	55
Tablo 17. Hasta ve kontrol grubuna ait dtg verilerinin karşılaştırılması.....	56
Tablo 18. Hasta ve kontrol grubunun fa değerlerinin karşılaştırılması.....	57
Tablo 19. Hasta ve kontrol grubunun adc değerlerinin karşılaştırılması.....	57
Tablo 20. Olgulara ait klinik ve sosyodemografik veriler ile moca test skorlarının Karşılaştırılması	58
Tablo 21. Olgulara ait klinik ve sosyodemografik veriler ile avlt test skorlarının Karşılaştırılması	59
Tablo 22. Olgulara ait klinik ve sosyodemografik veriler ile mmse test skorlarının Karşılaştırılması	59
Tablo 23. Olgulara ait klinik ve sosyodemografik veriler ile diğer nöropsikolojik Testlerin karşılaştırılması	59
Tablo 24. Olgulara ait klinik ve sosyodemografik veriler ile dtg bulgularının Karşılaştırılması	60
Tablo 25. Nöropsikolojik test skorları ile dtg bulgularının karşılaştırılması	61

ÖZET

Vitamin B12 santral sinir sisteminde (SSS) miyelinizasyondan sorumlu mekanizmalarda önemli rol oynar. Diyet ile yetersiz alımı veya emilim problemleri nedeniyle serum seviyeleri düştüğünde özellikle hematolojik ve nöropsikiyatrik belirtilere yol açabilir. Nörolojik tutulumu ait kognitif belirtiler çoğunlukla sinir ilerler, bazen de daha hematolojik belirtiler görülmeden ilk bulgu olarak karşımıza çıkabilir. Rutin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) B12 eksikliğine bağlı beyin hasarını göstermekte yetersiz kalır. Difüzyon tensor görüntüleme (DTG), geleneksel MRG’de normal bulgular görülebilen bir takım nörolojik bozukluklarda anormallikleri ortaya koyabilmektedir.

Biz bu çalışmada klinik belirti aşamasına ulaşmamış vitamin B12 eksikliği olgularında kognitif etkilenmeyi nöropsikolojik testleri kullanarak, serebral nöronal hasarıda DTG yöntemini kullanarak göstermeyi amaçladık.

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji A.D. polikliniklerine Ocak -Ağustos 2016 tarihleri arasında başvuran kognitif yakınma tariflemeyen ve serum vitamin B12 seviyesi 200 pg/ml'nin altında olan 60 hasta ile 42 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Tüm hastalardan olası başka etiyolojik nedenlerin dışlanması amacı ile rutin kan tetkikleri hastanemiz merkez laboratuvarına gönderildi. Hastaların ayrıntılı anamnezleri alındı, sistemik ve nörolojik muayene yapıldı. Hastalara nöropsikolojik test olarak; Standardize Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE), Montreal Cognitive Assessment Testi (MOCA), Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT) ile İleri ve Geri Sayı Menzili Testi (WMS-R), Görsel Üretim Alt Testi (WMS-III), Sözel Kategorik Akıcılık Testi (KAS), İz Sürme Testi (Trail A-B) ve soyutlama becerisi için Benzerlikler (BENZ) testi uygulandı. Her olgunun bilişsel fonksiyonlarla ilişkili ve vitamin B12 eksikliğinde daha önce değerlendirilmiş olan bazı beyin bölgelerinin (Korpus Kallozum, Anterior Talamus, Dorsolateral Prefrontal Korteks, Hipokampus) Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) incelemesini gerçekleştirdik.

Hasta grubunun başta bellek ilgili işlevleri değerlendiren AVLT olmak üzere uyguladığımız tüm nöropsikolojik testler de kontrol grubuna göre daha kötü skorlar aldığı saptandı. DTG incelemesinde hasta grubunun kontrol grubuna göre her iki hipokampus’te FA değerlerinde anlamlı düşüş ve ADC değerlerinde belirgin yükseliş saptandı. Korelasyon analizinde yaş arttıkça nöropsikolojik test skorlarında daha kötü skorlar alındığını saptadık. Nöropsikolojik test skorları ile beyin bölgelerindeki FA ve ADC değerleri arasında ise ilişki saptamadık.

Bu çalışmada asemptomatik dönemde dahi vitamin B12 eksikliğinde, beyinde mikrostrüktürel hasarlanmaların olduğu ve hastaların kognitif gerileme gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuç doğrultusunda tanı ve tedavisi kolay olan vitamin B12 eksikliğinin erken dönemde tedavisi ile ilerde oluşabilecek geri dönüşümsüz hasarların önüne geçilebilecektir.

Anahtar kelimeler: Vitamin B12, DTG, nöropsikolojik test, FA, ADC

SUMMARY

Vitamin B12 plays an important role in the mechanisms which are responsible for myelination in the central nervous system. It can particularly lead to hematologic and neuropsychiatric symptoms when serum levels fall due to insufficient intake with diet or absorption problems. Cognitive symptoms of neurological involvement go mostly on insidiously, and sometimes they can be seen as initial findings before haematological manifestations may be present. Routine Magnetic Resonance Imaging (MRI) is insufficient to demonstrate brain damage due to B12 deficiency. Diffusion tensor imaging (DTI) can reveal abnormalities in a number of neurological disorders that can be seen with normal findings on conventional MRI.

In this study, we aimed to indicate that cerebral neuronal damage by using DTG method and cognitive disturbance in phenomena vitamin B12 deficiency that have not reached the clinical symptom level by using neuropsychological tests. Between January and August 2016, 60 patients who applied to Adıyaman University Education and Research Hospital Neurology A.D. polyclinics and did not report cognitive complaints and had serum vitamin B12 levels below 200 pg/ml and 42 healthy people were included in this study. Routine blood tests were sent to the hospital's central laboratory for the purpose of excluding possible etiologic causes from all patients. Detailed anamnesis of patients was obtained, systemic and neurological examination was performed. As a neuropsychological test; Standardized Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment Test (MOCA), Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT), Advanced and Reverse Numerical Test (WMS-R), Visual Production Subtest (WMS-III) Categorical Fluency Test (KAS), Trail Trail Test (Trail A-B) and Similarities (BENZ) test for abstraction skill were carried out to the patients. In each case, we realized a detailed investigation of Diffusion Tensor Image (DTI) in some brain regions (Corpus Callosum, Anterior Thalamus, Dorsolateral Prefrontal Cortex, Hippocampus) associated with cognitive functions and previously evaluated in some brain regions due to lack of vitamin B12.

All neuropsychological tests performed to the patient group, especially the AVLT test that assessed functions related to patient group's memory, were determined to be worse than when compared to the control group. The patient group according to the control group, in both hippocampus, showed significant decrease in FA values, and a significant increase in ADC values at the DTG examination was found. In correlation analysis, we found that worse scores were obtained in neuropsychological test scores as age increased. We did not determine any relation between neuropsychological test scores and FA and ADC values in brain regions.

In this study, it was determined that even in the asymptomatic period, when vitamin B12 deficiency was present, there was microstructural damage in the brain and the patients revealed cognitive decline. In accordance with this result, irreversible damage that may occur in the future with the early treatment of vitamin B12 deficiency which is easy to diagnose and treat can be prevented.

Keywords: Vitamin B12, DTI, neuropsychological test, FA, ADC

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Vitamin B12, vücutta önemli tepkimelerde koenzim olarak görev yapan, bilhassa hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli olan DNA yapımında rol alan, suda eriyen bir vitamindir. Sadece hayvanlardan elde edilen ürünlerin alınmasıyla sağlanmaktadır.

Vitamin B12 eksikliğinin ülkemizde görülme sıklığı tam bilinmemektedir. Yaygın olduğuna dair bir kanaat olsa da yapılan çalışmalar yeterli değildir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, yeni doğmuş bebeklerin %41'inde, annelerinin ise %72'sinde vitamin B12 eksikliğinin olduğu gösterilmiştir (1). Bütün bunlar ülkemizde vitamin B12 eksikliğinin yaygın olduğunu gösteren düşündürücü hususlardır.

B12 vitamin eksikliğinin henüz altın standart bir tanı testi yoktur. Vitamin B12 eksikliği için klinik tarama testi olarak halen geçerli standart plazma vitamin B12 konsantrasyonu ölçümüdür. Toplam plazma vitamin B12 konsantrasyonunun <200 pg/ml (<148 pmol /L) olması eksiklik olarak kabul edilir. Bu değer, vitamin B12 eksikliği durumlarının çoğu için tanısal olarak kullanışlıdır (2).

Serum B12 vitamini taşınmasında iki önemli protein rol oynar. Bunlar transkobalamin ve haptokorrin'dir (3). Bu iki taşıyıcı proteindeki değişimlerden serum B12 seviyeleri etkilenmekte olup, bu değişiklikler neticesinde yanlış düşük ve yüksek sonuçlar elde edilebilmektedir. Çeşitli hastalıklar sonucu B12 vitaminin kandaki seviyeleri değişebilmektedir. Serum kobalamin ölçümündeki bu kısıtlamalardan dolayı metilmalonik asit ve homosistein ölçümleri kobalamin eksikliğini doğrulayıcı testler olarak kullanılmaktadır (3).

Vitamin B12 eksikliğinin klinik bulguları nadir görülmesine rağmen eksiklik geliştiğinde hematolojik, nöropsikiyatrik, gastrointestinal, neoplastik ve kardiyovasküler belirtilerle seyredebilir (4,5). B12 eksikliğinde özellikle hematolojik ve nörolojik sistem belirgin olarak etkilenmektedir. Düşük serum B12 vitamini konsantrasyonları ve sağlıklı yaşlı kişilerdeki bilişsel işlevsellik arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (6). Tanımlanan semptomlar içinde, mental yavaşlama, hafıza zayıflığı ve dikkat eksikliği vardır (7).

Günümüzde vitamin B12 eksikliği bir halk sağlığı problemi olarak görülmektedir (8). Vitamin B12 eksikliğinin halk sağlığı problemi olmasının ve

ciddiyetle takip edilmesi gerekliliğindeki esas neden ise klinik bulgular ortaya çıkmadan subklinik kobalamin eksikliği adı verilen durumun toplumda sıklıkla görülmesidir. Erişkin dönemde vitamin B12 eksikliği olan hastaların %25'inden daha fazlasında, hematolojik bulgu olmadan nörolojik bulgular ortaya çıkabilir (9,10).

B12 eksikliği olan hastalardaki Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) değişiklikleri, spinal kordta, optik sinirlerde, optik traktuslar ve beyinde ak madde demiyelinizasyonu şeklindedir (11-13). Beyin ve spinal kord MRG'nin kullanıldığı nörogörüntüleme çalışmalarında, bazı B12 eksikliği olgularında periventriküler beyaz madde alanlarında FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery) ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens sinyal alınması gibi karakteristik bir beyaz madde dejenerasyonu gösterilmiştir (11,14). Ayrıca B12 vitamini eksikliği olan yaşlılarda diffüz beyin atrofisi ve beyaz madde hasarı da bildirilmiştir (15,16). B12 vitamini eksikliği sonucu homosistein'in metionine re-metilasyonu bozulur ve plazma homosistein seviyeleri artar (17). Vitamin B12 eksikliği ve buna bağlı gelişen yüksek homosistein düzeyinin hipokampus'a zarar verdiği ve hipokampal atrofi yaptığı yapılan bazı çalışmalarla gösterilmiştir (18).

Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG)'de, B12 eksikliği açısından çeşitli beyin bölgelerindeki DTG matrislerinde önemli değişiklikler gösterilmiştir. Sınırlı sayıda yapılan çalışmada ise, serebral kan akımında distürbans bildirilmiş ve B12 eksikliği olan hastalarda gözlenen mental semptomlar ile serebral metabolizmadaki azalma arasında bir ilişki açıklanmıştır (19,20).DTG, geleneksel MRG'de normal bulgular görülebilen bir takım nörolojik bozukluklarda anormallikleri ortaya koyabilmektedir.

Biz literatürde benzer çalışması yapılmamış olan, semptomatik düzeye ulaşmamış vitamin B12 eksikliği olan olguların bile nöropsikolojik test skorlarının etkilendiğini ve DTG ile yapısal hasarlar bulabileceğimizi düşündük. Ayrıca hasarlanan beyin bölgelerindeki DTG bulgularıyla nöropsikolojik test skorları arasında bir ilişkinin varlığını ortaya koymayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. B12 VİTAMİNİ (KOBALAMİN)

2.1.1 B12 Vitamini Tanımı ve Genel Özellikleri

Kobalamin veya vitamin B12 planar düzeyde bir korrin halkası içinde dört pirol halkası ve korrin halkası santralinde yer alan tek kobalt atomu içeren pek çok molekül ve enzimin işlev görmesinde kofaktör olarak kullanılan kırmızı renkli kompleks organometalik bir moleküldür (21). B vitaminleri arasında en son izole edilendir. 1355.22 Dalton ağırlığında olup, mikroorganizmalar tarafından sentezlenir. 1956 yılında Dorothy Crowfoot Hodgkin tarafından x-ray kristalografi ile yapısı gösterilmiş ve 1964 yılında Hodgkin'e Nobel ödülünü kazandırmıştır (22).

Vitamini B12 molekülü üç bölümden oluşur (**Şekil 1**) (23).

1. Korrin halkası: Bir kobalt (Co) atomu ve onu çevreleyen indirgenmiş dört pirol halkasından oluşan çekirdek kısımdır. Bu kısım yapısal olarak porfirinlere benzer.

2. Nükleotid grubu: Düzlemin altında kalan kısımdır. Yapı olarak tipik bir nükleotid değildir. Riboza bağlanmış bazik bir madde olarak 5,6-dimetilbenzimidazol içerir. 5,6-dimetilbenzimidazol ribonükleotid hem kobalt atomuna hem de 3'-fosfat yan zinciriyle pirol halkasına bağlanır (24).

3. Düzlemin üstünde kalan grup (R grubu): R grubu korrin halkasının merkezindeki kobalt atomu ile bağlıdır. Bu grubun vitamin etkisi için mutlaka bulunması gerekli değildir. Bulunmaması durumunda sadece diğer iki gruptan oluşan bileşiğe “kobalamin” adı verilir. R grubuna göre B12 vitamini dört şekilde bulunur (24):

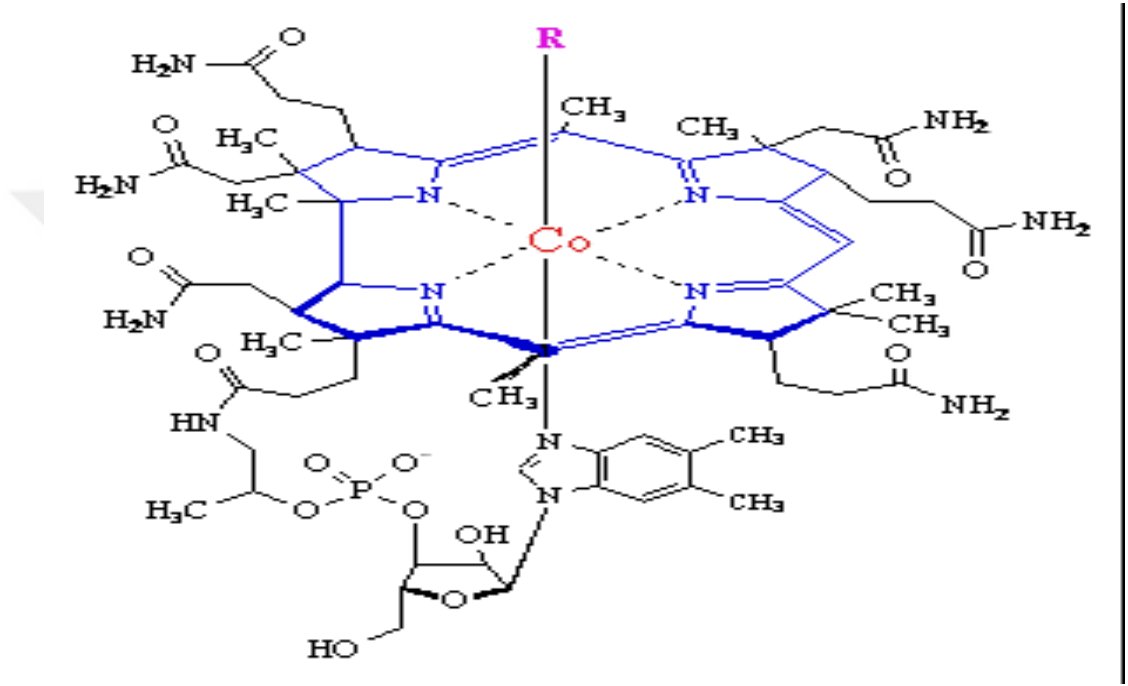
a. Siyanokobalamin: R grubu olarak siyanür grubu içerir. İlk bulunan B 12 vitamini olup vücut sıvılarında çok az miktarda bulunur. B12 vitamininin ticari preparatıdır.

b. Hidroksikobalamin: R grubu olarak hidroksil grubu içerdiğinden dolayı hidroksikobalamin denmiştir. Vücutta en fazla tutulan B12 vitamini türüdür. Aktif

koenzim türlerinin öncülüdür. İlaç olarak kullanıldığında antikor geliştiği gösterilmiştir.

c. Adenozilkobalamin: R grubu olarak 5'-deoksiadenozil grubu içerir.

d. Metilkobalamin: R grubu olarak metil grubu içerir. İnsan plazmasındaki B 12 vitamininin %70'i metilkobalamin şeklinde olup vücutta aktif koenzim görevi görür (24,25).



Şekil 1. Vitamin B12 Molekül Şekli

2.1.2 Vitamin B12 Kaynakları

Vitamin B12, insanda kalın bağırsakta ve ince bağırsakta bakteriler tarafından bir miktar sentezlenmektedir. Ancak bu miktar, bağırsak florasının değişkenliği ve sentezlenen vitaminin emilim azlığı nedeniyle vücudun gereksinimini karşılamaz (26). Büyüme ve gelişimde önemli yeri olan ve suda çözünen bir vitamin olan B12 vitamini diğer suda çözünür vitaminlerin aksine bitkiler tarafından sentezlenmez. Esas olarak sadece bazı bakterilerce *de novo* üretilir (27).

İnsanlar B12 vitaminini hayvansal kaynaklı besinler yoluyla alırlar. Bu besinler sığır karaciğeri ve böbreği, et, yumurta, süt, peynir, yoğurt ile midye, istiridye, ahtapot, balık ve balık yumurtası gibi deniz ürünleridir. Vitamin B12, bu besinler içinde en fazla sığır karaciğeri ve böbreğinde (40–50 µg/100 gram) bulunur

(**Tablo 1**) (24,28,29). Hayvansal gıdalardaki B12 vitamininin kaynağı da hayvanların midelerindeki mikroorganizmalar tarafından üretilen ve bağırsakta absorbe edilen B12'dir. Bitkisel besinlerde (baklagiller hariç) B12 vitamini bulunmaz. Baklagiller ise köklerinde simbiyotik şekilde yaşayan toprak bakterilerinin ürettiği B12 vitaminini asimile ederek depolar (30).

B12 vitamini nötr ve asit ortamda ısıya dayanıklı olup pH'sı 9 veya daha alkali ortamda ısıtılırsa çabuk parçalanır. İlaç olarak kullanılan formu, Streptomyces griseus kültürlerinden izolasyonla elde edilerek hazırlanır (22,24).

Tablo 1. Bazı besin öğelerinde bulunan porsiyon başına vitamin B12 düzeyleri

Besin Öğeleri	Porsiyon Başına Vitamin B12 (µgr)
Yumuşakçalar, istiridye, karışık türler (pişirilmiş).	84.1
Karaciğer, sığır eti (pişirilmiş).	47.9
Alabalık	5.4
Somon	4.9
Ton balığı (konserve edilmiş)	1.0
Mezgit (pişirilmiş)	1.2
İstiridye (kızartılmış)	1.1
Sığır eti, fileto (yağsız kaynatılmış)	2.4
Hamburger	1.9
Takviye edilmiş kahvaltılık tahıllar	1.5
Yoğurt (sade, kaymaksız)	1.4
Süt (1 su bardağı)	0.9
Yumurta (kaynatılmış)	0.6
Tavuk göğsü (kızartılmış, ½ göğüs)	0.3

2.1.3. Vitamin B12'nin Emilimi ve Metabolizması

Gıdalarla aldığımız vitamin B12'nin emilime hazır hale getirilmesi için öncelikle midede hidroklorik asit (HCL) ve pepsin etkisiyle serbest hale getirilmesi gerekir. Midenin asit ortamında tükrük kaynaklı, glikoprotein yapısındaki R-proteinleri vitamin B12 ile bağlanır (31). Midenin asit ortamında kompleks yaptığı

glikoprotein yapıdaki R-proteinin adı haptokorrin'dir (HC) ve ince bağırsağa HC ile kompleks yapmış halde transfer olur (32).HC midedeki asit ortamda, vitamin B12'ye intrinsek faktör'den (İF) daha fazla afinite gösterir. Bu nedenle vitamin B12 midede İF'e bağlanamaz (33,34).İleumda HC pankreatik enzimlerin etkisiyle parçalanır ve B12 vitamini tekrardan serbestleşir. Serbestleşen B12 vitamini gastrik mukoza parietal hücrelerinden salınan, glikoprotein yapıdaki İF'e bağlanır (35). İF midedeki HCL miktarı ile doğru orantılı olarak salınır. Vitamin B12-İF kompleksi proteolitik sindirime dirençlidir (31,36). Bazı gastrektomili hastalarda gastrektomi sonrasında görüldüğü gibi veya pernisiyöz anemili hastalardaki gibi eğer İF yeterince yoksa sindirimdeki vitamin B12'nin sadece %1 kadarı pasif difüzyonla emilir (37). Eğer İF yeteri kadar varsa, 0,5 µg'dan daha az alınan fizyolojik dozun yaklaşık %75'i emilir, 1,0 µg alınan dozun ise %50'si emilir. Böylece vitamin B12'nin oral alımı artsa da toplam vitamin B12 Emilimi daha fazla artmaz (37). B12 vitamini-İF kompleksi distal ileuma geldiğinde, kalsiyum iyonlarının varlığında ve uygun pH'da mukozal epitelyal hücrelerin yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak endositoz yoluyla hücre içine girer. Mukozal epitelyal hücrelerin içinde, B12 vitamini-İF kompleksi ayrılarak B12 vitamini Transkobalamin II (TCII)'ye bağlanır (38). B12-TCII kompleksi hücre membranındaki TCII reseptörüne bağlanarak mukozal kapillere ve oradan da portal vene taşınır (39). Portal vendeki kanın karaciğerden geçişi esnasında hepatositler B12 vitamininin tamamına yakınını alırlar. Hepatositlerce alınan B12 vitamini burada depolanır ve ihtiyaca bağlı olarak buradan salınır. Eğer B12 vitamin depoları dolmuşsa dolaşımdaki fazla miktar böbrekler yoluyla atılır. Genellikle karaciğerde yaklaşık olarak 1 mg B12 vitamini depo edilir ve bu miktar metabolizmanın 2000 gün boyunca ihtiyacını karşılamak için yeterlidir. Bu nedenle, eğer diyetle veya malabsorpsiyon nedeniyle B12 vitamininin alımı yetersiz olursa 5 yıla kadar eksiklik belirtileri ortaya çıkmayabilir (39).

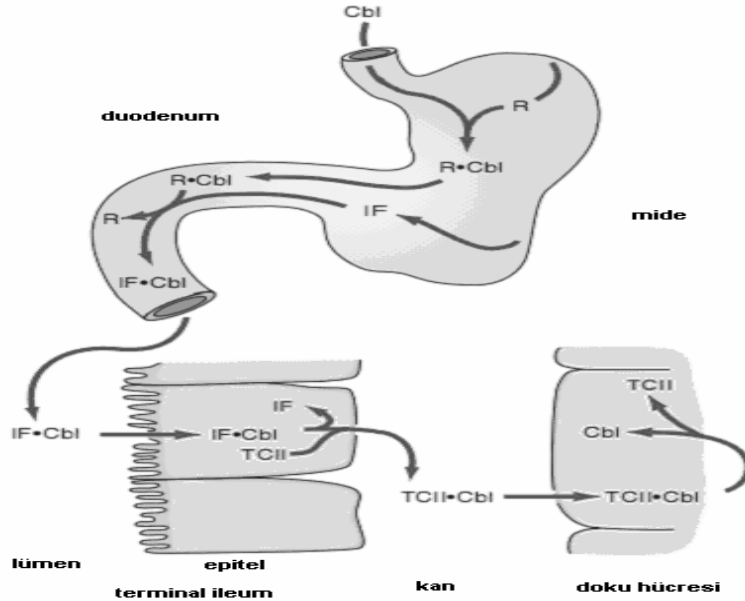
İF yaklaşık olarak 50 kDa ağırlığında, mide parietal hücreleri tarafından salgılanan bir glikoproteindir (35). Birçok başka molekül B12 vitaminine bağlanma özelliğine sahip olmakla birlikte intestinal emilimini sağlayan tek molekül İF'dür (35). Bir molekül İF bir molekül B12 vitamini bağlar. İF'ün gastrik sekresyonu gastrin, histamin ve yiyecekler tarafından stimule edilir. Vagal blok ise salınımını inhibe eder.

Plazmada B12 vitamini taşınmasını sağlayan en önemli protein olan TCII bir β-globulindir. Başlıca sentez yeri karaciğerdir, diğer dokularda da bir miktar sentezlenmektedir. Yaklaşık olarak 43 kDa ağırlığında bir polipeptittir. Her B12 vitamini için tek bir bağlanma bölgesi vardır (40). TCII, B12 vitamini haricinde

fizyolojik olarak inaktif olan diğer kobalaminleri de bağladığı için spesifitesi İF'den daha azdır. TCII, B12 vitaminini dokulara hücre membranlarında bulunan reseptörler yoluyla taşır ve hücreye TCII-B12 vitamin kompleksi pinositoz yoluyla girer (40). Hücre içindeki lizozomal proteoliz sonucunda TCII parçalanır ve B12 vitamini serbestleşir. Plazmadaki bağlanmamış B12 vitamini de hücrelere girebilmektedir ancak bu işlem B12 vitamininin dokulara taşınmasında etkili bir yol değildir (40).

TCII'den başka taşıyıcı proteinler Transkobalamin(TCI) ve Transkobalamin III (TCIII)'de B12 vitaminini bağlar ancak bu taşıyıcı proteinler vitamene sıkı şekilde bağlanırlar ve hücre içine alınamazlar. TCI fonksiyonu bilinmeyen neredeyse tamamen doymuş vitamin B12 bağlayıcı bir glikoproteindir. TCI dolaşımdaki vitamin B12'nin inaktif formu olarak adlandırılan büyük bir kısmını taşır. TCI proteininin vitamin B12 kompleksi ile turn overı çok yavaştır ve günlük 0,1 nmol olarak hesaplanmıştır (41,42).

Diğer bir taşıyıcı protein de TCII'ye benzeyen TCIII'tür. Plazmadaki fazla vitamin B12, TCIII tarafından bağlanır. TC-III, vitamin B12'nin enterohepatik dolaşımını gerçekleştirir. Karaciğer tarafından vitamin B12-TCIII kompleksi alınır ve safraya sekrete edilir. Kompleks duodenuma gelince TCIII proteazlar ile parçalanır ve kobalamin serbest hale geçer İF ile birleşir, ileumdan %75'i tekrar emilir. Absorbe edilmeyen %25'lik bölümün büyük bir miktarı gaita ile ve çok az bir kısmı da idrar ile atılır (Şekil 2) (43,44).



Şekil 2. Vitamin B12'nin Emilimi

2.1.4. Vitamin B12 Gereksinimi

Yetişkin bir erkek için B12 vitamininin vücuttaki toplam depo miktarı 2-5 mg civarındadır ve bu miktarın yaklaşık 1 mg'ı karaciğerde, az bir kısmı ise böbrektedir (45). Günlük, toplam vücut deposunun %0,1'lik bir kısmının kaybedildiği düşünüldüğünden depoları idame ettirebilmek için 2-5 µg alınması tavsiye edilmektedir (46). Batı tipi diyet günlük olarak ortalama 5-30 µg B12 vitamini içerir, buna göre 7-8 µg/gün yetişkin bir erkeğin, 4-5 µg/gün yetişkin bir kadının diyet içinde aldığı miktardır. Bu miktarın ise 1-5 µg'ı absorbe edilmektedir (35). Çocuklarda günlük gereksinim 0,4 ile 2,4 µg arasında değişmektedir. On dört yaş ve üzeri kadın ve erkeklerde alınması önerilen miktar 2,4 µg'dır. Gebeler için önerilen miktar 2,6 µg, emziren anneler için ise 2,8 µg'dır (**Tablo 2**) (47).

Tablo 2. Günlük Alınması Önerilen B12 Vitamini Miktarları.

Yaş	Erkek	Kadın	Hamilelik	Laktasyon
0-6 ay	0.4 µg	0.4µg		
7-12 ay	0.5µg	0.5µg		
1-3 yaş	0.9µg	0.9µg		
4-8 yaş	1.2µg	1.2µg		
9-13 yaş	1.8µg	1.8µg		
≥14 yaş	2.4µg	2.4µg	2.6µg	2.8µg

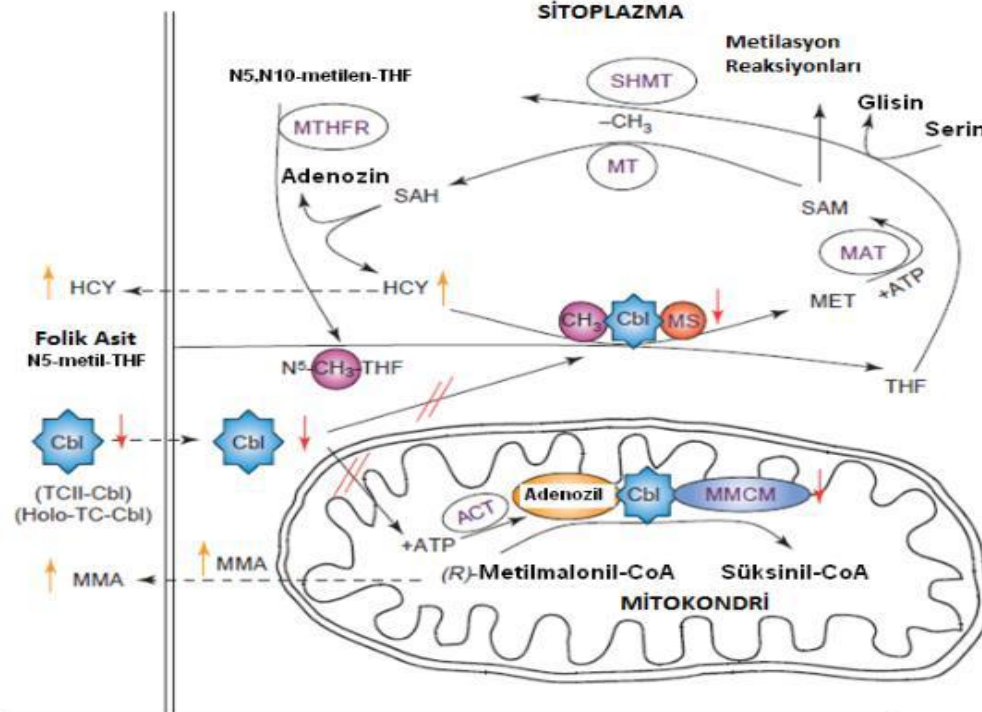
2.1.5. B12 Vitamini'nin Fizyolojik Önemi

B12 vitamini insanlarda iki temel enzimatik reaksiyonda rol alır. Bunlar L-metil-malonil-koenzim A'nın, L-metil-malonil-koenzim A mutaz ile süksinil KoA'ya dönüşümü ve metionin sentaz ile homosisteinin metionine dönüştürülmesi reaksiyonlarıdır. B12 vitamini bu iki reaksiyon içinde kofaktör olarak görev alır.

Mitokondriye ulaşan kobalamin, adenoziltrasferaz ile adenozilkobalamine dönüştürülür (48). Adenozilkobalamin, L-metil-malonil-koenzim A mutaz için koenzim olarak görev yapar (49). L-metil-malonil-koenzim A mutaz, adenozil kobalamini kofaktör olarak kullanarak L-metil-malonil-koenzim A'yı süksinil

KoA'ya dönüştürür. Bu enzimden önceki basamaklarda valin, izolösin, metiyonin, treonin, tek zincirli yağ asitleri, timin ve kolesterol propiyonil-KoA yoluyla önce D-metilmalonil-KoA'ya daha sonrada D,L-metilmalonil-KoA-rasemaz (epimeraz) enzimiyle L-metil-malonil-koenzim A'ya dönüştürler. Dolayısıyla L-metil-malonil-koenzim A mutaz aktivitesindeki bozulma metilmalonik asidemiye neden olur (**Şekil 3**) (49).

Diğer enzim olan metiyonin sentaz enzimi sitoplazmik bir enzimdir. Bu enzim metil kobalamine ihtiyaç duyar ve 5-metil-tetrahidrofolat ile homosistein'i, tetrahidrofolat ve metiyonine çevirir. Metionin protein sentezi için esansiyel bir aminoasittir. Metionin fosfolipidler ve nörotransmitterler dâhil birçok biyolojik molekülün sentezi için gereklidir, gen ekspresyonu ve protein sentezinin düzenlenmesinde rol oynar (50). Metionin daha sonra S-adenozilmetiyonine (SAM) dönüşür ve SAM birçok reaksiyonda (protein, lipid, DNA ve RNA sentezi) metil vericisi olarak görev alır (49). Metionin sentaz aktivitesindeki bozukluk sonucu homosistein düzeyleri artar, metilasyon reaksiyonlarında bozulmalar olur ve hücresel folatın tuzaklanmasına bağlı olarak DNA sentezi inhibe olur (50).



Şekil 3. Kobalaminin hücre içine alınması ve kofaktör olarak kullanılması.

Metilfolat tuzağı, vitamin B12 eksikliğinde, kemik iliğinde görülen megaloblastik değişikliğin ve inefektif eritropoezin altta yatan nedenidir. Eritroid seri hücrelerde çekirdeklerin bölünmesi yavaşlarsa da sitoplazmanın olgunlaşma hızı bozulmaz. Sonuçta anormal yapılı büyük hücreler oluşur ve bu hücreler normoblastların yerini alır. Bu durum megaloblastik eritropoez olarak adlandırılır. Bu arada bazı hücreler parçalanarak, ortadan kaldırılır ve bu duruma da inefektif eritropoez denilir. B12 vitamini eksikliğinin çok fazla olduğu durumlarda kemik iliğinde granülosit ve trombosit üreten ana hücrelerin çoğalması da bozulur ve sonuçta sadece anemi değil bisitopeni veya pansitopeni de gelişir (24,54).

Homosisteinin metilasyonu ile oluşan metiyonin, metilasyon reaksiyonlarında metil vericisi olarak görev alan SAM'in ana kaynağıdır. SAM beyindeki en önemli metil vericisidir. B12 vitamini eksikliğinde bozulan metilasyonun nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların etiyolojisinde yer aldığı gösterilmiştir (55,56). SAM ile yürütülen metilasyon reaksiyonları, miyelinin bütünlüğü ve devamında, nörotransmitterlerin sentezinde ve inaktivasyonunda ve de DNA, RNA sentez ve metilasyonunda yer alır. SAM ile S-adenozilhomosistein (SAH) arasındaki dengenin SAM aleyhine bozulması sonucu myelin ve nöron membranı fosfolipidlerinin transmetilasyonu bozulur. Bu bozulma sonucunda da esas olarak spinal kord ve serebral korteksi tutan, demiyelinizasyon ve artmış nöron yıkımının eşlik ettiği bir nörolojik bozukluk olan subakut kombine dejenerasyon (SKD) gelişir (24,57).

2.1.6. Vitamin B12 Eksikliğinin Nedenleri

Vitamin B12 eksikliği için çeşitli nedenler sayılabilir (**Tablo 3**) (58-60). Sık görülenler; emilimin bozulması, vitamin B12 ihtiyacının artması ve diyetle vitamin B12 alımındaki yetersizliklerdir (61). Yaşlılarda kronik atrofik gastrit nedeniyle mide salgıları azalmıştır; bu durum vitamin B12 eksikliğinin en büyük sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır (62-65). Yapılan bazı çalışmalar yaşlılarda, vitamin B12 eksikliği nedenlerinin %20–50'sinin kronik atrofik gastrit kaynaklı olduğunu göstermektedir (66).

Tablo 3. Vitamin B12 eksikliğinin nedenleri

Diyetsel eksiklik
Sıkı vejeteryan diyet Yetersiz beslenme Düşük alım
Malabsorbsiyon
Pernisiyöz anemi (Tip A kronik atrofik gastrit) Gastrektomi
Tip B kronik atrofik gastrit
Zollinger–Ellison Sendromu
Özellikle ileumu tutan bağırsak hastalıkları (Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı)
İleumun rezeksiyonu
Pankreatik yetersizlik
Parazit hastalıkları (Difilobotrium latum solucanı) Bakteriyel aşırı çoğalma
Antiepileptik ilaçlar (karbamazepin, fenitoin, primidon) Proton pompası inhibitörleri (omeprazol)
Histamin H2 reseptör antagonistleri
Antidiyabetik ilaç metformin Antibiyotikler (kloramfenikol, neomisin) Kolestiramin
Gereksinim artışı
Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonu
Hipertiroidizm
Dişabet
Böbrek yetmezliği Sigara kullanımı Düzenli alkol alımı

Kronik atrofik gastritte başlıca problem, HCl ve pepsinojen gibi mide salgılarının azalmasının sonucu olarak İF salınımının azalmasıdır (64,66). Kronik atrofik gastritte ortaya çıkan bu değişiklikler diyetel vitamin B12'nin bağırsakta serbestleşmesini önlemektedir. Diyetel vitamin B12 nin atrofik gastritteki biyoyararlanımının bu şekilde düşüşü Doscherholmen ve Swaim (67) ile Bradford ve Taylor (68) tarafından da gösterilmiştir.

Yaşlanmayla ilişkisi olmayan gastrik atrofinin diğer bir sebebi ise kronik Helikobakter pylori enfeksiyonudur (62,65). Yener ve ark. yaptığı bir çalışmada Türk ve Hollanda kökenli depresyon hastası vakalarda vitamin B12 değerleri karşılaştırılmış, sonuçta Türk kökenlilerde vitamin B12 düzeyi Hollanda kökenlilere göre daha düşük bulunmuş ve bunun en önemli nedenlerinden biri olarak Helikobakter Pylori enfeksiyonu gösterilmiştir (69).

Vitamin B12 eksikliğine neden olan pernisiyöz aneminin nedenlerinden olan Tip A atrofik gastrit yaşlılarda sıklıkla tanı konulan bir hastalıktır. Pernisiyöz anemi

genellikle seyrek görülmektedir ancak tipik hastalık belirtileri, makrositik anemi, glossit ve vibrasyon ve propriyosepsiyon duyusu bozukluğundan dolayı anormal yürüyüş ve pareteziler gibi nörolojik durumlardır (7,70). Bu bulgular sayesinde hastalar kolayca tanınır. Eğer zamanında tanınır ve tedavi başlanırsa tam olarak tedavi edilebilirler.

Hayvansal gıdaları diyetinden çıkaran vejeteryanlar ve veganlarda vitamin B12'yi de içeren bazı gerekli besinlerin alımı azalır. Çünkü vitamin B12 sadece hayvansal gıdalarda bulunur. Hayvansal gıdaların alınmaması ile ilişkili katı vejeteryan diyet, vitamin B12 eksikliğinin esas nedeni olabilmektedir (25,71).

2.1.7. Vitamin B12 Eksikliğinin Tanısı

Serum vitamin B12 düzeyini saptamada duyarlı ve spesifik deneylere hala ihtiyaç vardır. Vitamin B12 eksikliği yüksek prevalansa sahiptir ve ciddi komplikasyonlara yol açar. Ancak bu kadar önemli ve sık görülen durum genellikle klinisyenler tarafından fark edilemez ve tipik olarak vitamin B12 eksikliği sadece megaloblastik aneminin hematolojik göstergeleri görüldüğünde fark edilir. Klinik belirtilerse sadece şiddetli vitamin B12 düşüşü olan bireylerde ortaya çıkar (72).

Vitamin B12 eksikliği için klinik tarama testi olarak halen geçerli standart toplam plazma vitamin B12 konsantrasyonu ölçümüdür. Toplam plazma vitamin B12 konsantrasyonunun <200 pg/ml (<148 pmol /L) olması eksiklik olarak kabul edilir. Bu değer, vitamin B12 eksikliği durumlarının çoğu için tanısal olarak kullanışlıdır. Bununla beraber, vitamin B12 eksikliği olduğu düşünülen bireylerin birçoğunda klinik veya biyokimyasal eksikliği gösteren başka hiçbir delil yoktur (2). Diğer yandan ölçülen vitamin B12 konsantrasyonları referans aralıkları içindeyken bile nöropsikiyatrik bulgular (70) ve metabolik anomaliler (70,73) görülebilir. Subklinik kobalamin eksikliği denilen bu duruma özellikle gençlerde sıklıkla rastlanabilmektedir. Subklinik kobalamin eksikliği görülen bireylerde vitamin B12 eksikliğinden kaynaklı hematolojik bulgular ortaya çıkmadığı halde, nörokognitif fonksiyon bozukluğu görülür (74).

Serumda B12 vitamininin taşınmasında iki önemli protein rol oynar. Bunlar transkobalamin ve haptokorrindir (3). Bu iki taşıyıcı proteindeki değişimlerden

serum vitamin B12 seviyeleri etkilenmekte olup, bu değişiklikler neticesinde yanlış düşük ve yüksek sonuçlar elde edilebilmektedir. Karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, miyeloproliferatif hastalıklar, transkobalamin düşüklüğü veya yokluğu yanlış yüksek serum B12 seviyelerine neden olabilir. HIV enfeksiyonu, oral kontraseptifler, hamilelik ve multiple myeloma ise yanlış düşük serum B12 seviyelerine neden olmaktadır. Serum kobalamin ölçümündeki bu kısıtlamalardan dolayı serum metilmalonik asit ve homosistein ölçümleri kobalamin eksikliğini doğrulayıcı testler olarak kullanılmaktadır (3). Vitamin B12 eksikliğinde metil malonik asit ve homosistein konsantrasyonları artar. Bunların vitamin B12 değerlendirilmesinde toplam plazma vitamin B12 düzeylerinden daha duyarlı olduğu düşünölmektedir (5,75).

2.1.8. Vitamin B12 Eksikliğinde Görölen Klinik Bulgular

Vitamin B12 eksikliğinin klinik bulguları nadir görölmesine rağmen eksiklik geliştiğinde hematolojik, nöropsikiyatrik, gastrointestinal, neoplastik ve kardiyovasköler belirtilerle seyredebilir (4,5). B12 eksikliğinin hematopoetik ve nörolojik etkileri uzun zamandan beri bilinmektedir. Ancak kardiyovasköler sistem, kemik gelişimi üzerindeki etkileri, embriyoda nöral tüp defektlerindeki rolü son yıllarda dikkat çekmiştir (76,77). Vitamin B12 eksikliğinin klinik belirtileri **Tablo 4'**de özetlenmiştir (78).

1- Hematolojik bulgular: B12 eksikliğindeki hematolojik bulgular DNA sentezindeki bozulmalar sonrasında olur. Anemiye bağlı semptomlar görölür. Megaloblastik anemi tipik tablodur, makrositoz (MCV>100), artmış bilirubin ve LDH seviyeleri, düşük ya da normal retikölosit sayısı, düşük beyaz küre ve trombosit sayısı ve hipersegmente nötrofiller görölür (79). Eritrosit hacmindeki artışlar, eşlik eden demir eksikliği veya alfa talasemi taşıyıcılığı varlığı ile maskelenebilir bu nedenle B12 eksikliği olan hastaların üçte birinde normal MCV seviyeleri olabilir. B12 tedavisine klinik yanıt veren hastalarla yapılan bir çalışmada, hastaların sadece %20'sinde hematokrit değerinin %25'in altına düştüğü ciddi anemi saptanmıştır (79).

2- Gastrointestinal sistem bulguları: Glossit ve buna bağlı ağrı, anoreksi, konstipasyon, diyare, meteorizm yakınmalarına da rastlanabilir (80).

3-Nöropsikiyatrik bulgular ve patofiyolojisi: Vitamin B12 eksikliği olan hastaların yaklaşık %90'ında nörolojik komplikasyonlar olur. Bazen nörolojik belirtiler B12 eksikliğinin ilk bulgusu olabilir.

Nörolojik bulguların patolojik olarak demiyelinizasyonla başladığı ve bunu aksonal dejenerasyon ve sonucunda geri dönüşümsüz aksonal ölümün izlediği bildirilmiştir (31). Vitamin B12 eksikliğinde spinal kord, beyin, optik sinirler ve periferik sinir sistemi (PSS) etkilenebilir (11). B12 eksikliğinde gelişen nörolojik hastalıklar arasında en iyi tanımlananlar periferik nöropati ve SKD olarak isimlendirilen miyelopatidir. Bunun yanı sıra alzheimer hastalığı ve parkinson hastalığı başta olmak üzere birçok dejeneratif hastalık sürecinde, iskemik vasküler olayların etiyolojisinde bir risk faktörü olarak rolü olduğu ifade edilmektedir (81,82). Multipl skleroz hastalarındaki düşük B12 vitamini düzeyleri demiyelinizasyon-remiyelinizasyon patogenezinde etkili olabilir (83). Ayrıca B12 eksikliği ile nöbetler, miyopati ve optik nöropati de gelişebilir (31).

Vitamin B12 eksikliği, nöropsikiyatrik sendromlar ile karşımıza çıkabilir. Psikiyatrik tablolar arasında, duygudurum bozuklukları (depresyon ve mani), kronik yorgunluk sendromu ve psikoz göze çarpmaktadır (84). B12 eksikliğinde psikoz en belirgin psikiyatrik tablo olabilir. Bildirilen semptomlar, şüphecilik, sıkıntı ya da dini sanrılar, işitsel ve görsel halüsinasyonlar ve düzensiz düşünce süreçleridir (85). B12 eksikliği ve yaşlı hastalardaki depresif semptomlar arasındaki ilişki yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (86,87). Bu bulgu, klinik pratikte depresyon tedavisinde B12 eksikliğinin olup olmadığına bakılmasını ve eksiklik durumunda kobalamin'in yerine koyma tedavisinin yapılmasını desteklemektedir. Hastanede kalmayan ve majör depresif bozukluğu olan hastalarla yapılan prospektif bir çalışmada, yeterli B12 vitamini konsantrasyonu ile depresyon tedavisinden daha iyi yanıt alınması arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (88). B12 vitamini eksikliğinde mani semptomları da gözlemlenmiştir (89). Mani varlığında özellikle de psikiyatrik olarak ya da aile geçmişinde bipolar bozukluk yoksa B12 eksikliğinin aranması ve gerekli olduğunda B12 vitamini ilavesi son derece önemlidir. B12 vitamini eksikliği aynı zamanda dikkat eksikliği, akut kognitif değişiklikler ve elektroensefalografi (EEG) anormallikleri ile de ilişkili bulunmuştur (85). Olgu sunumlarında, B12 vitamin eksikliği ve deliryum arasındaki ilişki, demans ve infeksiyon gibi başka risk

faktörleri ile ya da bunlar olmaksızın tarif edilmektedir (90,91). Düşük serum B12 vitamini konsantrasyonları ve sağlıklı yaşlı kişilerdeki bilişsel işlevsellik arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (6).

B12 vitamini eksikliği ve bilişsel disfonksiyon arasındaki ilişki yapılan çalışmalarda oldukça kapsamlı olarak gösterilmiş olup (92) bazı araştırmacılar bunun mental gerilik ile bağlantılı olabileceğini belirtmektedir (93). Tanımlanan semptomlar içinde, mental yavaşlama, hafıza zayıflığı ve dikkat eksikliği vardır (7). Hem sağlıklı yaşlı insanlarda hem de alzheimer tipi demansı olan hastalarda, serum vitamin B12 konsantrasyonu ve bilişsel fonksiyon arasında lineer bir korelasyon vardır (94). Mevcut kanıtlar, kognitif gerilemeye dair spesifik bir profilin tanımlanmasına izin vermemektedir. Bunun nedeni, tam bir nöropsikolojik değerlendirme ile yayınlanmış olguların azlığıdır (95). Bazı klinik vakalarda, B12 tedavisinden sonra bazen geri dönüşümlü olabilen frontal işlev bozukluğu sendromu bildirilmiştir. Bazı raporlarda ön planda yürütücü işlev bozuklukları olmak üzere, sözel akıcılığında alterasyon, yanıt azalması ve bunlarla birlikte davranışsal anormallikler (duygudurum değişikliği, anlayış ve sosyal farkındalık kaybı, disinhibisyon ve mental rijidite) görülen hastalar tanımlanmıştır. Araştırmacılar, B12 eksikliği ile ilişkili davranış bozuklukları ve frontal defisit klinik tablosunu, frontotemporal demans benzeri sendrom olarak adlandırmaktadır (19,96). Bu bilişsel desenin, nöropsikolojik değerlendirme ile alzheimer hastalığında yaygın olarak görülen amnezik zayıflıktan ayırt edilmesinin mümkün olduğu öne sürülmüştür (97). Demans veya bilişsel bozukluğu olan hastaların nöropsikolojik fonksiyonları ve hastalık progresi üzerinde B12 tedavisinin etkilerinin araştırıldığı retrospektif bir çalışmada; Eastley ve ark. B12 vitamini tedavisinin, bilişsel yitimi azalttığını ancak demansı geriye döndürmediğini buldular (98). Demanslı kişilerde bilişsel fonksiyonların iyileştirilmesinde vitamin B12 tedavisinin yetersizliğine rağmen (99), bilişsel bozukluğu olan tüm hastalarda B12 vitamini taraması tavsiye edilmektedir (10). Yakın tarihte, folik asit ve B vitamini suplementasyonunun (B12,B6), beyin bölgelerinin atrofisini yavaşlattığı bulunmuştur (100).

B12 vitamin eksikliğin santral ve PSS üzerindeki etkileri enzimatik reaksiyonlardaki bozukluk sonucu doku ve plazmada metilmalonik asit ve homosistein birikimi ile açıklanmıştır. Homosisteinin metionine dönüşümündeki

bozukluk sonucu kolin ile kolin içeren fosfolipidlerin üretiminde bozukluk ve DNA sentez defektinin nörolojik belirtilere neden olduğu öne sürülmüştür. Metionin sentaz kofaktörü olarak vitamin B12 sadece DNA değil lipidlerin ve proteinlerin metilasyonunda da gereklidir (101). Miyelin proteini olan miyelin basic proteini (MBP) 107. pozisyonda metil-arginin içerir. Bu proteinin metilasyonu bütünlükten ve stabiliteden sorumlu olabilir ve metilasyonundaki bir bozukluk eksik ve durağan olmayan bir MBP oluşumuna neden olabilir. Metilmalonil koenzim A düzeylerindeki artış fizyolojik olmayan yağ asitlerinin oluşumuna ve nöronal lipidlerle bütünleşmesine neden olur. Miyelin kılıflarında bulunan bu lipidlerin harabiyeti kısmen nörolojik etkilenmeden sorumlu olabilir (31,102). Ancak, birçok çalışmada elde edilen sonuçlar bu iki metabolitin patogenetik değişiklikleri açıklamaya yeterli olmadığını göstermektedir.

B12 vitamini santral ve PSS’nde hem glial hem de nöronal birçok hücreyel işlevde rol alır. Santral sinir sistemindeki (SSS) glial hücrelerin önemli bir miktarını astrositler oluşturur. Astrositler sitokin, kemokin ve büyüme faktörü üretimi, iyon ve diğer bileşiklerin transportu, hücre içi kalsiyum kontrolü, nörotransmitter geri alımı, SSS’deki immün yanıtların kontrolü, kan-beyin bariyeri bütünlüğünün sağlanması ve nöronların metabolizmasının düzenlenmesi gibi bir dizi işlevde önemli rol oynar ve astrositlerin kendisi kobalamin metabolizmasına sahiptir (103,104). Kronik kobalamin eksikliğinin astrositlerde nicel bir artış olmaksızın morfolojik değişikliklere ve aktivasyona neden olduğu gözlenmiştir (105,106). Hızlı çoğalan hücre popülasyonlarında gözlenen aksine, kobalamin eksikliğinde astrositlerde morfolojik değişikliklere eşlik eden bir DNA sentezi değişikliğinin olmadığı bildirilmiştir (107). Astrosit aktivasyonu yapısal olarak sitoplazma ve nükleoplazma yoğunluğunda artış, hücre organellerinde genişleme ve kromatin kümelenmesine neden olur; bunun yanı sıra glial fibriler asidik protein (GFAP) geni dâhil birçok genin indüksiyonuna neden olur. SSS harabiyetinde GFAP düzeyi ve immün-boyaması astrosit aktivasyonunu değerlendirmek için kullanılır. Kobalamin eksikliği olan sıçanların spinal kordlarında GFAP-pozitif astrosit düzeylerinin gri cevherde arttığı ancak beyaz cevherde azaldığı, buna astrosit aktivasyonunda gözlenen yapısal değişikliklerin eşlik ettiği ve bu bulguların kobalamin takviyesi ile düzeldiği gösterilmiştir (107).

Oligodendrositler miyelinizasyondan sorumlu glial hücrelerdir. Erişkin farelerin ve kobalamin eksikliği oluşturulmuş farelerin spinal kordlarından izole edilen oligodendrositlerde kobalamin alımının az miktarda olduğu ancak yeni doğmuş farelerin spinal kordlarından izole edilen oligodendrositlerde ise kobalamin alımının çok daha fazla olduğu gözlenmiştir (108). Bu bulgu kobalaminin miyelin sentezinde aktif bir rolü olduğunu desteklemektedir. Esas olarak demiyelinizasyonla seyreden multipl skleroz hastalığındaki düşük B12 düzeyleri hastalığın patogenezinin eşlik eden bir ikinci etken olabilir (11,83). Ancak, kobalamin eksikliği olan farelerin spinal kord beyaz cevherinde miyelin debrisinin saptanmasına rağmen miyelin harabiyetine eşlik eden yeni miyelin birikimi ve miyelinsiz akson gözlenmemiştir (106). B12 antagonistleri ile yapılan çalışmalarda da B12 eksikliğin oligodendrositlerde hücre büyümesi ve farklılaşması üzerine sitotoksik etkisi olmadığı ifade edilmiştir (101).

SSS'de mikroglialar inflamasyon ve dejeneratif süreçlerle aktive olur ve debrisin fagositozundan sorumludur. Kobalamin eksikliğinde mikroglialarda da aktivasyon olduğu gözlenmiştir (107).

Invivo ve invitro çalışmalarda B12 vitamininin nörit gelişimini artırdığı, glutamat toksisitesini azalttığı, değişik sinir hasar modellerinde dejenere olan motor sinir terminallerinde rejenerasyonu ve sinir iletimlerini düzelttiği gözlenmiştir (109,110). Beyin kökenli nörotrofik faktör ve sinir büyüme faktörü gibi belli nörotrofinlerle aktive olan Erk 1/2 nörit gelişiminde ve Akt nöritlerin dallanmasında rol oynar (111,112). Yine bu moleküllerin fibroblast büyüme faktörü tarafından aktivasyonu nörit gelişimi ve nöron sağkalımını sağlar (113). Metilkobalamin, metilasyon döngüsündeki etkileri ile Erk1/2 ve Akt aktivitesini artırarak nörit gelişimi ve nöron sağkalımını artırmakta, sinir hasarı modellerinde rejenerasyonu sağlamaktadır (114).

B12 eksikliği enzimatik etkileri yanı sıra nörotrofik maddelerin aktivasyonunu bozarak da nöronlar üzerinde etkili olabilir. Ancak, ultrastruktürel çalışmalarda, kobalamin eksikliği ile spinal kord motor nöronlarında ve SSS nöropillerinde, serebral korteks ve striatumda yapısal değişiklik saptanmamıştır; bununla birlikte erken büyüme faktörü sentezinde gözlenen düşme nöronların da biyokimyasal olarak etkilendiğini düşündürmektedir (106).

PSS'nin detaylı incelendiği deneysel çalışmalarda kobalamin eksikliği ile gelişen değişikliklerin SSS'deki ile aynı doğada olduğu saptanmıştır. Kronik kobalamin eksikliğinin aksonal tipte bir nöropati oluşturduğu bilinmektedir. Ancak periferik sinir çalışmalarında aksonal harabiyet olmaksızın ya da çok az aksonal harabiyet ile birlikte intramiyelin ve endonöral ödem geliştiği; intramiyelin ödemin miyelin lamellalarında ayrılmaya, miyelin kılıfı içinde vaküolizasyona neden olduğu ve bu değişikliklerin kronik kobalamin uygulaması ile düzeldiği bildirilmiştir (106,107). Ayrıca Schwann hücre aktivasyonu oligodendrositlerdekinden çok daha fazla olmasına rağmen segmental demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon bulgusuna rastlanmadığı bildirilmiştir (106). Biyokimyasal olarak PSS'nin başlıca proteinleri olan glikoprotein P0, periferik miyelin protein 22 ve MBP mRNA düzeylerinde de bir değişiklik saptanmamıştır (115). Ancak, yukarıda belirtildiği gibi birçok deneysel sinir hasarı modelinde B12 vitamininin sinirlerde rejenerasyona ve elektrofizyolojik bulgulara düzelmeye katkısının olduğu bildirilmiştir (109,110). Birbiriyle çelişir gibi gözükse de bu bulgular kobalamin eksikliğine bağlı nöropati gelişiminde farklı mekanizmaların etkili olabileceğini düşündürmektedir.

B12 eksikliğinin spinal kordtaki etkisi beyindeki etkisinden daha fazladır. Spinal kordta ödemin daha fazla gözlenmesi de bunun bir yansımasıdır (107). Ancak erişkin kobalamin eksikliği olan kişilerde yapılan MRG çalışmalarında kan-beyin bariyerinde bir etkilenme gözlenmemiştir (105). Deneysel çalışmalarda SSS gri ve beyaz cevherinde vasküler endotelial yapıların normal saptanması da bunu desteklemektedir (106). B12 eksikliği olan farelerde kobalamin eksikliğine bağlı gelişen kimyasal hasarın kan-beyin bariyeri yapısal bütünlüğünde bir bozukluk oluşturmaksızın geçirgenliğinde artışa neden olduğu öne sürülmüştür (116,117).

Vitamin B12 eksikliğinin SSS üzerine etkileri kobalamin bağımlı enzimatik reaksiyonlardaki bozukluk sonucu SSS ve beyin omurilik sıvısında metilmalonik asit ve homosistein artışı temelinde irdelenmiştir. Artmış homosistein ve metilmalonik asit düzeylerinin nörotoksik etki gösterdiği öne sürülmüştür (27,118,119). Bozulmuş metilmalonil-koenzim A mutaz aktivitesi metilmalonik asit birikimine ve anormal yağ asitleri oluşumuna ve bunların sonucunda da miyelin bütünlüğünde bozukluğa neden olur. Metionin sentaz aktivitesindeki bozukluk da homosistein artışına, S-adenozil-L-metioninde azalmaya ve sonucunda miyelin ve SSS

nörotransmitterlerinin sentezinde esansiyel rol oynayan metilasyon reaksiyonlarında bozulmaya neden olur (120). Ancak, bu biyokimyasal hipoteze şüphe ile yaklaşan araştırmacılar da mevcuttur. Bu araştırmacıların temel dayanağı B12 eksikliği dışındaki nedenlerle gelişen hiperhomosisteinemi olgularında B12 eksikliğine benzer bir miyelonöropati olmaması, pernisiyöz anemili hastalarda DNA metilasyonunda bir değişiklik olmaması, metionin sentaz-eksik farelerde B12 eksikliğine benzer nöropatolojik lezyonların gelişmemesidir (120,121).

Mevcut çalışmalar insan metabolizmasında sınırlı sayıda enzimin kofaktörü olarak işlev gören B12 vitamini eksikliğinde SSS'nin tüm yapıtaşlarının direkt veya indirekt olarak etkilendiğini ve bu etkilenmeye neden olan olaylar zincirinin hala çok kesin olmadığını göstermektedir. Bu etkisi çeşitli madde birikimlerinin yarattığı toksik etkiler yanı sıra nörotrofik faktörlerin işlevlerindeki değişiklik aracılığı ile ya da her iki mekanizma ile olabilir. Bu bağlamda B12 vitamini nöroprotektif mekanizmalar ile hasarlandırıcı mekanizmalar arasında dayanak görevi yürüten bir molekül olarak tanımlanmıştır (107).

Son yıllarda hücrel kobalamin metabolizması bozukluklarına neden olan sekiz farklı gen tanımlanmıştır (119,122). B12 vitamini ile ilişkili genlerdeki polimorfizmler B12 vitamin düzeylerini belirlemede ve vitamin eksikliğine yatkınlıkta önemli rol oynayabilir (123). Bugün için genetik faktörleri kontrol etmek mümkün olmasa da toplumda özellikle yaşlılar ve gebeler için risk oluşturan vitamin B12 eksikliği engellenebilir bir tablodur.

Vitamin B12'nin eksikliğinde santral ve PSS yapıtaşlarında gözlenen patolojik değişikliklerin daha iyi anlaşılması sadece B12 eksikliğinde gelişen nörolojik hastalıklar değil alzheimer hastalığı, multipl skleroz, motor nöron hastalığı gibi diğer nörolojik hastalıkların patogenetik süreçlerinin anlaşılmasında ve tedavisinde de yeni ufuklar açabilir.

Tablo 4. Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Majör Klinik Belirtiler

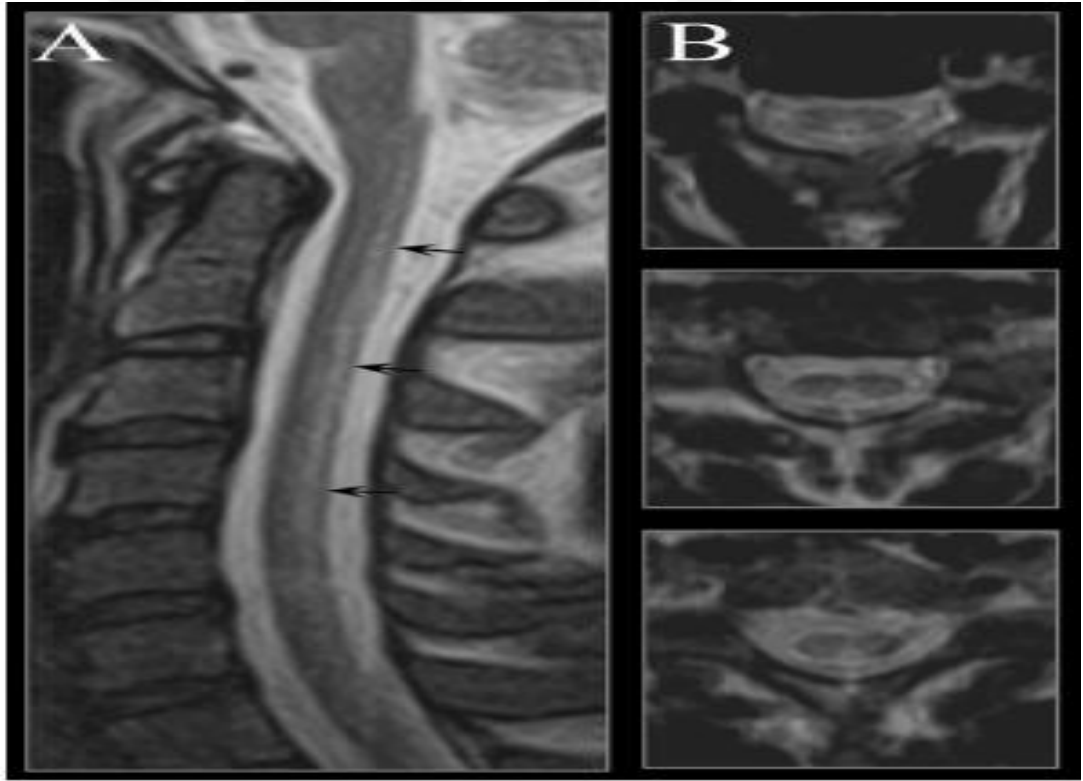
Vitamin B12 eksikliğinin majör klinik belirtileri	
Sistem	Bulgular
Hematolojik	Makrositoz, nötrofil hipersegmentasyonu, Megaloblastik anemi, medüller megaloblastozis İzole trombositopeni, nötropeni, pansitopeni Hemolitik anemi, trombotik mikroanjyopati
Nöropsikiyatrik	Spinal kordun kombine dejenerasyonu Polinöropati, ataksi, Babinski fenomeni Kranial sinirleri etkileyen serebellar sendromlar; Optik nörit, optik atrofi, üriner veya fekal inkontinans Demans, inme ve ateroskleroz gibi ileri foksiyonlardaki değişiklikler (hiperhomosisteinemi) Parkinson sendromları, depresyon
Sindirim sistemi	Hunter glossiti, sarılık, laktat dehidrogenaz ve indirekt bilirubin yüksekliği Dirençli veya rektürren mukokutanöz ülserler Karın ağrısı, dispepsi, bulantı, kusma, diyare ve barsak fonksiyonlarında değişiklikler
Kardiyovasküler	Anjina, venöz tromboembolizm
Jinekolojik	Vaginal mukoza atrofisi, vaginal ve üriner infeksiyonlar. Hipofertilite ve tekrarlayan düşükler vb.

2.1.9. B12 Vitamini Eksikliğinde Görülen Nöroradyolojik Bulgular

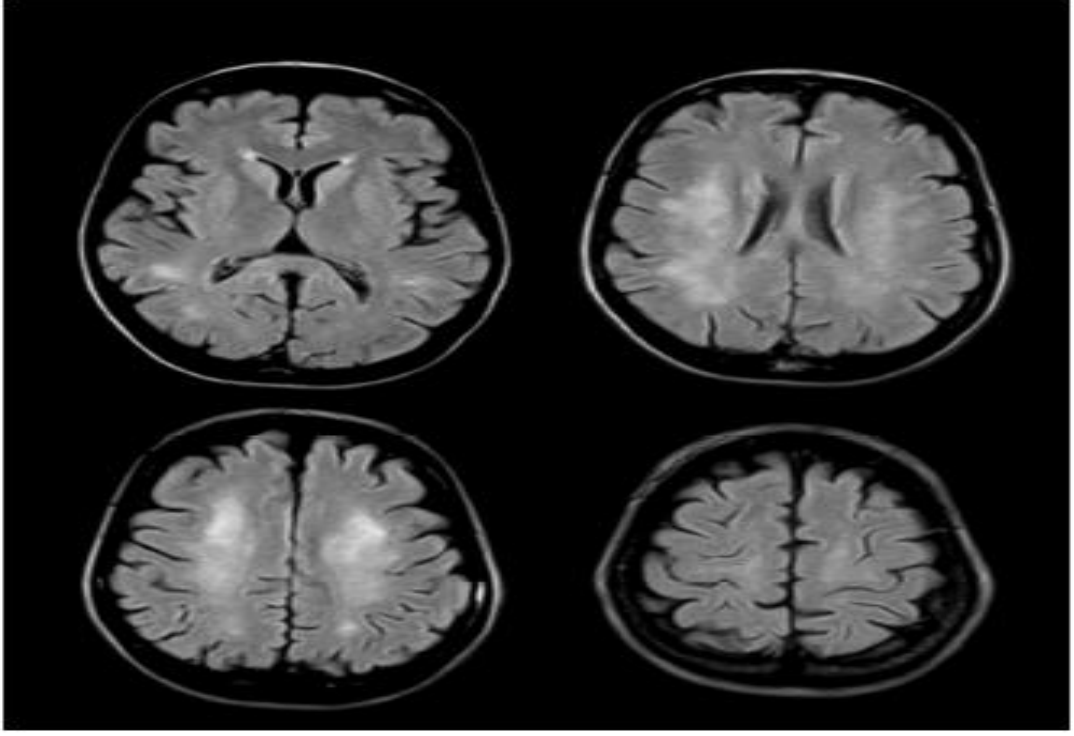
B12 vitamini eksikliği, çeşitli merkezi ve PSS disfonksiyonlarına yol açar (124). B12 vitamini eksikliği olan hastalardaki MRG değişiklikleri spinal kordta, optik sinirlerde, optik traktuslar ve beyinde ak madde demiyelinizasyonunu ortaya koymaktadır (11-13). B12 vitamini eksikliği, kortikospinal traktların demiyelizasyonuna ve posterior ve lateral sütunları içine alan spinal kordun SKD'una neden olur (11,57,125). SKD olarak adlandırılan spinal kord tablosu, MRG'de spinal kord sütunlarında T2-hiperintensite ve sınırlı su difüzyonu ile karakterize edilir (**Şekil 5**) (124). Beyin ve spinal kord MRG'nin kullanıldığı nörogörüntüleme çalışmalarında, bazı B12 eksikliği olgularında, multipl sklerozis'deki MRG bulgularına benzer şekilde periventriküler beyaz madde alanlarında FLAIR ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens sinyal alınması gibi karakteristik bir beyaz madde dejenerasyonu gösterilmiştir (**Şekil 6**) (11,14). B12

vitamini eksikliği olan yaşlılarda, diffüz beyin atrofisi ve beyaz madde hasarı bildirilmiştir (15,16). Bir dizi vaka raporu temel alınarak, B12 vitamini eksikliği olan infantlarda patolojik özellikte beyin atrofisinin olduğu bildirilmiştir (126-128).

B12 vitamini metionin sentezinde kofaktör olarak rol oynar; enzim, metil donör olarak 5-metiltetrahidrofolat'ı kullanarak, homosisteinin metionine re-metilasyonunu sağlar (17). Yüksek serum total homosistein konsantrasyonu ile sonuçlanan vitamin B12 eksikliğinin, mevcut eksiklik üzerine ek katkı sağladığına inanılmaktadır (17,129). Homosistein bizzat nöronlar üzerinde doğrudan toksik etki gösterir, bu etkiyi, B12 vitamini eksikliği ve hiperhomosisteinemi birlikte nörobilişsel defisitlere katkıda bulunarak yapabilir (130,131). Vitamin B12 eksikliği ve buna bağlı gelişen yüksek homosistein düzeyinin hipokampus'e zarar verdiği ve hipokampal atrofi yaptığı yapılan bazı çalışmalarla gösterilmiştir (18).



Şekil 5. Vitamin B12 eksikliği nedeniyle subakut kombine dejenerasyon gelişmiş 49 yaşındaki erkek hastanın spinal kord MRG'si. **(A)** sagittal T2 ağırlıklı görüntülerde spinal kord'un servikal parçasının arka kısımlarında lineer hiperintensite gösterilmektedir (siyah oklar). **(B)** Axial T2 ağırlıklı görüntülerde posterior kolumna'da selektif tutulum gösterilmektedir.



Şekil 6. Vitamin B12 eksikliğine bağlı yavaş ilerleyen kognitif bozukluğu olan 45 yaşındaki bayan hastanın beyin MR görüntülemesi. Axial FLAIR görüntülemeye yaygın ve simetrik beyaz maddede hiperintensiteler gösterilmektedir.

DTG de, B12 eksikliği açısından çeşitli beyin bölgelerindeki DTG matrislerinde önemli değişiklikler gösterilmiştir. Sınırlı sayıda yapılan çalışmada, serebral kan akımında (CBF-Cerebral Blood Flow) distürbans bildirilmiş ve B12 eksikliği olan hastalarda gözlenen mental semptomlar ile serebral metabolizmadaki azalma arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir (19,20).

Beyaz maddenin yapısal organizasyonu, MRG'ye dayalı rutin volümetrik nörolojik görüntüleme ile değerlendirilememektedir (132), bu yöntem beyaz madde hasarı ile ilgili bilgi sağlıyor olsa da spesifik traktlardaki hasarın boyutunu tespit etmez. Makromoleküller ve miyelin tarafından kısıtlanan su moleküllerinin rastgele hareketi üzerine dayandırılmış görüntüleme DTG, beyin beyaz madde traktlarını görselleştirmek için kullanılabilir. DTG, normal beyin gelişimini anlamada geniş ölçüde kullanılmaktadır (133-135) ve çeşitli nörolojik bozukluklardaki anormalliklerin tespitini geliştirmek için öne sürülmüştür (135-140).

DTG ve spektroskop gibi gelişmiş MR görüntüleme yöntemleri, çeşitli diffüz nörolojik bozukluklarda anormallikleri ortaya koyarken; geleneksel MR görüntülemeye bulgular normal görünmüştür.

2.2. HOMOSİSTEİN

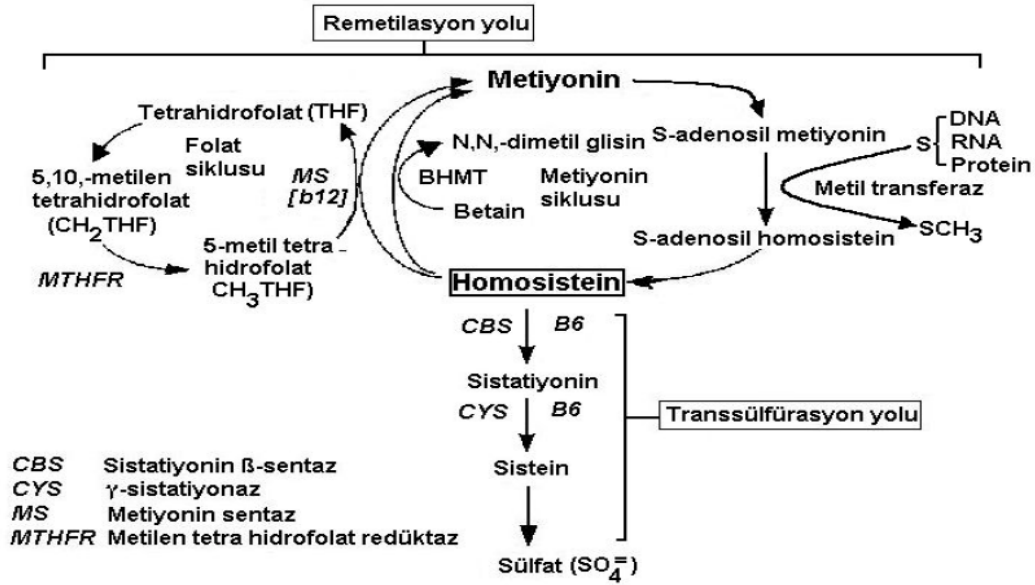
2.2.1. Homosistein'in Tanımı ve Metabolizması

Homosistein (2-amino-4-merkaptobutirik asit) ilk olarak 1932 yılında tanımlanmıştır. Non-esansiyel, protein sentezi için gerekli olmayan, kükürtlü bir aminoasittir. Diyetle alınmaz, vücuttaki tek kaynağı esansiyel bir aminoasit olan metiyonindir. Homosistein, metiyoninin demetilasyonu ile oluşan bir ara ürün olup, serin ve glutatyonun oluşumuna katılır veya tekrar metiyonine dönüşerek metabolize olur. Bu yönleriyle özellikle folat ve B12 vitamininin metabolizmasında önemli bir yeri vardır (141).

Metiyonin esansiyel bir aminoasit olup, ya diyetle alınır, ya endojen proteinlerin bozulması sonucu ya da homosisteinin re-metilasyonu ile oluşur. Metiyoninde bulunan metil grubu, metiyonin denoziltransferaz enzimi aracılığı ile SAM'e dönüştürülür (142). SAM organizma için temel biyolojik metil vericisidir ve SAM'nin içerdiği metil grubu oldukça reaktif olup birçok metil transferaz reaksiyonunda görev alır. SAM'in metil grubu DNA metiltransferaz aracılığıyla koparılıp, SAH'e dönüşür. SAH, SAH hidrolaz enziminin katalizlediği reaksiyonla adenzil kısmı hidrolitik olarak parçalanır ve homosistein oluşur. Bu reaksiyonlara genel olarak transmetilasyon reaksiyonları denir. Bu reaksiyonlar vücudun her hücresinde gerçekleşmektedir. Oluşan homosistein ya serin ve glutatyonun oluşumuna katılır veya tekrar metiyonine dönüşerek metabolize olur (**Şekil 7**) (143).

Homosistein re-metilasyon veya transsülfürasyon yollarından biriyle metabolize olur. Re-metilasyon yolunda homosisteinden metiyoninin yeniden sentezi gerçekleşir. Bu sentez iki farklı yolla gerçekleşir. Kısa yolda; betain homosistein metil transferaz enzimi, bir metil vericisi olan betainin metil grubunu, homosistein'e aktararak metiyonin oluştururken kendisi dimetilglisin'e dönüşür. Uzun yolda ise 5-metiltetrahidrofolat, bir metil grubu vericisidir. 5-10 metilentetrahidrofolat, metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi aracılığıyla 5-metiltetrahidrofolat'a dönüşür. 5-metiltetrahidrofolat'ın bir metil grubu, kobalamin bağımlı enzim olan metiyonin sentetaz aracılığı ile homosistein'e aktarılarak metiyonin oluşturulurken diğer taraftan da tetrahidrofolat meydana gelir. Bu tetrahidrofolat tekrar 5-10 metilentetrahidrofolat'a dönüşür (144,145). Bu yola alternatif olan diğer bir yolak

ise, aşırı metiyonin artışında, buna bağlı oluşan homosistein'in transsülfürasyon yoluyla sistein'e dönüşümüdür. Bu dönüşüm sistatyonin-β sentaz ve sistatyonin-γ liyaz enzimleri ile kofaktör olarak da vitamin B6 kullanılarak meydana gelir. Remetilasyon karaciğer ve böbrekte gerçekleşirken, transsülfürasyon yolu karaciğer, böbrek, ince bağırsak ve pankreasta aktiftir.



Şekil 7. Homosistein Metabolizması

Homosistein seviyesi ölçümünde serbest homosistein, disülfid bağı içeren homosistein, homosistein tiyolakton ve proteine bağlı homosistein toplam plazma homosistein seviyesi olarak ölçülmektedir. Toplam miktarın %70-80'i proteine bağlı halidir. Homosistein seviyesi ölçümünde kullanılan referans metot indirgenmeyi, çöktürmeyi, derivatizasyonu içeren bir HPLC(High Performance Liquid Chromatography) yöntemidir (146). Rutin uygulamalarda pek kullanılmayan bu yöntem genellikle araştırma amaçlı kullanılmaktadır. College of American Pathologists (CAP)'in yayınladığı bir araştırmaya göre homosistein çalışılan laboratuvarların yaklaşık %50'si kemilüminesans yöntemiyle, %30'u floresans polarizasyonla, kalan az bir kısmı ise HPLC yöntemiyle sonuç vermektedir (146). HPLC yönteminden başka enzim immunoassay (EI), gaz kromatografisi-kütle spektrometresi sistemi (GC-MS), sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi sistemleri (LC-MS) ile total homosistein seviyesi ölçümü yapılmaktadır.

Plazmada, total homosistein'in %70'i proteinlere bağlanarak, %25'i disülfid bağı ile birbirlerine bağlanarak (disülfid homosistein) ve %5'i de homosistein tiolacton halinde bulunur (147). Kang ve ark.aç olarak alınan kandaki total plazma homosistein seviyelerini, normal (5-15 $\mu\text{mol/L}$), orta (15-30 $\mu\text{mol/L}$), ara (30-100 $\mu\text{mol/L}$) ve ağır (100 $\mu\text{mol/L}$ ve üzeri) olarak 4 gruba ayırmışlardır (147,148). Yaşa bağlı olarak homosistein'in plazma seviyesi hafif artma eğilimi gösterir. Östrojen, total homosistein konsantrasyonunu beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak düşürdüğü için, erkeklerde homosistein kadınlara göre 1 $\mu\text{mol/L}$ daha yüksek olabilir (147,149). Taşkın ve ark. tarafından yapılan Türk toplumu homosistein seviyeleri referans değer çalışmasında homosisteinemi üst sınırı 12 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmadaki referans değerler de **Tablo 5**'te gösterilmiştir (150).

Tablo 5. Plazma Homosistein Referans Değerleri

Grup	Folat	
	Takviye yapılmış	Takviye yapılmamış
Açlık tHcys $\mu\text{mol/L}$		
Hamilelik	8	10
Çocuklar < 15 yaş	8	10
Erişkinler 15-65 yaş	12	15
Yaşlılar > 65 yaş	16	20
Metiyonin yükleme sonrası 4-6 saat	Açlık seviyesinin 5 katı veya açlık konsantrasyonunun 40 $\mu\text{mol/L}$ üstü	

2.2.2. Homosistein Yüksekliğinde Görülen Klinik Bulgular

Artmış plazma total homosistein düzeyi folat ve kobalamin eksikliği için sensitif bir belirteç, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörüdür (143,151,152). Artmış plazma total homosistein aynı zamanda yaşlılarda bozulmuş kognitif fonksiyonlarla, spontan abortus, preeklampsi, plasenta dekolmanı ve venöz tromboz gibi hamilelik komplikasyonlarıyla, psikiyatrik bozukluklarla ve de intrauterin gelişme geriliği ve nöral tüp defekti gibi doğumsal defektlerle de ilişkili bulunmuştur (153,154).

Homosisteik asit gibi homosistein metabolitleri, glutamaterjik N-metil-D-aspartat reseptörleri üzerinde ekzotoksik etki gösterir. Bu etki, glutamatin etkisinden daha fazla olup, hücre içi Ca^{+2} 'nin artmasına ve proapoptotik

proteinlerin aktivasyonu ile de apoptoza neden olur. Homosistein ayrıca SAH'e metabolize olur. SAH'da, metilasyon reaksiyonlarının inhibisyonu ile nörotoksik bir etki oluşturur. Bu nedenle homosistein düzeyinin artması, nörodejeneratif etkiler için potansiyel bir kaynak olmaktadır (155).

Hiperhomosisteineminin etkilediği birçok aterojenik mekanizmalar vardır. Bunlara; damar duvarının intima tabakasının kalınlaşması, damar intima tabakasındaki düz kas hücre proliferasyonunun uyarılması, damar duvarındaki lipid birikiminin artması, endoteliyal hücrelerin kopmasının zorlaşması, trombosit ve lökositlerin aktivasyonu, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunun artışı, platelet trombaksan sentezinin aktivasyonu, homosistein oksidasyonu sırasında oluşan oksidatif hasarın artması örnek olarak verilebilir (156).

2.3. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

İlk kez 1946 yılında, birbirinden habersiz çalışan iki bilim adamı, su ya da parafin gibi bazı maddelerin güçlü bir manyetik alan içerisinde radyofrekanslı manyetik osilasyonlarla bombardıman edildiğinde, özgül kimyasal yapılarına göre enerjiyi absorbe edip salabildiklerini fark ettiler. Felix Bloch ve Edward Mills Purcell, 1952 yılında nükleer manyetik rezonansı keşfederek fizik dalında Nobel ödülünü aldılar. Raymund Damadian 1970 yılında, normalde vücut dokularında farklı miktarlarda bulunan su moleküllerindeki hidrojen çekirdeklerinin enerji salınımı prensibini organik dokulara uyguladı. Damadian, aynı tip normal, anormal dokular ve farklı normal dokuların, enerjiyi farklı hızlarda saldıklarını keşfederek tanısal görüntülemeye bir çığır açtı (157,158). MRG'nin insan vücudu üzerinde kullanımı ilk tanımlanmasının ardından, uzun yıllar sonra ilk kez 1973 yılında Paul Lauterbur tarafından gerçekleştirilmiştir. 1980 yılında Hawkens, MRG'nin multiplanar görüntüleme özelliğini ortaya çıkarmış ve bu yöntemle ilk lezyonu saptamıştır (159).

2.3.1. MRG Teknolojisi

MRG tarayıcısı ortalama 2 metre (m) genişliğinde, 2 m boyunda ve 3 m uzunluğundadır. Hasta, her iki tarafı açık, güçlü bir manyetik alanla çevrili olan

horizontal bir t p içerisinde yatar. MRG tarayıcısı aynı zamanda güçlü bir bilgisayar sistemi ile üç gradientli mıknatıs ve radyofrekans akımlarını alan ve gönderen yapılar içerir (158). Manyetik saha gücü Tesla (T; Nikola-Tesla; Hırvatistan doğumlu Amerikalı elektrik mühendisi) ya da Gauss (G; Kari Friedrich Gauss; Alman matematikçi ve astronom)  nitesiyle ölçülür ve 1 T 10000 G'a eşittir. MRG tarayıcısı etrafındaki manyetik alan, dünyanın manyetik alanından çok daha güçlüdür. Dünyanın manyetik alanı yaklaşık 0.00005 T ya da 0.5 G'dir. Akut kısa süreli statik manyetik alana (2 T'ya kadar) maruz kalmanın tehlikeli ya da geri d n    z zarar verdiğine dair hiçbir kanıt yoktur (120). FDA'nın (Food and Drug Administration) onayladığı manyetik saha limiti 4 T olmasına rağmen en yaygın kullanılan saha 1.5 T'dir (160). MRG'nin, diğer radyolojik görüntüleme tekniklerine göre avantajı, iyonize radyasyonun bulunmamasıdır (161).

2.3.2. Radyo Frekans Akımları

MRG tarayıcısının majör komponentlerinden birisidir. Çalışılan vücut bölgesine radyofrekanslarla manyetik osilasyonlar hızla gönderildiği zaman, akımdaki enerji hidrojen çekirdeğindeki protonları uyarır ve protonların rezonansına neden olur. Akım açık olduğunda, protonlar enerjiyi absorbe ederler ve oryantasyonlarını manyetik alana doğru çevirirler, akım kapandığında, protonlar enerjilerini salarlar ve manyetik sahadaki eski durumlarına geri dönerler. İnsan vücudunu değişik durum ve ilişkiler içinde bulunan protonların oluşturduğu bir kütle olarak düşünürsek, hidrojen en fazla miktarda bulunan ve gyromanyetik oranı en yüksek olan protondur, o nedenle MRG sinyalinin doğal kaynağıdır (162). Bu enerji salınımı bir alıcı tarafından tespit edilir. Alıcı, protondan salınan enerji miktarını ve hidrojen iyonlarının denge pozisyonuna ne kadar zamanda geri döndüklerini  l er. Bir bilgisayar aracılığıyla bu bilgiler işlenir ve görüntüye d n    r l r (163). Bu görüntüler beyin dokusunun yapısı hakkında bilgi verir ancak biyokimyası ve metabolizması hakkında aydınlatıcı değildir.

2.3.3. Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG)

DTG tekniğinin temeli su moleküllerinin invivo difüzyon hızının ve yönünün  l  l r k dokunun yapısının saptanmasına dayanır. DTG insan beynindeki beyaz

cevher yolaklarının haritalanmasının tek invivo yoludur. Beyaz cevherin yapılanmasının DTG bilgisi ile hesaplanışının genel adı traktografidir.

Moleküllerin üç boyutlu ortamda yaptıkları serbest devinime **brownian** hareketi adı verilir (164). DTG temelindeki varsayım değişik dokularda yer alan farklı hızlara sahip serbest su protonlarının brownian hareketlerinin beyin dokusunda miyelinden zengin aksonlara dik yönde, paralel olandan daha fazla kısıtlanmasıdır (164). Beyaz cevherde serbest su moleküllerinin üç boyutlu bir alanın tüm yönlerine doğru olan difüzyonu aynı değildir. Özet olarak brownian hareketinin yön bağımlı değişikliğine **anizotropi** adı verilir.

DTG tekniğinde beyin içerisinde serbest su protonlarının difüzyonunun hangi yönlerde ne miktarda kısıtlandığı difüzyon ağırlıklı görüntülerden (DAG) hesaplanır ve bir katsayı ile ölçülebilir (apparent diffusion coefficient-ADC). Difüzyonun kısıtlanmasına neden olan yapıların bulunmadığı, su moleküllerinin her yönde yaklaşık eşit miktarda hareket ettiği dokularda **isotropik Difüzyon** (örn: gri cevher), difüzyonun kısıtlandığı dokular için hesaplanan ise **anizotropik difüzyon** olarak adlandırılır (örn: beyaz cevher) (165,166). Difüzyon anizotropisine ağırlıklı olarak beyaz cevher yolaklarının yönelimi sebep olur ve mikro-makro yapısal özelliklerinden etkilenir. Mikroyapısal özelliklerden difüzyon anizotropisi üzerinde en etkili görünen intraaksonal organizasyondur; lif ve nöroglial hücrelerin yoğunluğu, miyelinizasyon derecesi, her bir lifin çapı diğer özellikleridir (167).

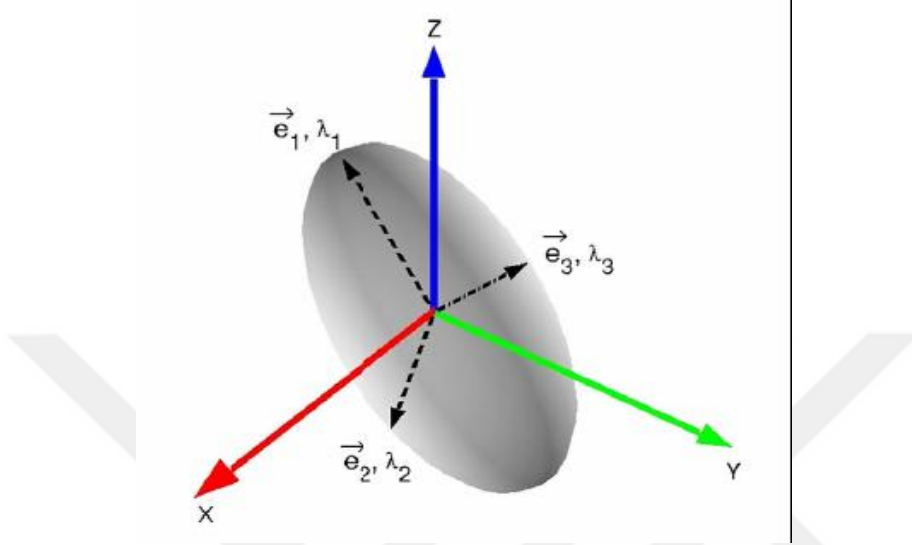
Gri cevher gibi izotropik difüzyonun olduğu dokularda tek bir ADC ölçümü ile dokunun difüzyon özellikleri gösterilebilir. Beyaz cevher gibi protonlarının difüzyonu anizotropik özellikte olan dokularda ADC tüm özellikleri tanımlamayacağından ADC'nin tensör şekline dönüştürülmesi gerekmektedir (168,169).

Tensör bir elipsin özelliklerini 3 boyutlu ortamda tanımlayan matematiksel bir işlemdir. Temelde, istenilen yöndeki bir difüzyonu ya da ortamdaki maksimum difüzyonun yönünü tanımlayan ve birden fazla yöndeki difüzyon ölçümlerinden elde edilen sayısal birmatrikstir. Difüzyon anizotropisi bir 3x3 ikinci derece tensor ile tanımlanır.

$$\begin{aligned}
 & \begin{matrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{matrix} \\
 D = & \begin{matrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{matrix} \\
 E = & \begin{matrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{matrix}
 \end{aligned}$$

Difüzyon tensörünün hesaplanabilmesi için en az 6 farklı yönde difüzyon ağırlıklı görüntünün ve buna ek olarak bir tane de difüzyon manyetik alan değişimi uygulanmamış ($b=0$) referans görüntüsünün alınması gerekir. Pratikte 6'dan daha fazla yönde difüzyon ağırlıklı görüntü elde edilir ve sinyaller, matematiksel işlemlerle tensör hesaplanır. Difüzyon tensörü difüzyonun hızı ve yönü hakkında bilgi verirken oranı hakkında herhangi bir bilgi vermez (170,171). Bu matris ortogonal planlarda uygulanan görüntüleme ve difüzyon gradientleri arasındaki olası ilişkileri tanımlar. Tensör formunda D üç temel değere (D_{xx} , D_{yy} ve D_{zz}) sahip olup, tensörün simetri özelliklerine göre ($D_{xy}=D_{yx}$, $D_{xz}=D_{zx}$, $D_{yz}=D_{zy}$) en az altı birbirinden bağımsız ölçümün yapılması gerekir (172). Bu matris, herhangi bir yöndeki difüzyonu tanımlayan, uzun aksı ortamdaki maksimum difüzyonun yönüne paralel olan elipsoid şeklinde gösterilir (**Şekil 8**). Tensör matrisi “*diyagonalizasyon*” denen matematiksel bir işlemin ürünüdür. Matris işlemi ile değişik yönlerdeki “*eigen değer*” (λ_1 , λ_2 , λ_3) ve “*eigen vektör*” (ϵ_1 , ϵ_2 , ϵ_3) ler hesaplanır. Diyagonalizasyon elipsoidin üç temel aksına paralel olan ve bu yönlerdeki görünür difüzyonu tanımlayan eigen değerlere (λ_1 , λ_2 , λ_3) sahip üç eigen vektör setinin yaratılması işlemidir (172,173). Ortamdaki maksimum difüzyonu göstermek için, hangi yönde olursa olsun en büyük üç eigen değer ile bunlara karşılık gelen üç eigen vektör seçilir ve daha sonra bir voksel içindeki en büyük difüzyonel vektörün beyaz cevher yolaklarına paralel dizildiği varsayımından hareketle, 2D ve

3D vektörel alanlar hesaplanabilir. Voksel boyutları genelde 1-5 mm olup DTG ile bu voksel içindeki su moleküllerinin ortalama difüzyon özellikleri ölçülür ki bu yöntemin en temel dezavantajıdır.



Şekil 8. Difüzyon tensör elipsoidinin şematik görünümü.

Difüzyon tensör ölçümleri ile geniş veri kaynakları oluşturulur. Bu verilerin değişik matematiksel işlemler ile işlenmesi ile ortalama difüzyon, difüzyonun ana yönü ve anizotropi derecesi gibi önemli bilgiler sağlar. Difüzyonun ana yönü, difüzyon vektörlerinin en büyüğü tarafından belirlenir. İzotropik difüzyonu en iyi tanımlayan ortalamadifüzyon (D) yada diğer adıyla “görünür difüzyon katsayısı” dır.

$$D = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Ancak anizotropik ortamdaki D katsayısı difüzyonun tüm özelliklerini saptamakta yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle anizotropi değerlerini saptayabilmek için fraksiyonel anizotropi (FA), rölatif anizotropi (RA) ve oylum oranı (VR) gibi anizotropi değerleri kullanılır. Beyaz cevher yollarının görüntülenmesinde bu değerler temel alınmaktadır. Bu değerlerin herhangi bir birimi yoktur. FA difüzyon

vektörünün difüzyona bağlı kısmını gösterir. Rölatif anizotropi ise anizotropik difüzyonun izotropik difüzyona oranını temsil etmektedir. İzotropik ortamda FA ve RA değerleri 0 iken VR değeri 1'e yaklaşır. Anizotropik ortamda ise FA değeri 1'e, RA değeri 2'ye, VR değeri ise 0'a yaklaşır (174).

$$RA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}$$

$$FA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{2} \sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

$$VR = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{\lambda^{-3}}$$

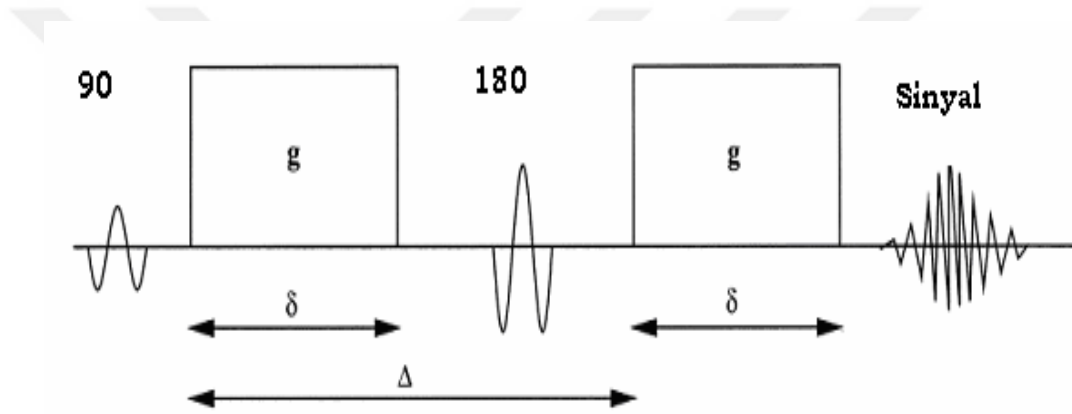
Bu değerlerden FA düşük anizotropi değerlerinde, VR ise yüksek anizotropi değerlerinde daha duyarlıyken RA bütün anizotropi değerlerinde duyarlılık göstermektedir (175). Beyaz cevherdeki anizotropi düzeyi için FA değeri RA'dan daha güvenilirdir. Anizotropi tiplerini belirlemek için lineer, planar ve küresel anizotropi tanımlamaları da kullanılmaktadır.

DTG'nin geçişme ağırlıklı MRG'ye üstünlükleri; ortalama geçişmenin daha iyi ölçülmesi, ak maddenin yapısal bütünlüğünün değerlendirilmesi, lif yönü hakkında bilgi vermesi ve MRG'de görülemeyen lifleri görüntülemesi olarak belirlenebilir (176,177). DTG'nin sınırlılıkları ise ekoplanar görüntüleme (EPI) yöntemi ile manyetik alan farklılığı gösteren bölgelerde artefakt oluşumu, hasta hareketine hassasiyet, kaba görüntüleme matrisi (96x96 yada 128x128 ile), beyin pulsasyonuna bağlı görüntü bozukluklarının engellenmesi için görüntülemenin kalp atımı ile eşzamanlı olmasının zorunluluğu, ak madde derinliklerinde akımın sınırlılığı ve liflerin çaprazlaştığı alanlarda hatalı sonuçlar verme eğilimidir (177,178).

2.3.3.1. Veri Elde Edilmesi

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme elde edilen veriler, difüzyon tensör hesabı için gerekli ham bilgi kaynaklarıdır. Difüzyon ağırlıklı görüntüler Stejskal-Tanner görüntüleme sekansı kullanılarak oluşturulur.

Stejskal-Tanner görüntüleme sekansı standart anatomik MRG puls sekansına difüzyon gradyan pulsarı gömülerek elde edilir. En basit örnekle, spin eko MRG sekansına 180 derecelik puls öncesi ve sonrasına yerleştirilmiş 2 difüzyon gradyanının eklenmesiyle bir Stejskal-Tanner puls sekansı yaratılmış olur (**Şekil 9**) (179,180).



Şekil 9. Difüzyon ağırlıklı spin eko Stejskal-Tanner görüntüleme puls sekansı.

Difüzyon ölçümlerinde tipik olarak Stejskal-Tanner gradyan spin eko sekansı kullanılır. Oluşan sinyal aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$S = S^{\circ} \exp(-bD)$$

$$b = \gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta - \delta/3)$$

S: sinyal intensitesi, exp: eksponensiyel, γ^2 : giromanyetik oran, G: uygulanan gradiyentin amplitüdü, δ : uygulanan gradiyentin süresi, Δ : gradiyentler arasındaki süre, b: gradyentin gücü ve uygulama süresi ile ilgili parametre, D: difüzyon katsayısı

Denklem de bulunan b değeri difüzyon ağırlığını belirler. S° ise $b=0$ durumunda, yani difüzyonun etkisi olmadan ölçülen sinyal değerini belirtir.

Difüzyon ağırlıklı bir görüntü elde edebilmek için gradientin yüksek amplitüdlü olması ve uygulama süresinin kısa olması gerekmektedir (181).

2.3.3.2. Görüntü Elde Edilmesi

Difüzyon tensör verilerini elde etmede en sık olarak kullanılan yöntemler, rutin klinik difüzyon ağırlıklı görüntüleme teknikleri ile aynıdır: Tek atım (EPI), büyük makroskobik hareketleri dondurarak hızlı görüntüleme sağlayan ve böylece su difüzyonunun mikroskobik spatial bir skalada görüntülenmesine imkan veren bir yöntemdir. DTG’de daha yüksek bir sinyal-parazit oranına (SNR) ihtiyaç vardır. Bununla beraber, difüzyon anizotropinin doğru bir değerlendirmesi için tercihen 20’nin çok üstünde bir SNR değeri gerekir (182). DTG fiber traktografi aynı zamanda, beyaz cevherin küçük yolaklarının detaylı görüntülenmesi için DAG’ye nazaran daha fazla bir spatial çözünürlüğe ihtiyaç duyar (tercihen 2,5 mm’lik kubik voxeller ya da daha küçükleri). Her üç dikey boyutta da aynı uzunluğa sahip kubik voxellerin kullanımı, traktografi uygulamasında, 3 boyutlu takip algoritmasının daha zayıf spatial çözünürlük yönüne yönelimini önlemek için önerilmektedir. EPI 1,5 T’da, klinik olarak uygulanabilir bir elde etme süresinde, DTG traktografi için, uygun SNR ve yeterli spatial çözünürlük sağlayabilir (183).

SMASH (Spatial harmoniklerin simültane yakalanması) ve SENSE (duyarlılık kodlaması) , ASSET (Array spatial duyarlılık yakalama teknikleri) ve İPAT (entegre paralel yakalama teknikleri) gibi paralel görüntüleme tekniklerinin hepsi, EPI’nin eko train length’ ini kısaltmada kullanılabilen yöntemlerdir. Böylece geometrik sapmalardan kaynaklanan artefaktları azaltmada ve uzamış EPI eko train lerine bağlı olarak gelişen görüntü çözünürlüğünün bulanıklığını azaltmada kullanılırlar. Bu kazanımlar, paralel görüntüleme tekniğinde kullanılan akselerasyon faktörünün kullanımı ile artmaktadır. Ancak daha fazla SNR kaybına karşı da dengelenmelidir.

DTG uygulaması için önemli diğer bir donanımsal faktör, MR skanerinin, difüzyon gradientleri ve EPI okuma gradientleri için sahip olduğu gradient preformansıdır. Daha güçlü ve daha hızlı gradientler, daha kısa sürede daha güçlü difüzyon görüntülerine imkân vermekte ve EPI görüntüsü elde etmek için gerekli süreyi kısaltmaktadır. Bu DTG’nin daha kısa bir eko süresinde elde edilmesini

sağlayarak SNR'yi olumlu yönde etkiler ve geometrik sapmaya bağlı artefaktları azaltır (133).

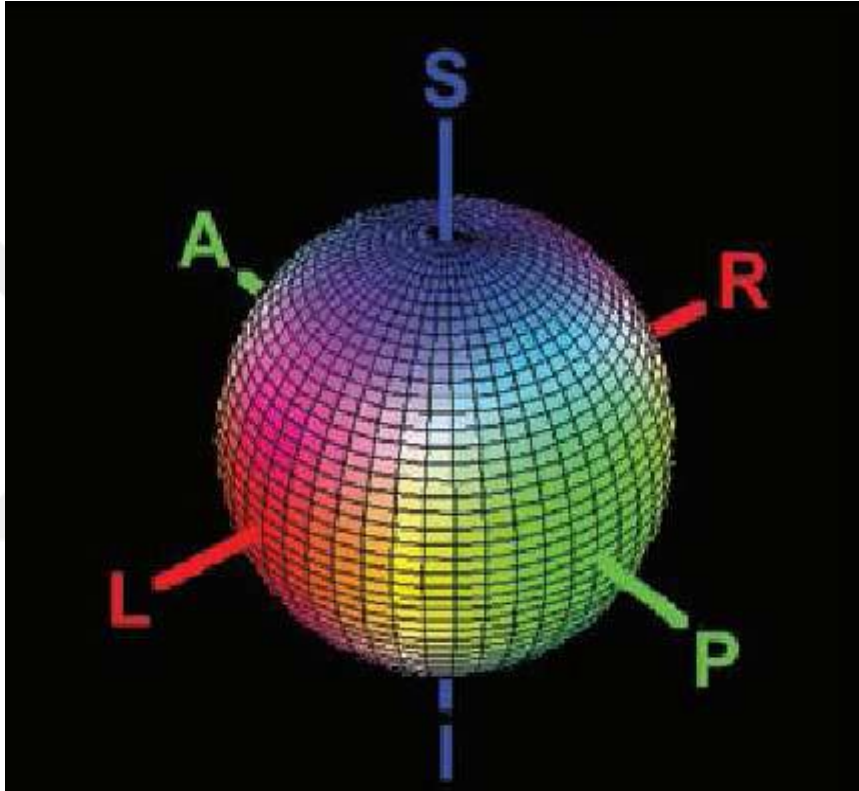
DTG'nin ve traktografinin kalitesini etkileyebilecek diğer değişkenler, "b" değeri (difüzyon faktörü) ve difüzyon gradiyentlerinin uygulandığı 3 boyutlu uzamdaki yön sayısıdır. 1000 s/mm karelik bir b değeri, klinik DAG için standart haline gelmiştir ve birçok çalışmada da DTG için kullanılmaktadır. Yenidoğanların ve infantların beyinleri erişkinlere nazaran çok daha uzun T2 relaksasyon zamanı içerirler ve çok daha yüksek görünür difüzyon katsayıları içerirler (133). Bu nedenle, DAG ve DTG için daha düşük b değerleri kullanmak standart hale gelmiştir (örn: 600 s /mm²).

DTG, EPI'nin yanında, diğer hızlı görüntüleme sekansları ile de, tek atım EPI'ye bağlı gözlenen artefaktları önlemek için gerçekleştirilebilir. Buna örnek olarak, line scan, tek atım, hızlı spin eko ve PROPELLER (184) gösterilebilir. Bu sekansların tümü, EPI ile karşılaştırıldığında, belirli bir zaman diliminde, daha az SNR'ye maruz kalırlar, dolayısıyla da daha uzun yakalama süreleri içerirler. Bu nedenle posterior fossa ve spinal kord gibi kafa tabanına yakın alanlarda iskemiye değerlendirmede faydalı olabilirler.

2.3.3.3. Elde Edilen Dataların Değerlendirilmesi

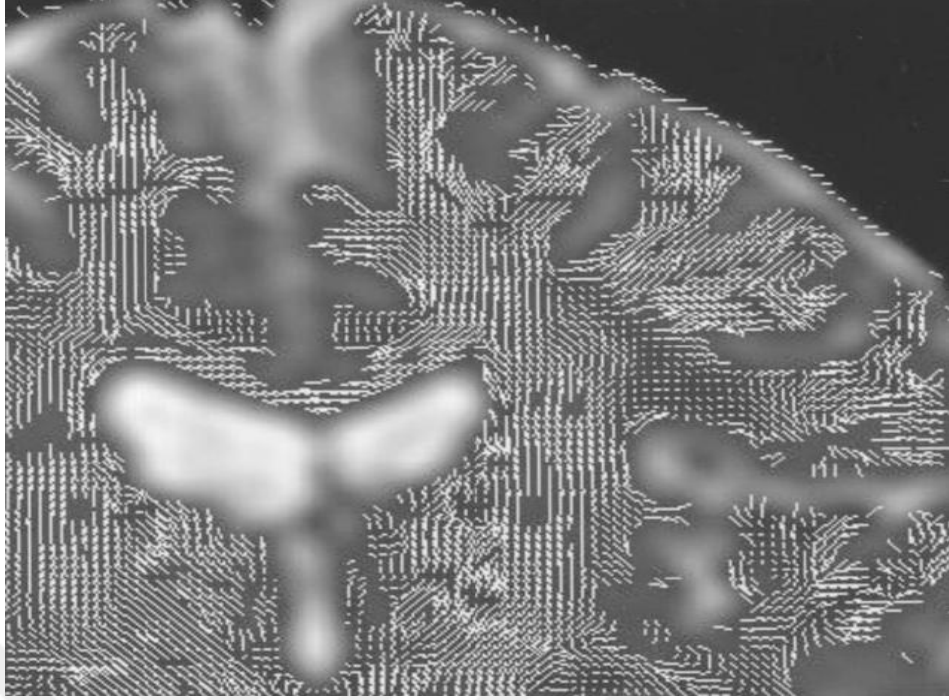
Difüzyon tensör verilerini görüntüleyebilmek için temel olarak 2 yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi renk kodlu görüntüler ile göstermektir. Renk kodlu görüntülemeye primer eigen vektörün her üç dikey aks üzerine yansımaları (sol-sağ, anteroposterior ve kraniokaudal), farklı renklerle kodlanabilir. En yaygın olarak kabul gören doğrultusal kodlama şemasında, sol-sağ doğrultusu kırmızı ile anteroposterior boyut yeşil ile ve kraniokaudal doğrultu mavi ile gösterilmektedir (**Şekil 10**) (185). Bu, tek bir serebral hemisfer içinde kortikal bölgelerin anterior ve posteriorlarını birleştirdiği için genelde yeşil olan, geniş asosiasyon yollarını, süperior kortikal bölgeleri inferior subkortikal alanlarla birleştiren ve bu nedenle genelde mavi olan projeksiyon yollarından ve her iki hemisfer arasındaki sol-sağ oryantasyonları nedeniyle genelde kırmızı olan komissural liflerden ayırt etmede faydalı olmaktadır. DTG tek bir oryantasyon boyunca, anterograd ve retrograd aksonal yönleri ayırt edemez. Örnek olarak, kortikospinal trakt

somatosensör radyasyodan ayırt edilemez. Çünkü birincisinde, aksonlar korteksten aşağı subkortikal bir yapıya doğru yol alırlar, ikincisinde ise aksonlar subkortikal bir yapıdan kortekse kadar yükselirler. Her iki projeksiyon yolları da doğrultusal kodlanmış renkli FA haritalarda, her ikisi de genelde kraniokaudal oryantasyon gösterdiği için mavi görülürler. Renkli beyin haritalarında parlaklık anisotropiyi, renk de ellipsoidin uzandığı yönü gösterir (186).



Şekil 10. Difüzyon tensörün renk kodlu görüntüsü.

Diğer yöntemde, her vokseldeki anizotropi yönü ve düzeyi geometrik biçimlerle belirtilmektedir (**Şekil 11**) (187). Bu biçim ok, ellipsoid ya da kombine biçimler olabilir. Bu yöntem renk kodlu görüntülere göre daha az kullanılmakla birlikte voksel içindeki difüzyon tensörünün gerçek yön ve değerini göstermesi sebebiyle daha kolay ve anlaşılır bir yöntemdir (188).



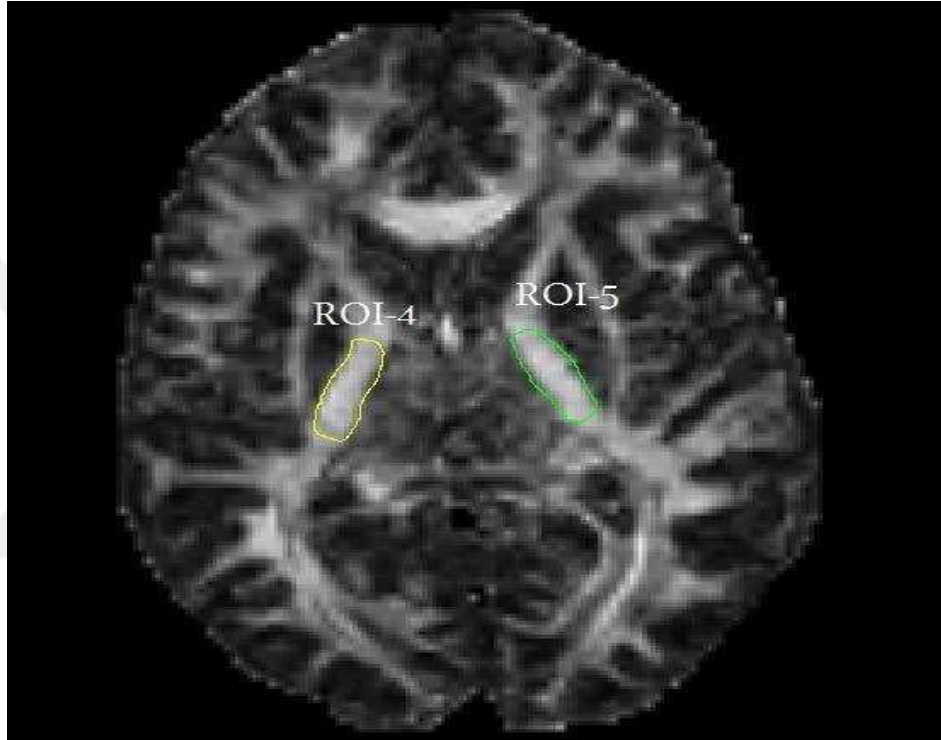
Şekil 11. T2 ağırlıklı görüntülerde ana eigen vektörlerin gösterilmesi.

2.3.3.4. ROI (Region Of Interest) Analizleri

DTG verilerinin istatistiksel karşılaştırılmasında, elle çizilen ilgi alanı yöntemi kullanılabilir. Bu alana ROI adı verilmektedir. ROI yöntemi, kesitsel görüntü üzerinde incelenecek alanın araştırmacı tarafından çizilmesine dayanır (**Şekil 12**).

Bu yöntemde bir beyaz cevher traktının başlangıç ve sonlanmasını gösteren bilgiler önceden bilinmektedir. Böylece traktın bütün 3 boyutlu yolağı açığa çıkarılabilmektedir. Fiber tracking yolağın bir ucunda tanımlanan bir ROI den başlatılır ve yalnızca yolağın diğer ucunda tanımlanan ROI den geçen fiber traktuslar tutulur. ROI'nin her iki ucuna da bağlanmayan diğer tüm traktuslar filtre edilir. Beyaz cevher traktının beklenen seyri boyunca yerleştirilen ek ROI lar, 3 boyutlu fiber traktlamaya daha ileri düzeyde kılavuzluk etmek ve rafine etmek için kullanılabilir. Bu şekilde, bir beyaz cevher yapısı içerisinde, piramidal trakt ve internal kapsül içerisinde bulunan somatosensör radyasyon gibi, birbirine yakın yerleşmiş bulunan, fonksiyonel olarak belirgin aksonal yolaklar, birbirlerinden ayırt edilebilmektedirler. DTG, aynı zamanda liflerin topografik ilişkilerini de somatosensör korteks içerisindeki somatotopy gibi tek bir beyaz cevher yolağı

içerisinde açığa çıkarabilir. Traktografiden elde edilen 3 boyutlu yolak bilgileri, trakt tabanlı ADC'lerin, anizotropinin ve diğer DTG parametrelerinin de ölçülmesinde kullanılabilir. Bu trakt tabanlı ölçmenin beyaz cevher yapıları içerisindeki geleneksel ROI ölçümleri ile karşılaştırıldığında avantajları, fonksiyonel olarak belirgin akson yolağına daha spesifik olması ve bütün yolağın 3 boyutlu seyrini, yolak içerisindeki tek bir bölgeden ziyade yansımasıdır.



Şekil 12. Her iki kortikospinal traktta çizilen örnek ROI alanları

Günümüzde, DTG fiber traktlama teknolojisi kullanılacaksa göz önünde bulundurulması gereken çeşitli sınırlamalar vardır. Komşu aksonal yolların çözünmesi için yetersiz bir spatial çözünürlüğün bulunması, fiber traktların, artefaktlanarak bir trakttan diğer birine, ölçülen fiber trajektorisinin geçerliliğini yitirmesine yol açarak, zıplamalarına neden olabilir. Meyer kulbunun optik radyasyoları gibi saç tokası dönüşü yapan beyaz cevher liflerinin izlerinin sürülmesi zor olabilir. Günümüzde, DTG belirgin aksonal yolak liflerinin birbirlerini mikroskopik bir skalada, piramidal traktın korona radiata bölgesinde lateral olarak yansıyan lifleri gibi, çaprazladığı, beyaz cevher bölgelerinde, güvenilir bir şekilde iz süremez. Buna ek olarak, DTG, kesişen fiber traktları birbirlerine bitişik olan ancak

birbirlerinin üzerinden geçmeyen -kissing- fibertraktlarından ayırt edemeyebilir. Kesişen lifler ile ilgili DTG üzerinde yeni çalışmalar yürütülmektedir (189).

Normal büyüme ve normal yaşlanma, beyin su difüzyonunda değişikliklere yol açar; bu nedenle DTG yaşa bağlı değişiklikleri beyaz cevher ve gri cevherde noninvazif olarak karakterize edebilir (190,191). İnfantil dönem ve çocukluk yaşında, ADC tüm beyin boyunca azalır ve gelişmekte olan beyaz cevher traktuslarında anizotropi artış gösterir. Aksine, yaşlanma esnasında, beyaz cevherin FA'si azalır ve ADC değerleri artar. Pediatrik inme ve erişkinin serebrovasküler hastalıklarında, DTG'nin yorumlanması sürecinde, normal gelişime ve yaşlanmaya bağlı bu değişiklikler dikkate alınmalıdır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji A.D. polikliniklerine Ocak - Ağustos 2016 tarihleri arasında başvuran, nörolojik muayenesi normal olan ve kognitif yakınma tariflemeyen 18-50 yaş arası hastalar serum vitamin B12 seviyelerine göre değerlendirilerek incelemeye alındı. Bu çalışma için, 14 Eylül 2015 tarih ve 2015/6/6 sayılı Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verilmiştir. Bireylerin hepsinden Gönüllüleri Bilgilendirme ve Olur (Rıza) Formu imzalatılarak izinleri alınmıştır. Hastalara aşağıda belirtilen dahil olma ve dışlama kriterleri uygulandı. Serum vitamin B12 seviyesi 200 pg/ml'nin altında olanlar vaka grubunu, 200 pg/ml'nin üstünde olanlar kontrol grubunu oluşturdu.

Çalışmaya dahil olma kriterleri

1. 18-50 yaş grubu arasında olan,
2. Herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan,
3. Bitkisel kaynaklı dahil hiçbir ilaç kullanmayan,
4. Vitamin preparatı kullanmayan,
5. Daha önce vitamin B12 tedavisi almamış olan,
6. Gönüllü olmayı kabul etmiş sağlıklı bireyler,
7. Biyokimyasal olarak vitamin B12 eksikliği saptanmış ve folat seviyesi normal hastalar.

Dışlanma Kriterleri

1. Son 1 haftadır vitamin B12 metabolizmasını etkileyen herhangi ilaç kullanmış olmak (buna ağızdan alınan multivitamin tabletleri kullananlar dahildir).
2. Oral kontraseptif kullanan bayan hastalar
3. Son 3 ay içinde 1000 µg veya son 1 ay içinde 100 µg intramusküler vitamin B12 tedavisi almış olanlar,
5. Kronik bir hastalığı olanlar (sistemik inflamatuvar hastalıklar, karaciğer ve böbrek hastalıkları),

6. Gebe olanlar,
7. Son 3 ay içinde doğum yapmış olanlar,
8. Hepatit belirteçleri pozitif olan kişiler,
9. Cerrahi girişim sonucu midesi veya ince bağırsaklarının bir kısmı kısmen alınmış olanlar.
10. Serum folik asit seviyesi düşük olanlar

Adıyaman Ü. Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji polikliniklerine kognitif yakınmalar dışında çeşitli şikayetlerle başvuran ve kronik bir hastalığı olmayan 18-50 yaş arası gönüllü 140 kişi çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan olası başka etiyolojik nedenlerin dışlanması amacı ile rutin kan tetkikleri hastanemiz merkez laboratuvarına gönderildi (**Tablo 6**). Hastaların ayrıntılı anamnezleri alındı, sistemik ve nörolojik muayene yapıldı.

Tablo 6. Hasta ve kontrollerde yapılan biyokimyasal tetkiklerin listesi.

1. Tam kan
2. Glukoz, üre, kreatinin, Na, K, Klor, Ca, Mg, SGOT, SGPT,
3. Sedimentasyon, crp
4. Vitamin B 12 ve Folat,
5. TSH (Tiroid stimulan hormon), Serbest T3 ve T4,

Bu hastaların sonuçları laboratuvar bilgi sisteminden incelenerek anormal serum folat, üre, kreatinin ve karaciğer enzim düzeyleri olan 16 hasta ile incelenen değerlerinde sedimentasyon ve CRP yüksekliği tespit edilen 8 hasta çalışmamızdan dışlandı. Ayrıca 14 hastanın serum vitamin B12 seviyeleri sınırda düşük çıktığı için çalışmaya dâhil edilmedi. Geriye kalan 102 hastanın 60'nda vitamin B12 seviyeleri

düşük çıktığı için vaka grubunu oluşturdu. 42 hastanın vitamin B12 seviyeleri normal bulunduğundan bu hastalar kontrol grubunu oluşturdu.

3.2. Çalışmada Kullanılan Belirleyici Değişkenler

Belirleyici değişkenler arasında yaş, cinsiyet ve öğrenim durumu yer almaktadır.

PuanÖğrenim durumu

- (5) İlköğretim mezunu
- (8) Ortaokul mezunu
- (11) Lise mezunu
- (13) Ön lisans mezunu
- (15) Lisans mezunu şeklinde kaydedilmiştir.

3.3. Hastalardan Örneklerin Alınması

102 hastanın rutin kanları merkez biyokimya ve hormon laboratuvarında aynı gün çalışıldı. Arta kalan serum örnekleri, plazma homosistein ölçümü için iki ayrı 1,5 ml'lik polipropilen saklama tüpüne alınarak çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı.

3.4. Çalışmada Kullanılan Parametreler

3.4.1. Vitamin B12, Homosistein

Vitamin B12: Serum vitamin B12 seviyeleri ECLIA (Elektrokemilüminesans immuno assay) prensibine göre çalışan, Roche Elecsys 2010 cihazında uygun kitlerle değerlendirilmiş, sonuçlar pg/mL şeklinde elde edilmiştir. Kullanılan kitin önerdiği referans aralığı 189-883 pg/mL'dir. 189 pg/mL'in altında bulunan değerler doğrulanmak amacı ile Abbott AxSYM Plus Analizöründe tekrar çalışılmış, AxSYM sonuçları dikkate alınmıştır.

Elecsys vitamin B12 testinde, vitamin B12'ye spesifik İF'ün kullanıldığı yarışmalı test prensibini kullanır. Numune içindeki vitamin B12 rutenyumla işaretlenmiş İF kompleksi üzerindeki bağlanma yerleri için, biyotin ile işaretli vitamin B12 ile yarışır. Reaksiyon karışımında mikropartiküllerelektrod yüzeyinde

manyetik olarak tutunur. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilüminesan emisyonu neden olup, bu bir foton sayıcı ile ölçülür.

Axsym mikropartikül enzim immuno assay teknolojisine dayanır. Bu testte İF kaplı mikropartiküller ile birleşmiş Anti-İF antikoru, örnekte mevcut olan vitamin B12 ile bir B12-İF-mikropartikül bileşeni oluşturur. Konjugat olarak eklenen B12-Alkalen Fosfataz ve substrat olarak eklenen 4-Metilümbeliferil Fosfat ile oluşan floresan ürün optik cihaz tarafından ölçülür.

MEİA (Mikropartikül enzim immuno assay) prensibine göre çalışan Axsym sonuçlarının, Elektrokemilüminesan yöntemle çalışan Elecsys sonuçlarına göre bir miktar yüksek bulunduğu gözlemlenmiştir. Axsym cihazında kullandığımız kitin önerdiği referans aralık 208-963,5 pg/mL'dir. Faktör olarak 1,35 değeri saptanmıştır.

İlgili firmaların yaptığı kalite kontrol çalışma verilerine göre

Elecsys vitamin B12 testinde:

Çalışma içi tekrarlanabilirlik	% CV
	3.0
Günler arası tekrarlanabilirlik	% CV
	3.7

İlgili firmaların yaptığı kalite kontrol çalışma verilerine göre

Axsym vitamin B12 testinde:

	Çalışma içi	Toplam
	%CV	%CV
Düşük kontrol aralığında olan konsantrasyonlar için	5,8	6,8
Orta kontrol aralığında olan konsantrasyonlar için	2,8	3,3
Yüksek kontrol aralığında olan konsantrasyonlar için	2,9	4,9

Homosistein: Homosistein seviyeleri kromatografik prensiple çalışan HPLC Chromsystems Agilent 1100 Series cihazında uygun kitlerle değerlendirilmiş, sonuçlar µmol/L şeklinde elde edilmiştir.

HPLC cihazında plazmada ölçülen homosistein öncelikle bağlı olduğu proteinden ayrıştırılır ve presipitasyona uğrar. 385 nm dalga boyunda floresans

dedektör kullanılarak ölçülür. İlgili firmanın yaptığı kalite kontrol çalışma verilerine göre: Çalışma içi tekrarlanabilirliği < % 3'tür. Linearitesi 200 µmol/L'dir. Referans aralığı olarak kitin önerdiği 5-14 µmol/L aralığı kullanılmıştır.

3.4.2. Nöropsikiyatrik Semptomlar Açısından Değerlendirme

Vaka ve kontrol grubuna deneyimli bir psikolog ve nörolog tarafından nöropsikolojik testler uygulanmıştır. Tüm olgulara uygulanan nöropsikolojik değerlendirme bataryasında yer alan testler aşağıda tanıtılmaktadır.

Hastalara; Standardize Mini-Mental Durum Muayenesi(MMSE), Montreal Cognitive Assessment Testi (MOCA), Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT) ile İleri ve Geri Sayı Menzili Testi (WMS-R), Görsel Üretim Alt Testi (WMS-III), Sözel Kategorik Akıcılık Testi (KAS), İz Sürme Testi (Trail A-B) ve soyutlama becerisi için Benzerlikler (BENZ) testi uygulandı.

3.4.2.1. Standardize Mini-Mental Durum Muayenesi

İlk olarak Folstein ve arkadaşlarınca 1975 yılında yayınlanan orijinal Mini Mental Test Molloy ve Standish tarafından 1997 yılında standardize edilmiş ve kolay uygulanır ve anlaşılır bir test haline getirilmiştir (192). Muhtemelen en yaygın kullanılan kognitif tarama aracıdır. Orijinal olarak depresyonu demanstan ayırmak için geliştirilmiştir. Kognitif bozukluğun ağırlığının ve zaman içinde değişikliklerinin nicel bir ölçütü olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Günümüze kadar duyarlılık ve güvenilirliğini arttırmak amaçlı çok sayıda değişiklik önerisi geliştirilmiştir.

MMSE, isminden de anlaşılacağı gibi yönergenin ifade edilmesi ve puanlama için standart kurallar koyar. Cerrahpaşa Geriatrik Psikiyatri ekibi (Güngen ve ark.) tarafından Türkçe standardizasyonu da yapılmıştır (193). Aynı ekip tarafından önerilen okur-yazar olmayanlar için de bir modifikasyon mevcuttur. Bu çalışmada MMSE'nin duyarlılığı 0.91, özgüllüğü 0.95 gibi çok yüksek bulunmuşsa da, bu yüksek rakamlar çalışmada normal ve demansın tanımlanmasındaki metod ile ilintili olabilir. Gürvit ve ark. tarafından yapılan Kadıköy/İstanbul'da, 1019 yetmiş yaş ve üzeri yaşlıların taranması ile gerçekleştirilen Türkiye alzheimer hastalığı prevalans çalışmasında (Turkish Alzheimer's Prevalence Study - TAPS) (194) 24 puanlık

sınırın demansı belirlemedeki duyarlılık ve özgüllüğü %75 olarak belirlenmiştir (195). En yüksek puanın 30 olduğu MMSE, 10 puanlık zaman ve mekanoryantasyonu, 3 kayıt ve 3 hatırlama olmak üzere 6 puanlık bellek, 5 puanlık dikkat, 8 puanlık dil ve 1 puanlık görsel işlevleri ölçen şekil çizme maddelerden oluşur. Genel olarak dil maddelerinin çok kolay, 100'den geriye 7'ser çıkartmayla (7'lik dizi) değerlendirilen dikkat maddelerinin çok zor olduğu söylenebilir. Yine de, bu dünya çapında en yaygın biçimde kullanılan testin pratikte tek bir hastada tanı amaçlı değil de kognitif bozulma konusunda genel bir fikir edinme ve zaman içinde değişimi izlemede kullanıldığı takdirde çok yararlı olduğu açıktır (196). EK 1

3.4.2.2. Montreal Cognitive Assessment

Montreal kognitif değerlendirme ölçeği olarak adlandırılan ölçek sağlıklı bireyleri hafif bilişsel bozukluk olan bireylerden ayırt etmek amacıyla, Nasreddine ve ark. (197) tarafından geliştirilmiş hızlı bir tarama ölçeğidir. Değişik bilişsel işlevleri değerlendirmektedir. Bunlar; dikkat ve dikkati yoğunlaştırma, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelimdir. Uygulama süresi ortalama 10 dakika olan MOCA, bir sayfadan oluşan kısa ve uygulaması kolay bir ölçektir. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. Buna göre 21 puan ve üstünde alınan puan normal olarak değerlendirilir (197).

Türkçe ile beraber 24 ayrı dile çevirisi ve uyarlama çalışmaları yapılmıştır. Türkçeye Selekler ve arkadaşları tarafından uyarlanmış ve ülkemizdeki geçerlik, güvenirlik çalışması yapılmıştır (198). Ülkemizde yapılan standardizasyon çalışması (198) sonucunda, sağlıklı bireyleri hafif bilişsel bozukluk olan bireylerden ayırt etme kesme puanı 21 olarak belirlenmiştir (197). EK2

3.4.2.3. Rey İşitsel Sözel Bellek Testi

Bir kelime listesini öğrenmeye dayalı olan test Rey tarafından geliştirilmiştir (1964). Türkiye standardizasyon, geçerlilik ve güvenirlik çalışmaları Öktem tarafından SBST adıyla yapılmıştır (199). Bu test ile birlikte bellek ile ilgili birçok parametrenin araştırılması mümkündür. Uygulanması sırasında ilk 15-20 dakikalık sürede kısa süreli sözel bellek (KSB) değerlendirilirken; anlık bellek, bilginin

öğrenilmesi/kazanılması, akılda tutma ve geri çağırıp söyleme işlevleri değerlendirilir. Aradan geçen 30 dakikanın ardından değerlendirilen uzun süreli sözel bellekte (USB) ise hatırlama; geciktirilmiş serbest hatırlama ve geciktirilmiş tanıma olarak değerlendirilir.

On beş kelimededen oluşan bir liste hastaya okunur ve ilk 5 okuma sonrasında tekrar etmesi istenir. Toplam öğrenme skoru; 1-5 deneme arasında hatırlanan toplam kelime sayısını ifade eder. İlk tekrarın sonunda hatırladığı kelime sayısı ile anlık öğrenmesi değerlendirilirken, 5 tekrar içinde hatırlayabildiği en yüksek kelime sayısına ve toplam öğrenme puanına bakarak öğrenme becerisine bakılır. 6. ve 7. denemede liste okunmadan hastanın hatırladığı kelimeleri söylemesi istenir (geç hatırlama skoru). Bu sayede KSB'den USB'ye bilgi transferi; USB'de bilgiyi koruyabilme, geri çağırma/tanıyarak hatırlama gibi bilişsel süreçler incelenir. Testin sonuçlarına göre hipokampal bellek kaybı, dikkate sekonder bellek kaybı gibi bozulmalar değerlendirilebilir (199). EK3

3.4.2.4. WMS-III Görsel Üretim Testi

Görsel üretim testi'nde, üç geometrik şekilden her biri on saniye süreyle hastaya gösterilir. Hastadan, kendisine gösterilen şekilleri aklında tutması ve aklında kalan şekli kağıda çizmesi istenir (kısa süreli hatırlama). Aradan yarım saat geçtikten sonra, bu kez hastaya şekiller gösterilmeden, aklında kalan şekli çizmesi istenir (gecikmeli hatırlama). EK4

3.4.2.5. WMS-R İleri ve Geri Sayı Menzili Testi

Sayı menzili testi, iki alt basamakta değerlendirilir. Her basamakta 2 denemenin yer aldığı rastgele 2-8 basamaklı sayı dizilerinden oluşan ileri sayı menzili (WMS-R İLERİ) ile her basamakta yine 2 denemenin yer aldığı 2-7 basamaklı rastgele sayı dizilerinden meydana gelen geri sayı menzili (WMS-R GERİ) testini içermektedir. İleri ve geri sayı menzili için her bir sayı bir saniye hızda okunur. Sayı dizisi tamamlandıktan sonra WMS-R İLERİ için okunan sayıyı aynı sırayla geri söylemesi istenir. WMS-R GERİ'de ise katılımcıdan okunan sayıları

sondan başa doğru tekrar etmesi istenir. İki denemede üst üste hata yapılır ise test sonlandırılır (200).

Her iki testte de temel olarak işitsel dikkat ile kısa süreli akılda tutabilme kapasitesi değerlendirilir. WMS-R İLERİ daha çok dikkatin sürdürülmesini ölçerken; WMS-R GERİ testi çalışma belleği ve mental takip becerisi doğrultusunda uyarıyı manipüle etme becerisini değerlendirir (201). EK5

3.4.2.6. Sözel Kategorik Akıcılık Testi (KAS)

Sözel akıcılığın değerlendirildiği bu testte denekten, 60 sn'lik süreler içerisinde Türkçe standardizasyon çalışmasında kullanılan K, A, S harfleri ile başlayan kelimeler üretmesi istenir (202).

Bu test sırasında, kelime bilgisi, uzun süreli sözel bellek, dikkat, bilgi işleme hızı, kelime dağarcığı, çalışma belleği, ilgisiz kelimelerin baskılanması ve yürütücü işlevler gibi pek çok bilişsel işlev değerlendirilir (203). Değerlendirme sonucunda görülen bozulmalar birçok farklı nöropsikiyatrik etkilenmeye işaret edebilir (alzheimer hastalığı, şizofreni, parkinson hastalığı, depresyon vs.).

Sözel kategorik akıcılık testleri kültürel olarak oldukça farklılık göstermektedir. Kempler ve ark. 1998'deki çalışmalarında İspanyolca konuşanların, Çince ve İngilizce konuşanlara göre daha az hayvan ismi ürettiklerini ve Vietnam dilinde konuşanların en fazla hayvan ismi ürettiklerini göstermişlerdir (161). Bunun sebebinin dillerdeki hayvan isimlerinin uzunluklarının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu sebeple, kullanıldığı ülkenin lisanına uygun normatif değerlendirmenin yapılması gerekmektedir. Testin Türk toplumu için olan norm çalışmaları Bingöl ve ark. tarafından 1994 yılında yapılmıştır (204). EK6

3.4.2.7. İz Sürme Testi (TRAIL A-B)

Bu test frontal yürütücü işlevleri, dikkati, mental esnekliği, gözle takip ve motor hızı ölçer (205). Hastadan A bölümünde 1–25 arası sayıları, B bölümünde 1–13 arası sayı ve A–J arası harfleri 1-A–2-B... şeklinde sırayla birleştirmesi istenir. Değerlendirmede toplam süre ve hatalar hesaplanır. EK7-8

3.4.2.8. Benzerlikler Testi

Soyutlama becerisinin muayenesi için kullanılmaktadır. Benzer çiftler arasında ne benzerlik olduğu sorularak bakılabilir. Örneğin tek tek “portakal ve muz”, “köpek ve aslan”, “hava ve su”, “batı ve kuzey” arasında nasıl bir benzerlik olduğu sorulabilir. Bozulma, soyut cevaptan somut cevaba geçiş şeklinde başlar, benzerlik yerine fark söylemek şeklinde ilerler. “portakal-muz” için “meyve”, “köpek-aslan” için “hayvan” iyi soyut cevaplardır. 1.si için “ikisi de kabuklu”, 2.si için “ikisi de tüylü” veya “ikisi de 4 ayaklı” somutlaşmış cevaplar olarak değerlendirilir. Bozulma daha da ileriye, hasta, portakal-muz çiftine “Onlar benzemez; biri yuvarlak, biri uzun”, diyebilir; köpek-aslan çifti için de, “Onlar benzemez; biri evcil, biri vahşi” diye cevap verebilir (206). EK9

3.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü

MRG çalışmaları tüm hasta ve kontrol grubuna aynı 1,5 T süper iletken MRG cihazı ile sirküler polarize kafa sargısı kullanılarak yapılmıştır (amplitüd 40 mT/m, Philips Achieva, Hollanda). Hastaya herhangi bir ön hazırlık yapılmadı. Bütün olgular toplam 40 dakikalık tek bir MRG seansında incelendi. Olguların kafalarının simetrik pozisyonda olmasına özellikle dikkat edildi. Kalitatif inceleme için standart sagittal ve aksial planda T1 ağırlıklı Turbo Spin Eko (TSE) (TR/TE 325/15 ms, kesit kalınlığı (kk): 5mm) , T2 ağırlıklı TSE (TR/TE 4841/100 ms, kk: 5mm), koronal planda FLAIR (TR/TE 6000/100 ms, IR: 2000 ms, kk: 5mm) görüntüler elde edildi. Tüm olgular ve kontrol grubu bireyler bu çalışma için spesifik bir MRG protokolü ile değerlendirildiler.

DTG tüm hasta ve kontrol grubuna uygulandı. Hasta ve kontrol grubuna DTG için anatomik referans olması için 160 kesit içeren T1-ağırlıklı 3 boyutlu gradient eko sekansı (matrix = 256x256 piksel; TR = 7,2 ms, TE = 33ms; NSA = 1; FOV = 256 mm; slice thickness 1 mm; gap = 0 mm; flip angle = 8°) uygulandı. DTG, EPI sekansı ile gerçekleştirildi. Difüzyon tensörünü doldurmak için difüzyon ağırlıklı imajları 1000 s/mm² b değeri ile 32 farklı yönden ve b= 0 s/mm² difüzyon ağırlıklı olmayan bir imajdan topladık. 2 mm kesit kalınlığında 60 aksial imaj elde edildi.

İmaj parametreleri (matrix = 128×128; field of view = 256 mm with a measured voxel size of $2.69 \times 2.69 \times 2.7$ mm and a reconstructed voxel size of $2.00 \times 2.00 \times 2.7$ mm; TE = 90 ms, TR = 10,150.5 ms; SENSE factor = 2; EPI factor = 67; b = $1,000 \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$; NSA = 3; and slice thickness = 2,3 mm, gap= 0 mm) idi. Tüm imajlar işlenmek için iş istasyonuna gönderildi. Üretici firmanın iş istasyonunda dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), anterior talamus (AT), korpus kallozum genu (CCG), korpus kallozum anterior (CCA), korpus kallozum posterior (CCP) ve hipokampus alanlarında ROI yöntemi kullanılarak FA ve ortalama difüzivite (MD) ölçümleri hasta ve kontrol grubu bilgilerini bilmeyen MRG ile yaklaşık 12 yıllık deneyimi bulunan bir radyolog tarafından yapıldı. MD parametresi ADC ile ifade edilecek.

3.4.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Normal dağılmayan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik olmayan testlerden ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U önemlilik testi kullanılmıştır. p değerinin **0,05**'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Özellikler

60 hasta ve 42 kontrol olmak üzere toplam 102 olgu değerlendirmeye alındı. Hastaların yaş ortalaması $28,9 \pm 10$ 'du. 25'i kadın (%41,6), 35'i erkekti (%58,4). Kontrollerin yaş ortalaması $27,2 \pm 8,8$ 'idi. 18'i kadın (%42,8), 24'ü erkekti (%57,2). Hastaların eğitim seviyesi ortalaması $10,3 \pm 3,2$ 'idi. Kontrollerin eğitim seviyesi ortalaması ise $10,5 \pm 2,9$ 'du. İki grup arasında yaş, cinsiyet ve eğitim seviyesi açısından anlamlı fark yoktu.

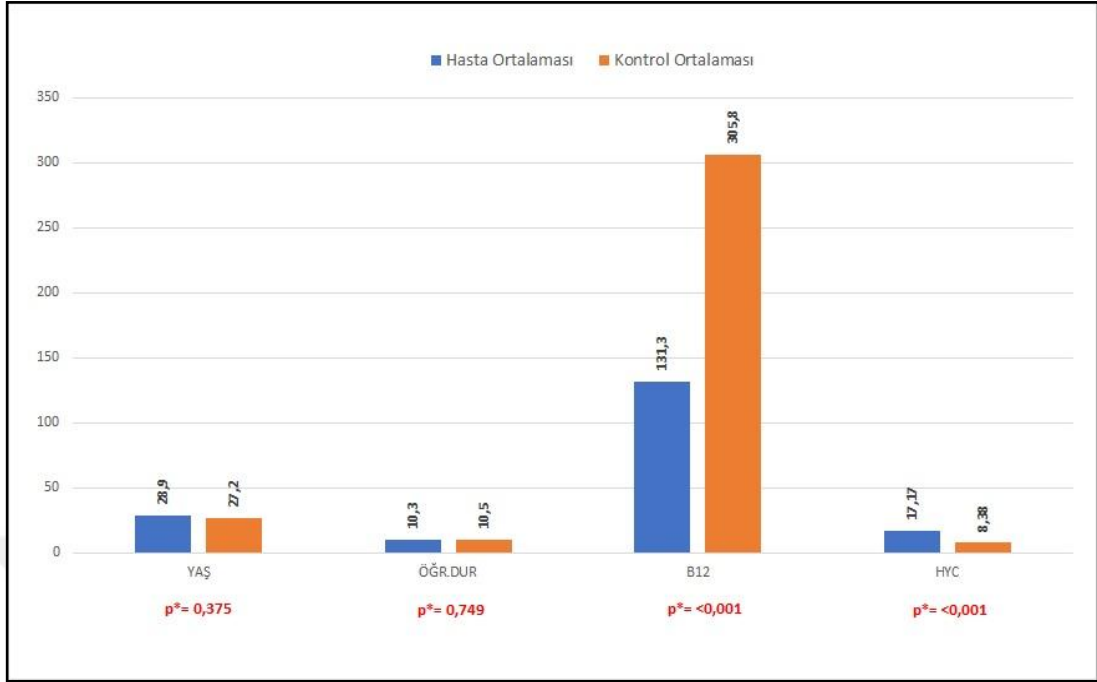
Hastaların serum vitamin B12 düzeyi ortalaması $131,3 \pm 25,2$ pg/mL, homosistein düzeyi ortalaması $17,7 \pm 6,16$ μ mol/L'idi. Kontrol grubunun vitamin B12 düzeyi ortalaması $305,8 \pm 120,6$ pg/mL, homosistein düzeyi ortalaması $8,38 \pm 1,6$ μ mol/L'idi. Hastalar ile kontrol grubundakiler karşılaştırıldığında serum vitamin B12 ($p < 0,001$) ve homosistein ($p < 0,001$) düzeyleri arasında ileri derecede anlamlılık saptandı(**Tablo 7-8**).

Tablo 7. Olgulara ait klinik ve sosyodemografik veriler

	Hasta		Kontrol		p*
	Ortalama	Standard Deviasyon	Ortalama	Standard Deviasyon	
YAŞ	28,9	10,0	27,2	8,8	0,375
ÖĞR.DUR	10,3	3,2	10,5	2,9	0,749
B12	131,3	25,2	305,8	120,6	<0,001
HYC	17,17	6,16	8,38	1,60	<0,001

*Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 8. Olgulara ait klinik ve sosyodemografik parametrelerin karşılaştırılması



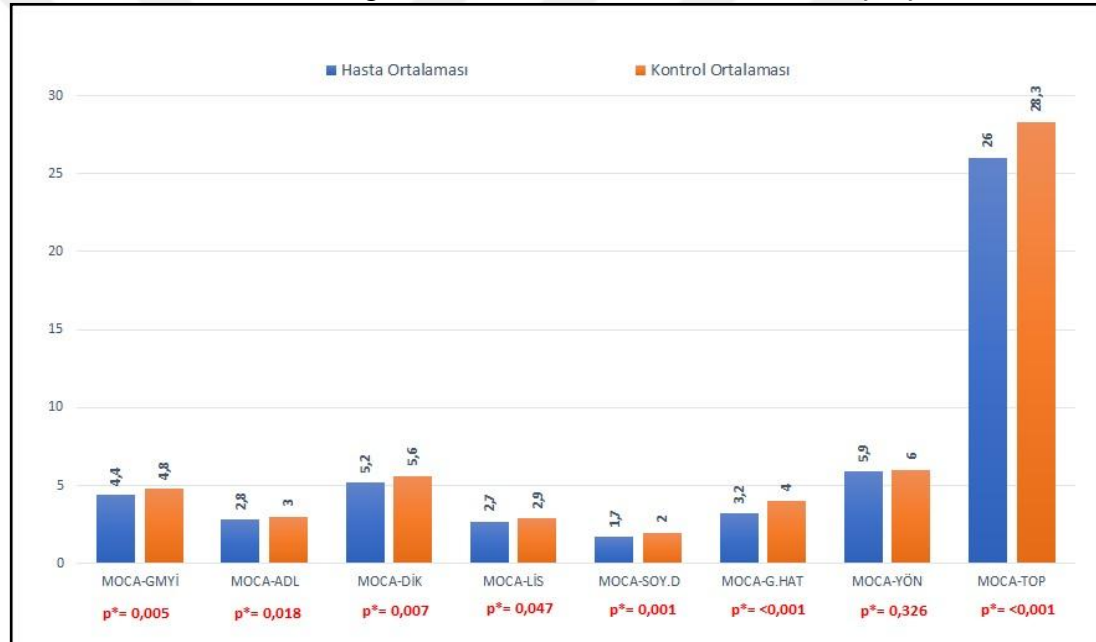
4.2. Nöropsikolojik Değerlendirme

Olgulara kognitif fonksiyonları değerlendirmek için uygulanan nöropsikolojik test skorları değerlendirildiğinde: Değişik bilişsel işlevleri değerlendiren MOCA testi alt başlıklarından görsel mekansal yönetici işlevler (MOCA-GMYİ)(**p=0,005**), adlandırma (MOCA-ADL)(**p=0,018**), dikkat (MOCA-DİK)(**p=0,007**) ve lisan (MOCA-LİS),(**p=0,047**) alt başlıklarında, hastalarda kontrol grubuna göre daha kötü performans saptanarak istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Yine soyut düşünce (MOCA-SOY.D) (**p=0,001**) ve gecikmeli hatırlama (MOCA-G.HAT) (**p<0,001**) alt başlıklarında, hastalarda kontrol grubuna göre belirgin daha kötü performans saptanarak istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark bulundu. Yönelim alt başlığında (MOCA-YÖN),hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu (**p=0,326**). MOCA testi toplam puanda ise (MOCA-TOP) (**p<0,001**), hastalarda kontrol grubuna göre belirgin daha kötü performans saptanarak istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark bulundu (**Tablo 9-10**).

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubuna ait MOCA test skorları

	Hasta		Kontrol		p*
	Ortalama	Standard Deviasyon	Ortalama	Standard Deviasyon	
MOCA-GMYİ	4,4	0,8	4,8	0,4	0,005
MOCA-ADL	2,8	0,4	3,0	0,2	0,018
MOCA-DİK	5,2	0,8	5,6	0,5	0,007
MOCA-LİS	2,7	0,5	2,9	0,3	0,047
MOCA-SOY.D	1,7	0,5	2,0	0,2	0,001
MOCA-G.HAT	3,2	0,7	4,0	0,8	<0,001
MOCA-YÖN	5,9	0,3	6,0	0,2	0,326
MOCA-TOP	26,0	2,0	28,3	1,2	<0,001

*Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

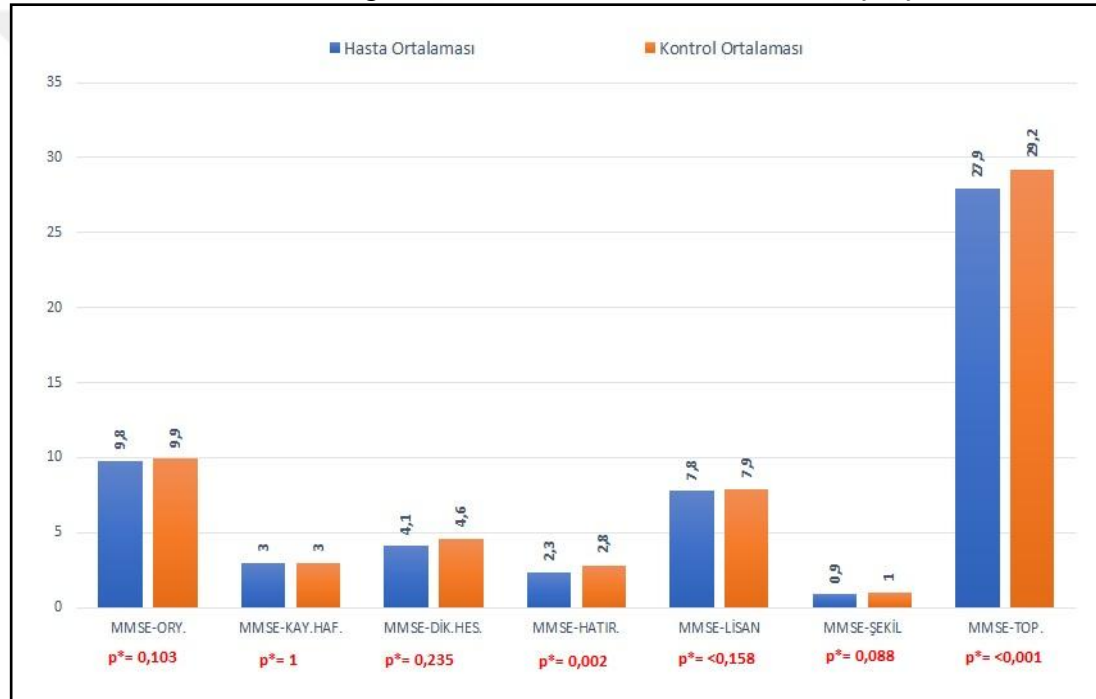
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubuna ait MOCA test skorlarının karşılaştırılması

Yaygın bir kognitif tarama aracı olarak kullanılan MMSE testi alt gruplarından oryantasyon (MMSE-ORY) ($p=0,103$), kayıt hafızası (MMSE-KAY.HAF.) ($p=1,0$), dikkat ve hesap yapma (MMSE-DİK.HES) ($p=0,235$), lisan (MMSE-LİSAN) ($p=0,158$) ve şekil (MMSE-ŞEKİL) ($p=0,088$) testlerinde hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hatırlama alt testi (MMSE-HATIR)($p=0,002$) ve MMSE toplam puanda (MMSE-TOP.)($p<0,001$) ise hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin daha kötü performans saptanarak istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (**Tablo 11-12**).

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubuna ait MMSE test skorları

	Hasta		Kontrol		p*
	Ortalama	Standard Deviasyon	Ortalama	Standard Deviasyon	
MMSE-ORY.	9,8	0,5	9,9	0,3	0,103
MMSE-KAY.HAF.	3,0	0	3,0	0	1,000
MMSE-DİK.HES.	4,1	1,4	4,6	0,7	0,235
MMSE-HATIR.	2,3	0,9	2,8	0,5	0,002
MMSE-LİSAN	7,8	0,4	7,9	0,3	0,158
MMSE-ŞEKİL	0,9	0,3	1,0	0,2	0,088
MMSE-TOP.	27,9	1,9	29,2	1,0	<0,001

*Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

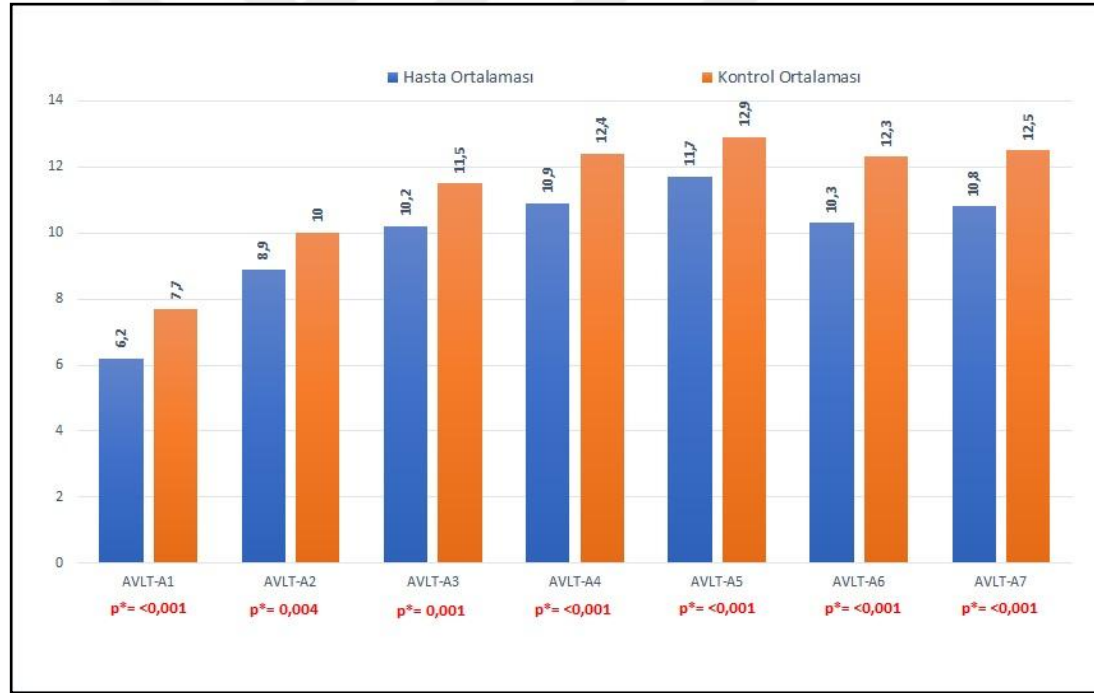
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubuna ait MMSE test skorlarının karşılaştırılması

Verbal belleği değerlendiren AVLT’de, hastalar da kontrol grubuna göre 2.deneme (AVLT-A2) (**p=0,04**) ve 3.denemede (AVLT-A3) (**p=0,01**) düşük performans saptanarak anlamlı fark bulundu, 1.deneme (AVLT-A1) (**p<0,001**), 4.deneme (AVLT-A4) (**p<0,001**), 5.deneme (AVLT-A5) (**p<0,001**), 6.deneme (AVLT-A6) (**p<0,001**) ve 7.deneme (AVLT-A7)’de (**p<0,001**) ise hasta grubunda kontrol grubuna göre çok düşük performans saptanarak ileri düzeyde anlamlı fark bulundu (**Tablo 13-14**).

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubuna ait AVLT skorları

	Hasta		Kontrol		p*
	Ortalama	Standard Deviasyon	Ortalama	Standard Deviasyon	
AVLT-A1	6,2	1,4	7,7	1,8	<0,001
AVLT-A2	8,9	1,9	10,0	1,8	0,004
AVLT-A3	10,2	2,0	11,5	1,8	0,001
AVLT-A4	10,9	2,3	12,4	1,5	<0,001
AVLT-A5	11,7	1,8	12,9	1,5	<0,001
AVLT-A6	10,3	2,4	12,3	1,6	<0,001
AVLT-A7	10,8	2,3	12,5	1,7	<0,001

*Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubuna ait AVLT skorlarının karşılaştırılması

Eksekütif fonksiyonları (kelime akıcılığı, problem çözme) değerlendiren testlerden kelime akıcılığı (KAS) (**p<0,001**) ve Trail-B (**p=0,03**) testlerinde, hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin daha düşük performans saptanarak anlamlı fark bulundu. Aynı zamanda dikkat ve işleyen belleği değerlendiren testlerden Trail-A (**p=0,09**) da ise kontrol grubuna göre düşüş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

İşitsel dikkat ile kısa süreli akılda tutabilme kapasitesini değerlendiren WMS-R ileri sayı menzili testi (WMS-R İLERİ) ($p=0,02$), WMS-R geri sayı menzili testi (WMS-R GERİ) ($p<0,001$) ve toplam puanda (WMS-R TOP.) ($p<0,001$) hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük performans saptanarak anlamlı fark bulundu.

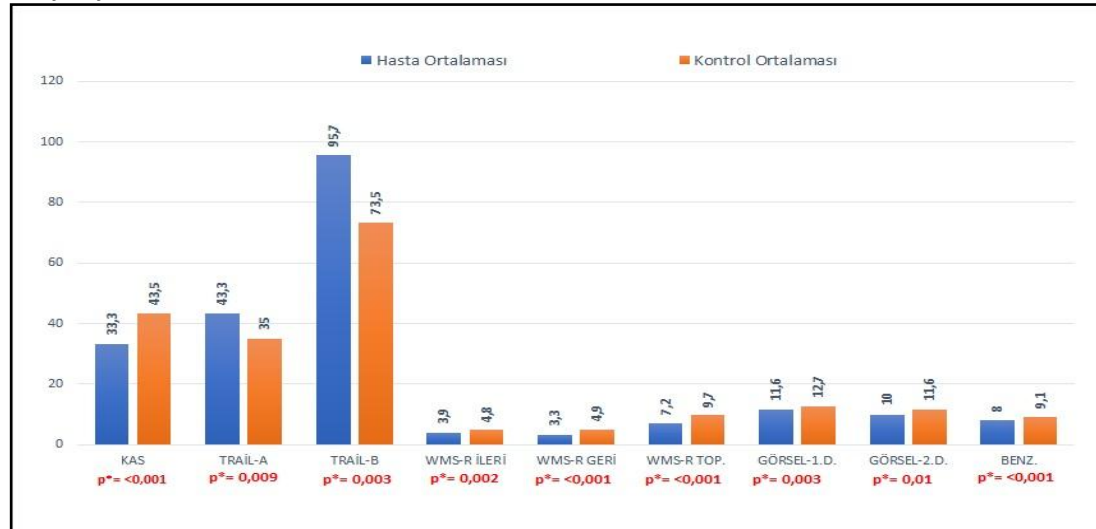
Non verbal belleği değerlendiren WMS-III görsel bellek alt test de kısa süreli hatırlamayı ölçen 1.denemede (GÖRSEL-1.D) ($p=0,03$) ve Gecikmeli hatırlamayı değerlendiren 2.denemede (GÖRSEL-2.D) ($p=0,01$) hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük performans saptandı. Son olarak soyut düşünme becerisini değerlendiren benzerlikler (BENZ) testinde ($p<0,001$) ise hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin daha kötü performans saptandı (Tablo 15-16).

Tablo 15. Hasta ve kontrol grubuna ait diğer nöropsikolojik test skorları

	Hasta		Kontrol		p*
	Ortalama	Standard Deviasyon	Ortalama	Standard Deviasyon	
KAS	33,3	9,8	43,5	12,3	<0,001
TRAIL-A	43,3	15,2	35,0	10,3	0,009
TRAIL-B	95,7	37,7	73,5	22,9	0,003
WMS-R İLERİ	3,9	1,5	4,8	1,3	0,002
WMS-R GERİ	3,3	1,6	4,9	1,9	<0,001
WMS-R TOP.	7,2	2,9	9,7	2,6	<0,001
GÖRSEL-1.D.	11,6	2,0	12,7	1,7	0,003
GÖRSEL-2.D.	10,0	3,1	11,6	2,1	0,01
BENZ.	8,0	1,5	9,1	1,1	<0,001

*Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 16. Hasta ve kontrol grubuna ait diğer nöropsikolojik test skorlarının karşılaştırılması



4.3. Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulguları

Hasta ve kontrol grubundaki tüm olgulara dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), anterior talamus (AT), korpus kallozum genu (CCG), korpus kallozum anterior (CCA), korpus kallozum posterior (CCP), ve hipokampus alanlarına yönelik ROI tekniği kullanılarak FA ve ADC ölçümleri alındı. Hasta ve kontrol grubuna ait beyin bölgelerinin FA ve ADC değerlerinin dağılımı **Tablo 17**'de gösterilmektedir.

Tablo 17. Hasta ve kontrol grubuna ait DTG verilerinin karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		p*
	Ortalama	Standard Deviasyon	Ortalama	Standard Deviasyon	
SOLDLPFK-FA	0,435	0,049	0,455	0,049	0,126
SOL DLPFK-ADC	0,807	0,043	0,801	0,072	0,411
SAĞDLPFK-FA	0,433	0,049	0,451	0,044	0,055
SAĞDLPFK-ADC	0,813	0,050	0,824	0,061	0,889
CCG-FA	0,728	0,048	0,738	0,036	0,424
CCG-ADC	0,860	0,067	0,863	0,071	0,780
CCA-FA	0,649	0,052	0,662	0,036	0,177
CCA-ADC	0,948	0,113	0,921	0,098	0,201
CCP-FA	0,688	0,051	0,686	0,062	0,523
CCP-ADC	0,952	0,101	0,982	0,112	0,277
SOL AT -FA	0,433	0,046	0,440	0,055	0,579
SOL AT -ADC	0,830	0,066	0,841	0,064	0,371
SAĞ AT -FA	0,428	0,054	0,438	0,046	0,348
SAĞ AT-ADC	0,815	0,075	0,831	0,071	0,249
SOL HİPOKAMPÜS-FA	0,287	0,032	0,351	0,033	<0,001
SOL HİPOKAMPÜS-ADC	1,005	0,180	0,923	0,082	<0,001
SAĞ HİPOKAMPÜS-FA	0,287	0,031	0,351	0,029	<0,001
SAĞ HİPOKAMPÜS-ADC	1,008	0,124	0,927	0,071	0,001

*Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Hasta grubu ile kontrol grubundaki olgular karşılaştırıldığında sol DLPFK FA (p=0,126), sol DLPFK ADC (p=0,411), sağ DLPFK FA (p=0,055), sağ DLPFK ADC (p=0,889), CCG FA (p=0,424), CCG ADC (p=0,780), CCA FA (p=0,177), CCA ADC (p=0,201), CCP FA (p=0,523), CCP ADC (p=0,277), sol AT FA (p=0,579), sol AT ADC (p=0,371), sağ AT FA (p=0,348) ve sağ AT ADC (p=0,249) değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

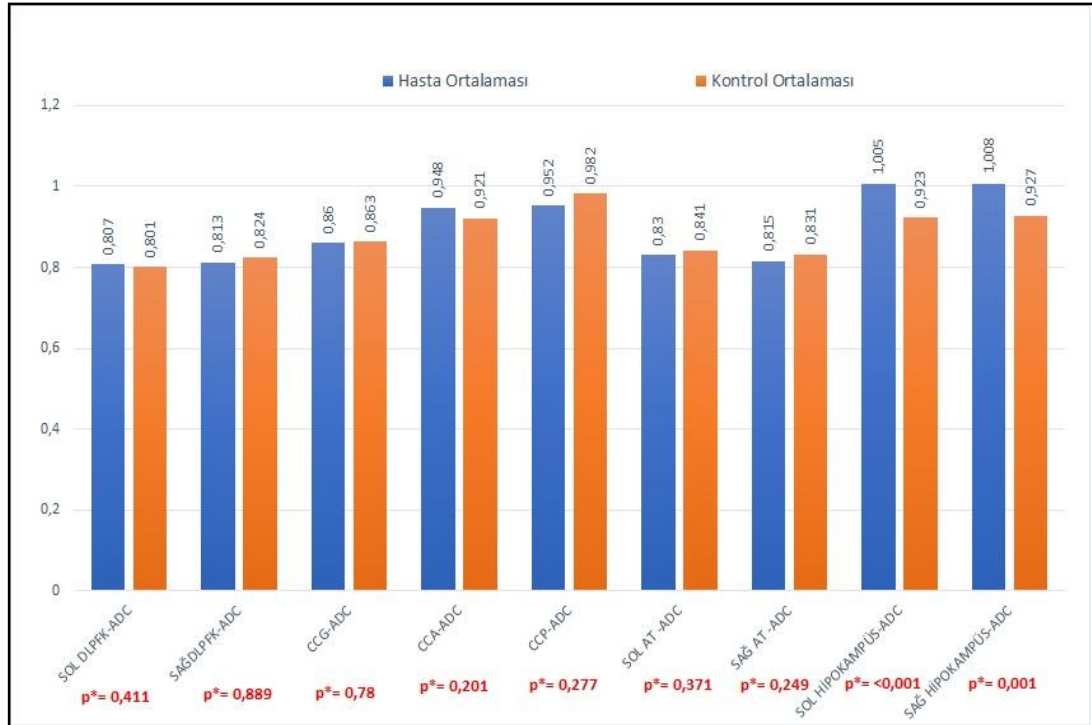
Hasta grubunda kontrol grubuna göre sol hipokampus (**p<0,001**) ve sağ hipokampus (**p<0,001**) FA değerlerinde ileri düzeyde anlamlı düşüş (**Tablo 18**), sol

hipokampus ($p<0,001$) ve sağ hipokampus ($p=0,01$) ADC değerlerinde de belirgin artış saptandı (Tablo 19).

Tablo 18. Hasta ve kontrol grubunun FA değerlerinin karşılaştırılması



Tablo 19. Hasta ve kontrol grubunun ADC değerlerinin karşılaştırılması



4.4. Klinik ve Sosyodemografik Veriler ile Nöropsikolojik Testlerin İlişkisi

Değişkenler arasındaki ilişkiye korelasyon analizi ile bakıldı.

Yaş ile MOCA-GMYİ (r: -0,431, p=0,001), MOCA-LİS (r: -0,288, p=0,026), MOCA-SOY.D(r: -0,277, p=0,032), MOCA-G.HAT (r: -0,171, p=0,192), MOCA-TOP (r: -0,507, p<0,001) (Tablo 20), AVLT-A1 (r: -0,319, p=0,013), AVLT-A2 (r: -0,354, p=0,005), AVLT-A7 (r: -0,278, p=0,031) (Tablo 21), MMSE-HAT (r: -0,451, p<0,001), MMSE-LİSAN (r: -0,297, p=0,021), MMSE-ŞEKİL (r: -0,278, p=0,032), MMSE TOP (r: -0,285, p=0,028) (Tablo 22) test skorları arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Yine yaş ile KAS (r: -0,332, p=0,01), WMS-R İLERİ (r: -0,405, p=0,001), WMS-R TOP (r: -0,329, p=0,01), GÖRSEL 1.D. (r: -0,284, p=0,028) ve BENZ(r: -0,283, p=0,029) test skorları arasında da anlamlı negatif korelasyon saptandı. TRAİL-A (r: 0,477, p<0,001) ve TRAİL B (r: 0,563, p<0,001) testleri ile yaş arasında ise istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo 23).

Serum vitamin B12 seviyelerinde düşme ile birlikte MOCA-ADL (r: 0,212, p=0,103), MOCA-TOP (r:0,14, p=0,287), AVLT-A1 (r:0,241, p=0,064), AVLT-A7 (r:0,142, p=0,28) ve MMSE-TOP (r:0,223, p=0,087) testlerinde anlamlı düzeye ulaşmamakla birlikte düşük performans saptandı.

Serum homosistein seviyelerinde yükselme ile MMSE-HAT (r:0,243, p=0,062) testinde anlamlı düzeye ulaşmamakla birlikte daha düşük performans saptandı. Diğer nöropsikolojik testler ile anlamlı korelasyon bulunamadı.

Tablo 20. Olgulara ait klinik ve sosyodemografik veriler ile MOCA test skorlarının karşılaştırılması

		MOCA-GMYİ	MOCA-ADL	MOCA-DİK	MOCA-LİS	MOCA-SOY.D	MOCA-G.HAT	MOCA-YÖN	MOCA-TOP
YAŞ	r	-0,431	-0,143	-0,245	-0,288	-0,277	-0,171	-0,06	-0,507
	p	0,001	0,277	0,059	0,026	0,032	0,192	0,649	<0,001
B12	r	0,212	0,056	0,155	-0,024	-0,041	-0,047	0,054	0,14
	p	0,103	0,67	0,238	0,857	0,757	0,723	0,682	0,287
HYC	r	-0,089	-0,189	-0,085	-0,038	-0,081	-0,01	-0,139	-0,149
	p	0,497	0,148	0,519	0,776	0,54	0,942	0,29	0,257

*Spearman testi kullanılmıştır.

r = Korelasyon Katsayısı

Tablo 21. Olgulara ait klinik ve sosyodemografik veriler ile AVLT test skorlarının karşılaştırılması

		AVLT-A1	AVLT-A2	AVLT-A3	AVLT-A4	AVLT-A5	AVLT-A6	AVLT-A7
YAŞ	r	-0,319	-0,354	-0,176	-0,213	-0,181	-0,128	-0,278
	p	0,013	0,005	0,179	0,102	0,166	0,33	0,031
B12	r	0,241	0,048	0,147	0,146	0,004	0,118	0,226
	p	0,064	0,714	0,264	0,265	0,975	0,37	0,08
HYC	r	-0,125	-0,016	-0,155	-0,016	-0,078	-0,056	-0,104
	p	0,339	0,903	0,237	0,904	0,554	0,67	0,428

*Spearman testi kullanılmıştır.

r = Korelasyon Katsayısı

Tablo 22. Olgulara ait klinik ve sosyodemografik veriler ile MMSE test skorlarının karşılaştırılması

		MMSE-ORY.	MMSE-DİK.HES.	MMSE-KAY.HAF.	MMSE-HATIR.	MMSE-LİSAN	MMSE-ŞEKİL	MMSE-TOP.
YAŞ	r	0,087	-0,025	.	-0,451	-0,297	-0,278	-0,285
	p	0,508	0,847	.	<0,001	0,021	0,032	0,028
B12	r	0,085	0,152	.	0,209	-0,111	<0,001	0,223
	p	0,517	0,245	.	0,109	0,398	1	0,087
HYC	r	0,112	-0,011	.	-0,243	0,026	-0,031	-0,094
	p	0,394	0,936	.	0,062	0,845	0,811	0,476

*Spearman testi kullanılmıştır.

r = Korelasyon Katsayısı

Tablo 23. Olgulara ait klinik ve sosyodemografik veriler ile diğer nöropsikolojik testlerin karşılaştırılması

		KAS	TRAIL-A	TRAIL-B	WMS-R İLERİ	WMS-R GERİ	TOP. SAYIM.	GÖRSE L-1.D.	GÖRSE L-2.D.	BENZ
YAŞ	r	-0,332	0,477	0,563	-0,405	-0,223	-0,329	-0,284	-0,223	-0,283
	p	0,01	<0,001	<0,001	0,001	0,086	0,01	0,028	0,087	0,029
B12	r	-0,095	0,015	-0,131	0,046	0,021	0,06	0,131	0,092	0,129
	p	0,471	0,911	0,318	0,727	0,874	0,651	0,32	0,484	0,328
HYC	r	0,029	0,094	0,139	-0,089	-0,035	-0,081	-0,103	-0,053	-0,039
	p	0,825	0,474	0,289	0,499	0,788	0,539	0,435	0,686	0,768

*Spearman testi kullanılmıştır.

r = Korelasyon Katsayısı

4.5. Klinik ve Sosyodemografik Veriler ile DTG Bulgularının Karşılaştırılması

Olgularda belirlenen bölgelere yapılan DTG-ROI neticesinde elde edilen FA ve ADC değerleri ile olguların klinik ve sosyodemografik parametrelerinin korelasyonu **Tablo 24**'de gösterilmiştir. Yaş artışı, vitamin B12 seviyelerindeki düşme ve HYC seviyelerindeki artış ile değerlendirmeye aldığımız beyin bölgelerindeki FA ve ADC değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 24. Olgulara ait klinik ve sosyodemografik veriler ile DTG bulgularının karşılaştırılması

		YAŞ	B12	HYC
SOL DLPFK-FA	r	-0,124	0,054	0,015
	p	0,343	0,681	0,908
SOL DLPFK-ADC	r	-0,085	-0,082	0,006
	p	0,519	0,535	0,966
SAĞ DLPFK-FA	r	-0,125	0,072	-0,157
	p	0,342	0,585	0,232
SAĞ DLPFK-ADC	r	0,049	0,048	0,033
	p	0,708	0,718	0,804
CCG-FA	r	-0,076	-0,009	0,001
	p	0,562	0,949	0,992
CCG-ADC	r	0,15	0,09	-0,064
	p	0,253	0,493	0,629
CCA-FA	r	0,044	-0,025	-0,085
	p	0,738	0,849	0,518
CCA-ADC	r	-0,019	0,094	-0,085
	p	0,885	0,477	0,518
CCP-FA	r	0,215	-0,062	0,09
	p	0,099	0,64	0,495
CCP-ADC	r	-0,194	-0,005	-0,08
	p	0,137	0,969	0,546
SOL AT-FA	r	0,018	-0,046	0,03
	p	0,894	0,729	0,818
SOL AT-ADC	r	-0,091	0,002	0,025
	p	0,49	0,99	0,851
SAĞ AT-FA	r	0,079	0,018	-0,06
	p	0,548	0,891	0,648
SAĞ AT-ADC	r	-0,098	0,013	0,129
	p	0,456	0,923	0,325
SOL HİPOKAMPÜS-FA	r	0,112	0,009	-0,01
	p	0,393	0,944	0,938
SOL HİPOKAMPÜS-ADC	r	-0,103	-0,086	-0,038
	p	0,435	0,516	0,773
SAĞ HİPOKAMPÜS-FA	r	0,092	0,03	-0,02
	p	0,482	0,821	0,881
SAĞ HİPOKAMPÜS - ADC	r	-0,05	-0,080	0,055
	p	0,702	0,522	0,679

*Spearman testi kullanılmıştır.

r = Korelasyon Katsayısı

4.6. Nöropsikolojik Testler ile DTG Bulgularının Karşılaştırılması

Tüm olgulara uygulanan nöropsikolojik testler ile DTG bulgularını birlikte değerlendirildi. Hasta ve kontrol grupları arasında tek anlamlı bulunan sol ve sağ hipokampal FA ve ADC değerleri ile nöropsikolojik test skorları arasında bir ilişki olup olmadığı **Tablo 25**'te gösterilmiştir.

Tablo 25. Nöropsikolojik test skorları ile DTG bulgularının karşılaştırılması

		SOL HİPOKAMPÜS FA	SOL HİPOKAMPÜS ADC	SAĞ HİPOKAMPÜS FA	SOL HİPOKAMPÜS ADC
MOCA-GMYİ	r	0,125	0,016	0,021	0,058
	p	0,34	0,906	0,872	0,662
MOCA-ADL	r	0,027	0,074	0,011	0,116
	p	0,838	0,576	0,936	0,379
MOCA-DİK	r	0,08	0,087	0,12	0,06
	p	0,544	0,511	0,36	0,651
MOCA-LİS	r	-0,14	0,057	-0,076	0,088
	p	0,287	0,665	0,564	0,503
MOCA-SOY.D	r	-0,004	0,093	-0,039	0,108
	p	0,975	0,48	0,768	0,411
MOCA-G.HAT	r	-0,192	0,009	-0,175	0,06
	p	0,141	0,945	0,182	0,647
MOCA-YÖN	r	-0,1	-0,11	-0,089	-0,155
	p	0,446	0,403	0,5	0,395
MOCA-TOP	r	-0,052	0,109	-0,066	0,066
	p	0,693	0,405	0,614	0,618
SMMT-ORY.	r	-0,015	0,069	-0,02	0,043
	p	0,91	0,602	0,881	0,744
SMMT-DİK.HES	r	-0,041	0,004	0,148	-0,056
	p	0,755	0,974	0,259	0,740
SMMT-KAY.HAF	r	.	.	.	.
	p	.	.	.	.
SMMT-HATIR.	r	-0,002	-0,108	-0,079	-0,076
	p	0,986	0,411	0,549	0,565
SMMT-LİSAN	r	-0,152	-0,032	-0,145	-0,046
	p	0,245	0,807	0,27	0,724
SMMT-ŞEKİL	r	0,069	0,031	0,132	0,054
	p	0,6	0,811	0,315	0,682
SMMT-TOP	r	-0,13	-0,079	-0,006	0,079
	p	0,323	0,548	0,965	0,55
AVLT-A1	r	-0,072	-0,023	0,003	0,153
	p	0,583	0,863	0,985	0,243

Tablo 25“Devam”.Nöropsikolojik test skorları ile DTG bulgularının karşılaştırılması

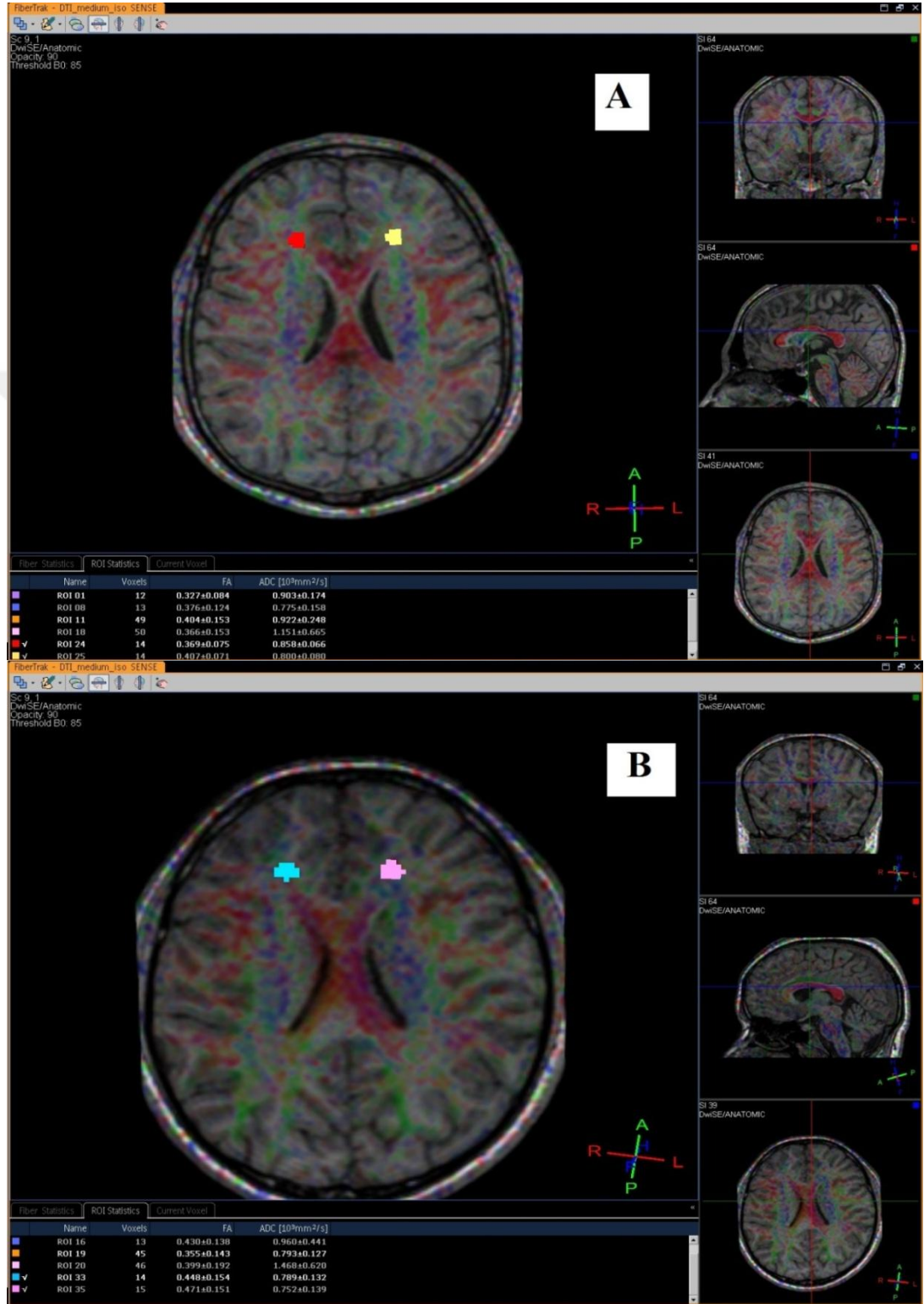
AVLT-A2	r	-0,145	-0,137	-0,066	0,078
	p	0,268	0,298	0,618	0,554
AVLT-A3	r	-0,208	-0,058	-0,166	0,008
	p	0,11	0,633	0,204	0,952
AVLT-A4	r	-0,234	-0,162	-0,133	-0,006
	p	0,072	0,216	0,31	0,966
AVLT-A5	r	-0,159	-0,115	-0,115	0,112
	p	0,226	0,381	0,38	0,393
AVLT-A6	r	-0,04	-0,221	0,009	-0,069
	p	0,764	0,09	0,948	0,599
AVLT-A7	r	-0,133	-0,125	-0,08	-0,128
	p	0,31	0,34	0,545	0,329
KAS	r	-0,034	0,004	0,116	0,113
	p	0,799	0,977	0,378	0,389
TRAIL-A	r	-0,054	-0,031	-0,088	-0,051
	p	0,682	0,817	0,506	0,701
TRAIL-B	r	-0,06	-0,209	-0,101	-0,159
	p	0,651	0,108	0,444	0,224
İLERİ SAYIM	r	-0,045	0,116	-0,042	0,116
	p	0,735	0,379	0,747	0,377
GERİ SAYIM.	r	0,08	-0,023	0,109	0,099
	p	0,545	0,864	0,405	0,454
TOP. SAYIM	r	0,019	0,033	0,039	0,105
	p	0,886	0,805	0,77	0,426
GÖRSEL-1.D.	r	-0,104	0,012	-0,25	-0,01
	p	0,427	0,93	0,054	0,941
GÖRSEL-2.D.	r	-0,076	0,036	-0,089	0,055
	p	0,564	0,786	0,497	0,674
BENZ	r	-0,029	0,011	0,072	0,003
	p	0,823	0,936	0,584	0,979

*Spearman testi kullanılmıştır.

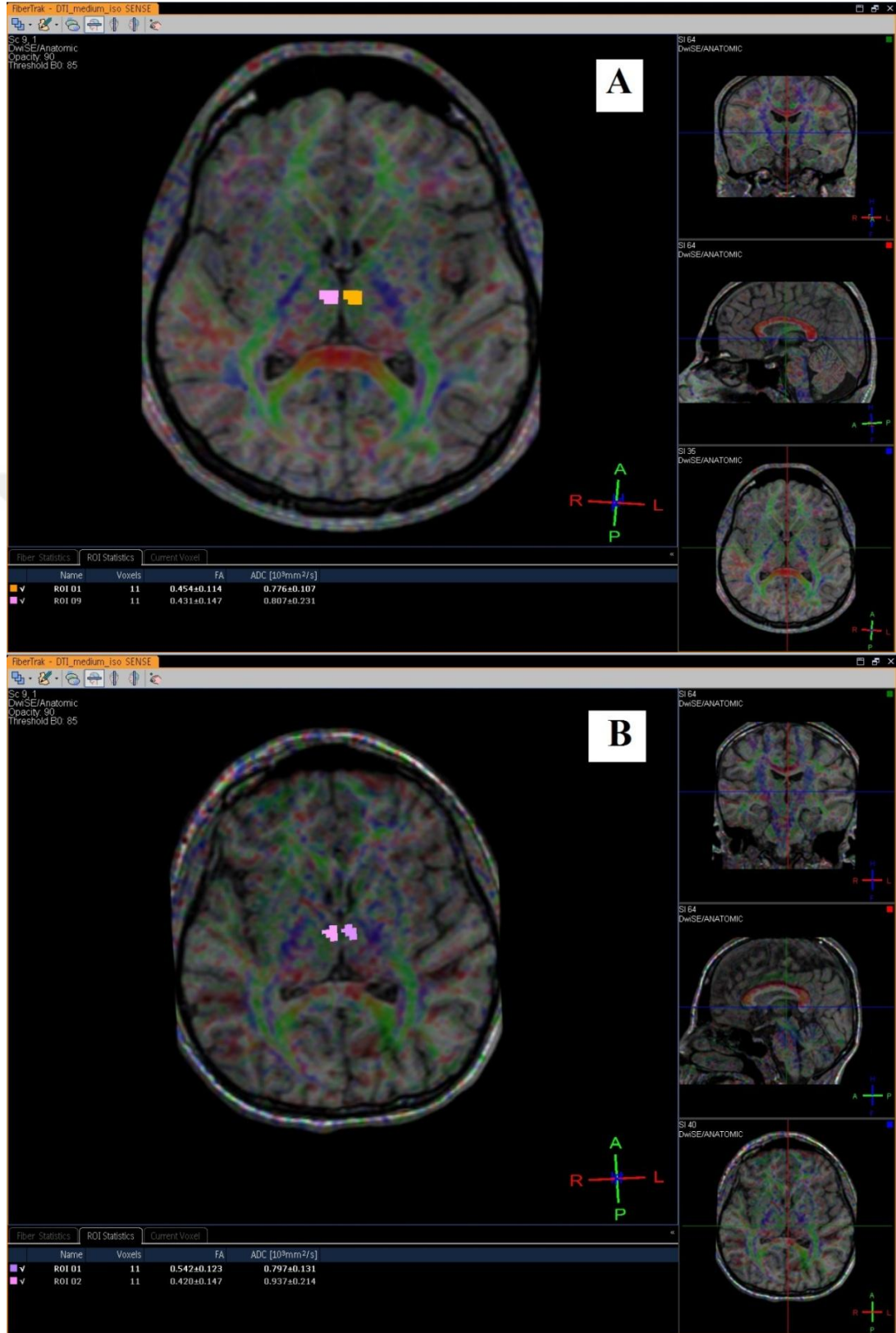
r = Korelasyon Katsayısı

Hipokampüse yönelik yapılan DTG-ROI neticesinde elde edilen FA ve ADC değerleri ile nöropsikolojik testler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

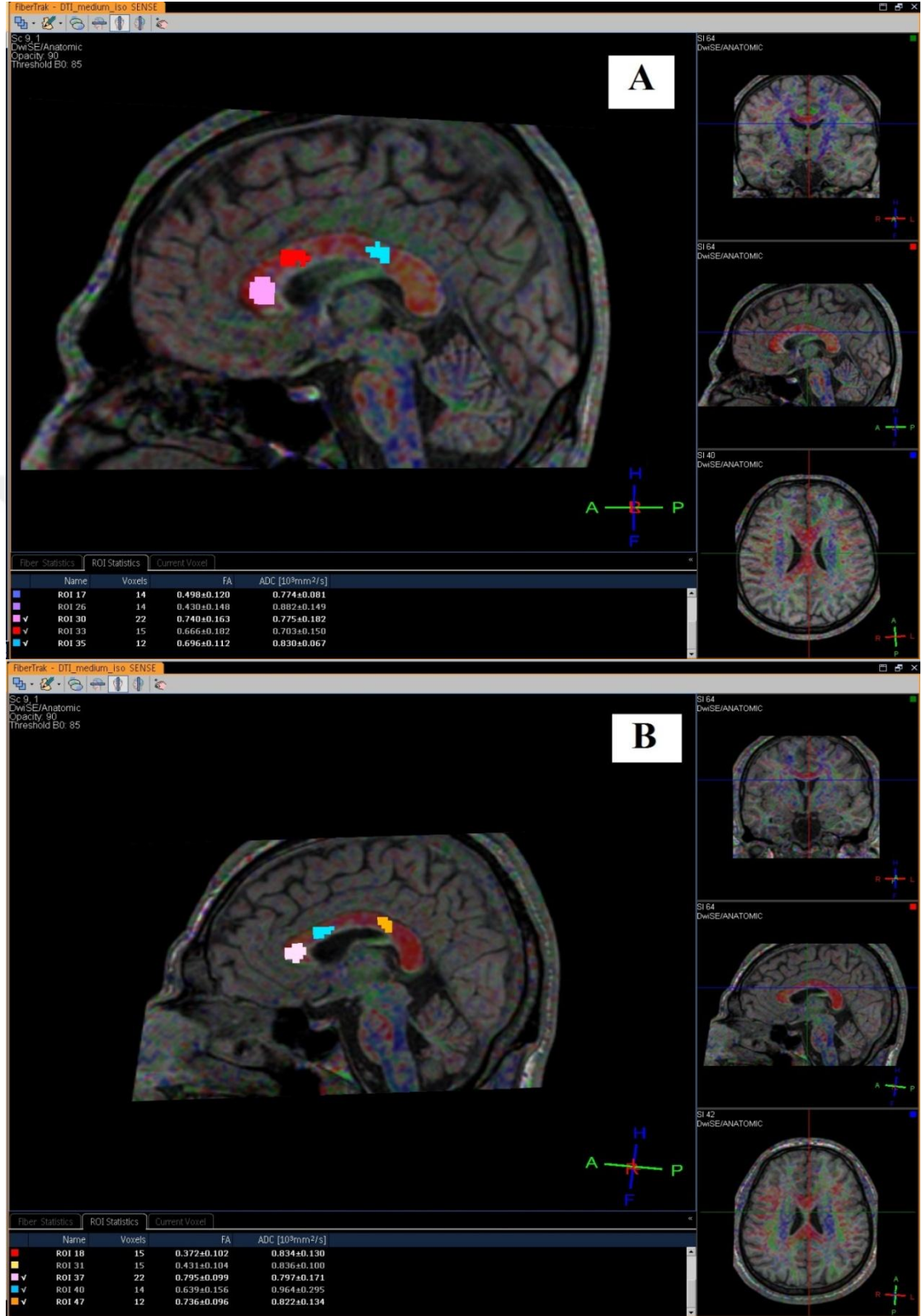
4.7. Olgulara ait DTG İncelemesinden Örnekler



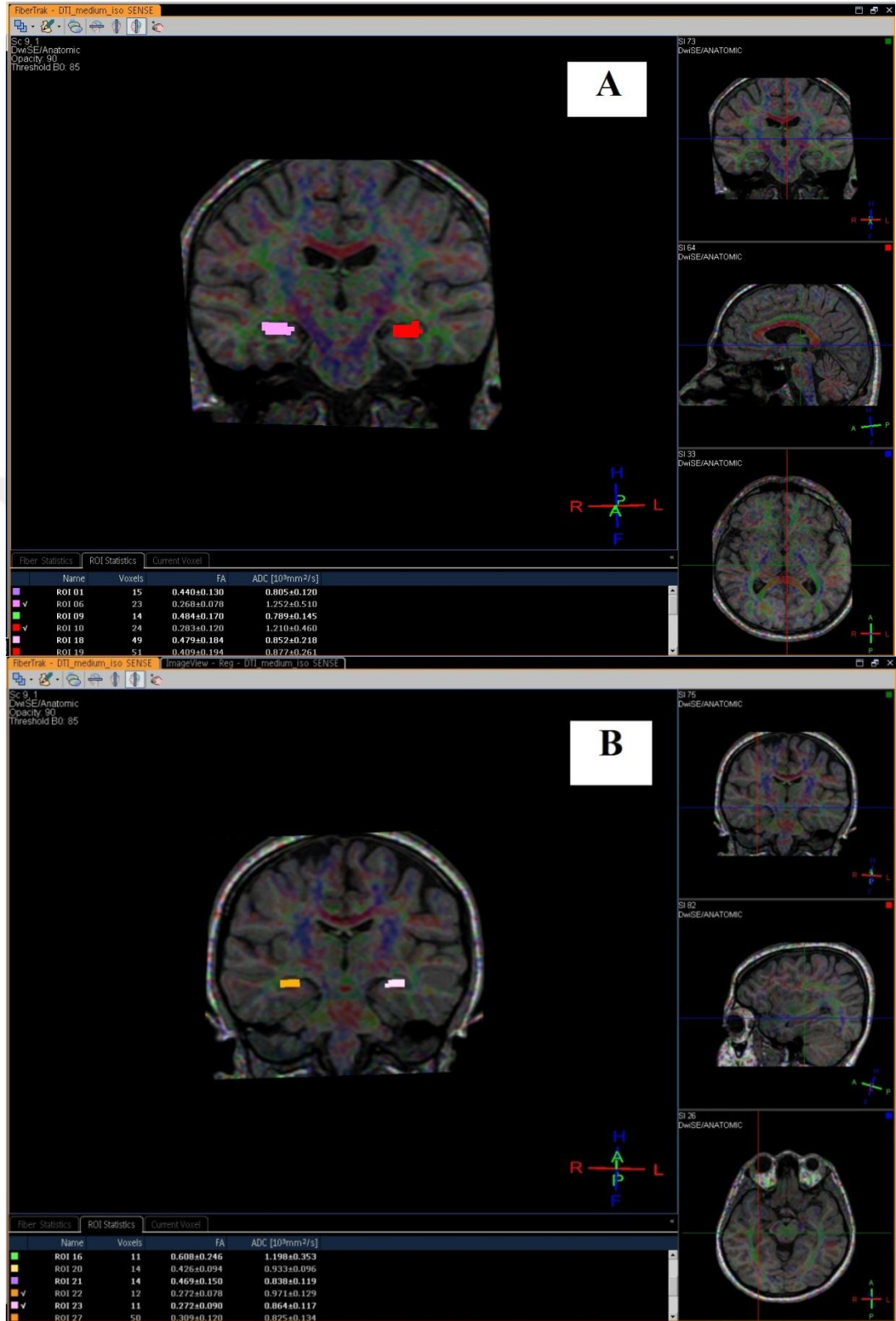
Şekil 13.(A) Hasta grubundaki bir olguya ait her iki DLDPFK'in axial kesitteki DTG-ROI incelemesi **(B)** Kontrol grubundaki bir olguya ait her iki DLDPFK'in axial kesitteki DTG-ROI incelemesi.



Şekil 14. (A) Hasta grubundaki bir olguya ait her iki Anterior Talamus'un axial kesitteki DTG-ROI incelemesi. **(B)** Kontrol grubundaki bir olguya ait her iki Anterior Talamus'un axial DTG-ROI incelemesi.



Şekil 15. (A) Hasta grubundaki bir olguya ait korpus kallozumun (genu, anterior, posterior) sagittal kesitteki DTG-ROI incelemesi. **(B)** Kontrol grubundaki bir olguya ait korpus kallozumun (genu, anterior, posterior) sagittal kesitteki DTG-ROI incelemesi.



Şekil 16. (A) Hasta grubundaki bir olguya ait her iki hipokampus'un koronal kesitteki DTG-ROI incelemesi. **(B)** Kontrol grubundaki bir olguya ait her iki hipokampus'un koronal kesitteki DTG-ROI incelemesi.

5. TARTIŞMA

Başta hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli olan DNA yapımında olmak üzere pek çok önemli molekül ve hormonun işlev görmesinde, hematopoezde, nöropsikiyatrik metabolizmada koenzim olarak görev alan B12 vitamini, insan vücudunda sentezlenemediğinden dolayı diyetle alınması gereken ve özellikle hayvansal kaynaklı proteinlerde bol bulunan önemli bir vitamindir. Yaklaşık olarak günde 6 mikrogram alınmalıdır (5,207). Vücutta küçük miktarlarda depolanabilir ve bunun %80'i karaciğerde gerçekleşir. Eksiklik durumunda semptomların gelişmesi üç veya dört yıl sürebilir (10,14).

Vitamin B12 eksikliği için çeşitli nedenler sayılabilir. Sık görülenler; emilimin bozulması, vitamin B12 ihtiyacının artması ve diyetle vitamin B12 alımındaki yetersizliklerdir (61). Yaşlılarda kronik atrofik gastrit nedeniyle mide salgılarının azalması ve hayvansal gıdaların alınmaması ile ilişkili katı vejetaryen diyet, vitamin B12 eksikliğinin esas nedenleri olabilmektedir (25,62,63,71).

B12 vitamin eksikliğinin henüz altın standart bir tanı testi yoktur. Vitamin B12 eksikliği için klinik tarama testi olarak halen geçerli standart plazma vitamin B12 konsantrasyonu ölçümüdür. Toplam plazma vitamin B12 konsantrasyonunun <200 pg/ml (<148 pmol /L) olması eksiklik olarak kabul edilir. Bu değer, vitamin B12 eksikliği için çoğu zaman tanısal olarak kullanışlıdır (2).

Serum B12 vitamini taşınmasında iki önemli protein rol oynar. Bunlar transkobalamin ve haptokorrin'dir (3). Bu iki taşıyıcı proteindeki değişimlerden serum B12 seviyeleri etkilenmekte olup, bu değişiklikler neticesinde yanlış düşük ve yüksek sonuçlar elde edilebilmektedir. Çeşitli hastalıklar sonucu B12 vitaminin kandaki seviyeleri değişebilmektedir. Serum kobalamin ölçümündeki bu kısıtlamalardan dolayı metilmalonik asit ve homosistein ölçümleri kobalamin eksikliğini doğrulayıcı testler olarak kullanılmaktadır (3). Vitamin B12 eksikliğinde metilmalonik asit ve homosistein konsantrasyonları artar. Bunların vitamin B12 değerlendirilmesinde toplam plazma vitamin B12 düzeylerinden daha duyarlı olduğu düşünülmektedir (5,75).

Vitamin B12 eksikliğinin klinik bulguları nadir görülmesine rağmen eksiklik geliştiğinde hematolojik, nöropsikiyatrik, gastrointestinal, neoplastik ve

kardiyovasküler belirtilerle seyredebilir (4,5). B12 eksikliğinde özellikle hematolojik ve nörolojik sistem belirgin olarak etkilenmektedir. Anemi, pansitopeni, makrositoz, hipersegmente nötrofiller ve inefektif eritropoez ile karakterize hiperselüler kemik iliği, B12 eksikliğinde görülen hematolojik bulgulara örnek olarak gösterilebilir. B12 eksikliği hematolojik sistem tutulumuna ek olarak parestezi, ataksi, kuvvet kaybı ve pozisyon duygusunun bozulması ile karakterize bir tablo olan SKD'a da yol açmaktadır. Ayrıca depresyon, demans, kişilik değişiklikleri ve tat, koku veya görme duyularında anormallikler görülebilmektedir (79,208).

Homosistein diyetle alınmaz, vücuttaki tek kaynağı esansiyel bir aminoasit olan metiyonin'dir. Özellikle folat ve B12 vitamininin metabolizmasında önemli bir yeri vardır (141). Yaşa bağlı olarak homosistein plazma seviyesi hafif artma eğilimi gösterir. Artmış plazma total homosistein düzeyi folat ve kobalamin eksikliği için sensitif bir belirteç, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörüdür (143,151,152). Artmış plazma total homosistein düzeyi aynı zamanda yaşlılarda bozulmuş kognitif fonksiyonlarla, spontan abortus, preeklampsi, plasenta dekolmanı ve venöz tromboz gibi hamilelik komplikasyonlarıyla, psikiyatrik bozukluklarla ve de intrauterin gelişme geriliği, nöral tüp defekti gibi doğumsal defektlerle de ilişkili bulunmuştur (153,154).

B12 eksikliği olan hastalardaki MRG değişiklikleri, spinal kordta, optik sinirlerde, optik traktlar ve beyinde ak madde demiyelinizasyonunu şeklindedir. (11,12,13). B12 vitamini eksikliği, kortikospinal traktların demiyelinizasyonuna ve posterior ve lateral sütunları içine alan spinal kordun SKD'una neden olur (11,57,125). Beyin ve spinal kord MRG'nin kullanıldığı nörogörüntüleme çalışmalarında, bazı B12 eksikliği olgularında, multipl sklerozis'deki MRG bulgularına benzer şekilde periventriküler beyaz madde alanlarında FLAIR ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens sinyal alınması gibi karakteristik bir beyaz madde dejenerasyonu gösterilmiştir (11,14). Ayrıca B12 vitamini eksikliği olan yaşlılarda diffüz beyin atrofi ve beyaz madde hasarı da bildirilmiştir (15,16).

B12 vitamini eksikliği sonucu homosisteinin metionine re-metilasyonunu bozulur ve plazma homosistein seviyeleri artar (190). Yüksek serum total homosistein konsantrasyonunun, mevcut eksiklik üzerine ek katkı sağladığına inanılmaktadır (17,129). Homosistein bizzat nöronlar üzerine doğrudan toksik etki gösterir (130,131). Vitamin B12 eksikliği ve buna bağlı gelişen yüksek homosistein

düzeyinin hipokampüse zarar verdiği ve hipokampal atrofi yaptığı yapılan bazı çalışmalarla gösterilmiştir (18).

DTG’de, B12 eksikliği açısından çeşitli beyin bölgelerindeki DTG matrislerinde önemli değişiklikler gösterilmiştir. Sınırlı sayıda yapılan çalışmada ise, serebral kan akımında distürbans bildirilmiş ve B12 eksikliği olan hastalarda gözlenen mental semptomlar ile serebral metabolizmadaki azalma arasında bir ilişki açıklanmıştır (19,20).

DTG ve spektroskopi gibi gelişmiş MRG yöntemleri, geleneksel MRG’de normal bulgular görülebilen bir takım nörolojik bozukluklarda anormallikleri ortaya koyabilmektedir. Biz de geleneksel MRG bulguları normal olsa bile, biyokimyasal olarak vitamin B12 eksikliği kanıtlanan subklinik dönemdeki asemptomatik hastaların bilişsel zayıflama yaşayacaklarını ve DTG’de, beyin beyaz maddesindeki mikro yapısal alterasyonların görüleceğini hipotez ettik. Bu hipotezi doğrulamak adına; B12 eksikliğin biyokimyasal kanıtı görülen asemptomatik hastalarda bir takım bilişsel değerlendirme ile bilişsel fonksiyonlarla ilişkili ve vitamin B12 eksikliğinde daha önce değerlendirilmiş olan bazı beyin bölgelerinin (Korpus Kallozum, Anterior Talamus, Dorsolateral Prefrontal Korteks, Hipokampus) DTG incelemesini gerçekleştirdik. Hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bulunan beyin bölgelerindeki DTG ölçümleri ile nöropsikolojik test skorları arasında ilişki olup olmadığına baktık.

5.1. Nöropsikolojik Değerlendirme

Vitamin B12 eksikliği olan hastaların yaklaşık %90’ında bir takım nörolojik belirtiler görülebilmektedir ve bu belirtiler bazen vitamin B12 eksikliğin ilk bulgusu olabilir. Nörolojik bulguların patolojik olarak demiyelinizasyonla başladığı ve bunu aksonal dejenerasyon ve sonucunda geri dönüşümsüz aksonal ölümün izlediği bildirilmiştir (31).

Kobalamin eksikliği, nöropsikiyatrik sendromlar ile karşımıza çıkabilir. Düşük serum B12 vitamini konsantrasyonları ve sağlıklı yaşlı kişilerdeki bilişsel işlevsellik arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (6). Tanımlanan semptomlar içinde, mental yavaşlama, hafıza zayıflığı ve dikkat eksikliği vardır (7). Hem sağlıklı yaşlı insanlarda hem de alzheimer tipi demansı olan hastalarda, serum

kobalamin konsantrasyonu ve bilişsel fonksiyon arasında lineer bir korelasyon vardır (94). Mevcut kanıtlar, kognitif gerilemeye dair spesifik bir profilin tanımlanmasına izin vermemektedir. Bunun nedeni, tam bir nöropsikolojik değerlendirme ile yayınlanmış olguların azlığıdır (95). Bazı klinik vakalarda, B12 tedavisinden sonra bazen geri dönüşümlü olabilen frontal işlev bozukluğu sendromu bildirilmiştir. Bazı raporlarda ön planda yürütücü işlev bozuklukları olmak üzere, sözel akıcılığında alterasyon, yanıt azalması ve bunlarla birlikte davranışsal anormallikler (duygudurum değişikliği, anlayış ve sosyal farkındalık kaybı, disinhibisyon ve mental rijidite) görülen hastalar tanımlanmıştır. Araştırmacılar, B12 eksikliği ile ilişkili davranış bozuklukları ve frontal defisit klinik tablosunu, frontotemporal demans benzeri sendrom olarak adlandırmaktadır (19,96). Demans veya bilişsel bozukluğu olan hastaların nöropsikolojik fonksiyonları ve hastalık progresi üzerinde B12 tedavisinin etkilerinin araştırıldığı retrospektif bir çalışmada; Eastley ve ark. B12 vitamini tedavisinin, bilişsel yitimi azalttığını ancak demansı geriye döndürmediğini buldular [98]. Demanslı kişilerde bilişsel fonksiyonların iyileştirilmesinde vitamin B12 tedavisinin yetersizliği her ne kadar açık olsa da (99), bilişsel bozukluğu olan tüm hastalarda B12 vitamini taraması tavsiye edilmektedir (10).

Yakın tarihte, folik asit ve B vitamini suplementasyonunun (B12, B6), beyin bölgelerinin atrofisini yavaşlattığı bulunmuştur (100). Yine Gupta PK ve ark. 32 hasta ve 32 kontrol üzerinde gerçekleştirdiği prospektif bir çalışmada vitamin B12 eksikliği olan grubun tedavi sonrası, tedavi öncesine göre nöropsikolojik test skorlarında belirgin iyileşme izlendiği saptanmış (209). Vitamin B12 replasmanının kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerinin iki ayrı mekanizma ile olduğu düşünülmektedir. Birincisi SSS için gerekli esansiyel bir aminoasit olan metiyonin'in homosistein'den sentezi, ikincisi ise vitamin B12'nin homosistein konsantrasyonları üzerine olumlu etkileri üzerinden gerçekleşmekte ve beynin vasküler yapıları korunmaktadır. Sonuç olarak vitamin B 12 kullanımının kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri bildirilmektedir (210-212). Gupta ve ark. 2014 yılında 97 olgu üzerinde yaptığı bir diğer çalışmada ise vitamin B12 eksikliği olan grubun nöropsikolojik test skorlarının kontrol grubuna göre belirgin düşük olduğu bulunmuş (213). Biz ise daha önce yapılmış çalışmalardan farklı olarak vitamin B12 eksikliği

ile ilişkili olabilecek herhangi bir klinik yakınması olmayan ve serum vitamin B12 ile homosistein değerlerine göre asemptomatik B12 eksikliği olan hastalar ile sağlıklı kontrollere nöropsikolojik testleri uyguladık ve benzer sonuçlara ulaştık. Yapılan testlerin ayrıntılarına aşağıda yer verilmiştir.

Hafif bilişsel bozukluk için hızlı bir tarama testi olarak geliştirilen ve dikkat, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelim gibi değişik bilişsel işlevleri değerlendiren MOCA testinde hasta grubunun kontrollere göre belirgin daha kötü performans gösterdiği saptandı ($p<0,001$). Yine MOCA testi alt başlıklarını değerlendirmeye aldığımızda yönelim başlığı dışındaki tüm modalitelerde kontrollere göre hasta grubunun belirgin şekilde kötü performans gösterdiği belirlendi.

Klinik ve sosyodemografik veriler MOCA testi ile korele edildiğinde; yaş arttıkça MOCA-GMYİ, MOCA-LİS, MOCA-SOY.D, MOCA-G.HAT ve toplam MOCA skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı. Serum vitamin B12 seviyelerinde düşme ile birlikte MOCA-ADL ve toplam MOCA skorunda istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamakla birlikte bir düşüş saptandı.

Muhtemelen tüm dünyada en yaygın kullanılan kognitif tarama aracı olan oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma, hatırlama, lisan ve şekil çizme gibi bilişsel işlevleri değerlendiren MMSE testinde de vaka grubunun kontrollere göre daha kötü bir performans sergilediği saptandı ($p<0,001$). Özellikle hatırlama alt başlığında vaka grubunun kontrol grubuna göre daha kötü skorlar olduğu dikkat çekti ($p=0,002$).

Sosyodemografik ve klinik verileri MMSE ile korele ettiğimizde; yaş artışı ile MMSE-HAT, MMSE-LİSAN, MMSE-ŞEKİL ve toplam MMSE skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı. Serum vitamin B12 seviyelerindeki düşme ile toplam MMSE skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamakla birlikte kötü performans saptandı ($r:0,223$, $p=0,087$). Serum homosistein seviyelerinde yükselme ile MMSE korele edildiğinde MMSE-HAT alt başlığında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamakla birlikte düşük skorlar alındığı saptandı ($r: -0,243$, $p=0,062$).

AVLT verbal belleği değerlendiren bir testtir ve bir kelime listesini öğrenmeye dayalıdır. Anlık bellek, bilginin öğrenilmesi/kazanılması, akılda tutma ve

uzun süreli sözel bellek gibi işlevleri değerlendirilir. Testin sonuçlarına göre hipokampal bellek kaybı, dikkate sekonder bellek kaybı gibi bozulmalar değerlendirilebilir (199). Bizim çalışmamızda vaka grubunun kontrol grubuna göre tüm denemelerde daha başarısız olduğu görüldü. Özellikle anlık hatırlama olan A1 ($p<0,001$) ile geç hatırlamayı ölçen A6 ($p<0,001$) ve A7 ($p<0,001$) denemelerinde ciddi fark bulundu. Yaş ile AVLT skorları korele edildiğinde AVLT-A1, AVLT-A2 ve AVLT-A7 denemelerinde istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı. Ayrıca serum vitamin B12 seviyelerinde düşme ile AVLT-A1 ($r:0,241$, $p=0,064$) ve AVLT-A7 ($r:0,226$, $p=0,08$) skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamakla birlikte düşüş saptandı. Plazma homosistein düzeyi ile AVLT skorları arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki yaş, cinsiyet, öğrenim durumu gibi değişkenlerin benzer özellikler gösterdiği düşünüldüğünde bu sonuç bize hipokampal bellek kaybının vitamin B12 eksikliğinin erken evrelerinde başlayabileceğini işaret etmektedir.

Roy ve ark. B12 eksikliği olan ve SKD belirtileri gösteren 16 hasta üzerinde yaptığı prospektif çalışmada, hasta grubu ile kontrol grubuna ağırlıkta yürütücü fonksiyonları değerlendirmeye yönelik olarak nöropsikolojik test bataryası uygulanmış. Hasta grubunun belirgin kötü puanlar aldığı saptanmış. Hasta grubuna B12 suplementasyonu yapılmış ve 6 hafta sonra aynı testler tekrar edilmiş. Bu kez hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamış (214). Biz de buradan yola çıkarak tüm olgulara yürütücü fonksiyonlar ile birlikte çeşitli bilişsel işlevleri esas alan testler yaptık;

Sözel akıcılığın değerlendirildiği KAS testinde; kelime bilgisi, uzun süreli sözel bellek, dikkat, bilgi işleme hızı, kelime dağarcığı, çalışma belleği, ilgisiz kelimelerin baskılanması ve yürütücü işlevler gibi pek çok bilişsel işlev değerlendirilir (203). Yaptığımız çalışmada KAS testinde vitamin B12 eksikliği olan grubun, kontrollere göre belirgin kötü performans gösterdiği saptandı. Yine frontal yürütücü işlevleri, dikkati, mental esnekliği, gözle takip ve motor hızı ölçen Trail A-B testlerinde (205), vaka grubunun kontrol grubuna göre Trail-A ($p=0,009$) ve Trail-B ($p=0,003$) testlerinde belirgin düşük performans gösterdiği saptandı.

Nonverbal belleği değerlendiren ve temel olarak işitsel dikkat ile kısa süreli akılda tutabilme kapasitesini ölçen ileri sayı menzili (WMS-R İLERİ) ($p=0,002$) ve

geri sayı menzili (WMS-R GERİ) ($p<0,001$) testleri (201), tüm olgulara uygulandı. Her iki testte de vaka grubunun kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük skorlar aldığı saptandı. Yine nonverbal belleği değerlendiren görsel üretim alt testinde de (WMS-III), kısa süreli görsel belleği ölçen 1.denemede ($p=0,003$) ve gecikmeli görsel belleği ölçen 2.denemede ($p=0,01$), vitamin B12 eksikliği olan asemptomatik grubun kontrollere kıyasla düşük skorda kaldığı saptandı. Son olarak soyut düşünme becerisini değerlendiren benzerlikler (BENZ.) testinde ise hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin daha kötü performans saptandı ($p<0,001$).

Bu testler ile klinik ve sosyodemografik veriler korele edildiğinde, yaş ile KAS, WMS-R İLERİ, WMS-R TOP, GÖRSEL 1.D ve BENZ testleri arasında da anlamlı negatif korelasyon, TRAİL-A ve TRAİL B testleri arasında ise anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Serum vitamin B12 seviyelerindeki düşüklük ile homosistein seviyelerindeki artışın yapılan testler üzerine anlamlı bir etkisi tespit edilemedi.

Sonuçları beraber ele alındığında, yaptığımız çalışmada nöropsikolojik test skorlarında vaka grubunun kontrol grubuna göre belirgin kötü performans gösterdiği saptandı. Yine literatür bilgisi ile uyumlu olarak ileri yaştan neredeyse tüm nöropsikolojik test skorlarını negatif yönde etkilediği saptandı. Serum vitamin B12 seviyesinde düşme ve homosisteindeki artış ile nöropsikolojik test skorları korele edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durum olgu sayısındaki yetersizliğe veya vitamin B12 ve homosistein'in serum seviyelerinin dünya genelinde kabul görmüş tam bir kalibrasyon ve standardizasyon çalışmasının olmamasından kaynaklanabilir. Bu yüzden bu konuda daha fazla olgu sayısı ile yapılan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Elde ettiğimiz tüm bu veriler ışığında, daha önce semptomatik vitamin B12 eksikliği ile ilgili yapılmış çalışmalara ilave olarak, vitamin B12 eksikliğinin daha klinik belirti aşamasına ulaşmadığı dönemde dahi hafıza, yürütücü işlevler, çalışma ve görsel bellek gibi birçok bilişsel işlevlerde bozukluk meydana getirdiği kanaatindeyiz. Şüphesiz bu sonucun yapılacak yeni çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

5.2. DTG Çalışmaları

Beyin ve spinal kord MRG'nin kullanıldığı nörogörüntüleme çalışmalarında, bazı B12 eksikliği olgularında, genellikle multipl sklerozis'de görülen periventriküler beyaz maddede FLAIR ve T2 ağırlıklı görüntülerdeki hiperintens sinyal alınmasına benzer şekilde beyaz madde dejenerasyonu gösterilmiştir (11,14). Ancak bu yöntemler beyaz madde hasarı ile ilgili bilgi sağlıyor olsa da spesifik traktlardaki hasarın boyutunu tespit etmez.

Makromoleküller ve miyelin tarafından kısıtlanan su moleküllerinin rastgele hareketi üzerine dayandırılmış DTG, beyin beyaz madde traktlarını görselleştirmek için kullanılabilir. DTG, normal beyin gelişimini anlamada geniş ölçüde kullanılmaktadır (133-135) ve çeşitli nörolojik bozukluklardaki anormalliklerin tespiti için önerilmiştir (135-140). DTG'de, B12 eksikliği açısından çeşitli beyin bölgelerindeki DTG matrislerinde önemli değişiklikler gösterilmiştir. Sınırlı sayıda yapılan çalışmada ise, serebral kan akımında distürbans bildirilmiş ve B12 eksikliği olan hastalar da gözlenen mental semptomlar ile serebral metabolizmadaki azalma arasında bir ilişki açıklanmıştır (19,20). Gupta ve ark. 2014 yılında yapmış olduğu çalışmada B12 eksikliği olan bireylerin kontrol grubuna göre DTG incelemesinde korpus kallozum genu ve splenium'u dâhil çeşitli beyin bölgelerinde FA değerlerinde düşme ve ADC değerlerinde artış saptanmış (213). Roy ve ark. 2015 yılında yaptığı buna benzer diğer bir çalışmada ise B12 eksikliği olan bireylerin DTG-ROI sonucu çeşitli beyin bölgelerinden elde edilen FA değerlerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmış, 6 haftalık B12 replasmanından sonra bazı beyin bölgelerindeki FA değerlerinin artıp kontrol grubu FA değerlerine benzediği görülmüştür (214). Biz de bu çalışmalara paralel olarak asemptomatik vitamin B12 eksikliği olan bireylerin kognitif fonksiyonlarla ilintili bazı beyin bölgelerinde mikrostrüktürel hasarların olup olmadığını değerlendirmek için DTG incelemesini gerçekleştirdik.

Dorsolateral prefrontal korteks: Frontal lobun üç önemli bölgesinden biri olan DLPFK; orbitofrontal korteks, talamus, bazal ganglionlar, hipokampus ve serebral korteksin çeşitli alanlarıyla sürekli iletişim halindedir. Başlıca çalışma hafızası, kognitif esneklik, planlama, organize etme, değiştirme, kopyalama ve yeni bilgileri işleme koyma gibi işlevlerden sorumludur (215,216). Bizim yaptığımız

çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında sağ ve sol DLPMK'e yönelik yapılan DTG-ROI neticesinde elde edilen FA ve ADC değerleri arasında anlamlı fark yoktu.

Korpus Kallozum: Korteksten köken alan uyaranları karşı taraf hemisfere bağlayarak beynin motor, duyuşal ve kognitif performansını sağlamaktadır. Bu bölgede meydana gelen bir hasar, kognitif, menomenik, konuşma, öğrenilmiş hareketler ve dürtü kontrol gibi önemli beyin fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir (217). Rueckert ve Levy dikkat işlevinin her iki hemisferin birbiri ile olan etkileşimi sonucunda meydana geldiği hipotezini ileri sürmektedirler. Bu etkileşimde meydana gelen aksaklığın korpus kallozum hasarları ile açıklanabileceğini bildirmişlerdir (218). Yaptığımız DTG çalışmasında, CCG, CCA ve CCP bölgelerine yönelik elde edilen FA ve ADC değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.

Nuclei anterior thalami (Anterior talamus): Anterior talamik çekirdekler hafızada önemli bir role sahiptir. Mamiller cisimlerden girdi alır ve çıkış sinyalinin bellek ve duygulardan sorumlu limbik kortekse gönderir. Ayrıca korku, heyecan, sevgi, sevinç ve hüzün gibi hislerimizin oluşmasında, limbik sistemin bir parçası gibi rol alır (219). Bilateral olarak anterior talamik çekirdeklere yönelik yapılan DTG-ROI neticesinde ortaya çıkan FA ve ADC değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı.

Hipokampus: Üzerinde en fazla klinik ve laboratuvar çalışması yapılan beyin bölümüdür. Temel olarak hafıza, duygulanım, konumlama ve yön bulmada önemli rolü vardır (220). Hipokampus'un fonksiyonları uzun yıllardır araştırılmaktadır. Ancak hipokampus'un hem yapısının karmaşıklığı, hem de beyindeki birçok bölge ile yakın ilişkisi ve yoğun bağlantısı, fonksiyonlarının tam olarak açıklanmasını güçleştirmektedir.

Hipokampus'un hafıza, özellikle de kısa süreli hafıza ile ilgili olduğu bilinmektedir (221). Kısa süreli hafıza, yeni bilgilerin depolanma kapasitesini ifade etmektedir. Sağ hipokampus görsel, sol hipokampus ise sözel hafıza ile ilgili fonksiyonlarda daha fazla aktivite göstermekte ve bu bölgelerin lezyonlarında da ilgili hafızalarda kayıp gelişmektedir. Epizodik hafıza, her gün yaşanan binlerce tecrübenin kaydedildiği hafızadır. Hipokampal bölgedeki yoğun bağlantı sisteminin yüksek kapasiteli epizodik hafıza üzerine katkısının büyük olduğu bilinmektedir

(222,223). Hipokampus'te oluşan ciddi hasarlanmalar yeni hafıza oluşumunda büyük zorluklara neden olur. Hipokampus uzaysal yön bulmada da etkilidir. Deney hayvanlarında hipokampusün hafıza ve uzaysal (spasyal) yön bulmadaki rolüyle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır (224-226).

Hafıza konusundaki etkin rolüne dikkat çekerek sağ ve sol hipokampus'a yönelik olarak DTG incelemesi yaptık. Hasta grubunun kontrol grubuna göre her iki hipokampus ta ROI tekniği kullanılarak elde edilen FA değerlerinde anlamlı düşüş ve ADC değerlerinde belirgin yükseliş saptadık. FA değerinde düşme ve ADC de artış sıklıkla lif yoğunluğu azaldığında veya bütünlüğü kaybolduğunda görülür. Bu da bize her iki hipokampus'te konvansiyonel MRG'ye dayalı rutin volümetrik incelemelerle gösterilemeyen, ancak DTG incelemesi sonucu mikrostrüktürel boyutta bir hasarlanmanın olduğuna işaret etmektedir.

Yakın zamana kadar yaşlanma ile hipokampus'teki hücrelerde azalma olduğuna ve buna bağlı bunama olduğuna inanılıyordu (227). Fakat son yıllardaki çalışmalar yaş ile hipokampal hücre sayısında herhangi bir ilişki olmadığını göstermiştir. Biz de buna benzer şekilde yaş ile hipokampus ve değerlendirmeye aldığımız diğer beyin bölgelerini korele ettiğimizde anlamlı bir ilişki saptayamadık. Literatürde semptomatik veya asemptomatik vitamin B12 eksikliğine bağlı hipokampal hasarı değerlendiren başka bir çalışmanın olmaması bizim çalışmamızın bu konuda ilk olduğunu ve yapılacak yeni çalışmalara yön vereceğini göstermektedir.

5.3. Nöropsikolojik Testler ile DTG Bulgularının Karşılaştırılması

Vaka ve kontrol grubuna uygulanan DTG incelemesi neticesinde anlamlı fark saptanan tek beyin bölgesi olan sağ-sol hipokampus FA ve ADC değerleriyle nöropsikolojik test bataryası skorları arasında korelasyon olup olmadığını inceledik ve anlamlı bir ilişki saptayamadık. Neredeyse tüm nöropsikolojik testlerde vaka grubunun kontrol grubuna göre daha kötü skorlar almasına rağmen yapılan DTG neticesinde sadece hipokampus ta anlamlı fark çıkması muhtemelen hasta sayısının düşük olmasına veya hastalardaki subklinik B12 eksikliğinin kognitif fonksiyonları bozduğu, yalnız DTG'de hasar bırakmaya yetecek seviyeye ulaşamadığından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Vitamin B12 başta hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli olan DNA sentezinde olmak üzere pek çok önemli molekül ve hormonun işlev görmesinde, hematopoezde, nöropsikiyatrik metabolizmada görev alan ve sadece hayvansal gıdaların tüketilmesi ile vücuda alınabilen çok önemli bir vitamindir (207).

B12 vitamin eksikliği, tanısı kolay konulabilen, tedavi maliyeti düşük bir durumdur. İnsidansı toplumdan topluma, sosyoekonomik koşullara, beslenme alışkanlıklarına, yaş gruplarına bağlı olarak değişmektedir. Toplumdaki vitamin B12 eksikliğinin gerçek sıklığı bilinmemekle beraber yaşla birlikte arttığı tahmin edilmektedir. Endüstrileşmiş toplumlarda vitamin B12 eksikliği prevalansının yaklaşık %20 civarında olduğu tahmin edilmektedir (78). Vitamin B12 eksikliğinin ülkemizde görülme sıklığı tam bilinmemektedir. Yaygın olduğuna dair bir kanaat olsa da yapılan çalışmalar yeterli değildir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, yeni doğmuş bebeklerin %41'inde, annelerinin ise %72'sinde vitamin B12 eksikliğinin olduğu gösterilmiştir (1). Bütün bunlar ülkemizde vitamin B12 eksikliğinin yaygın olduğunu gösteren düşündürücü hususlardır.

Vitamin B12 eksikliğinin klinik bulguları nadir görülmesine rağmen eksiklik geliştiğinde hematolojik, nöropsikiyatrik, gastrointestinal, neoplastik ve kardiyovasküler belirtilerle seyredebilir (4,5).

Günümüzde vitamin B12 eksikliği bir halk sağlığı problemi olarak görülmektedir (8). Vitamin B12 eksikliğinin halk sağlığı problemi olmasının ve ciddiyetle takip edilmesi gerekliliğindeki esas neden ise klinik bulgular ortaya çıkmadan subklinik kobalamin eksikliği adı verilen durumun toplumda sıklıkla görülmesidir. Yaşlı nüfusta vitamin B12 eksikliğinin klinik bulguları %1-2 oranında görülmesine rağmen subklinik kobalamin eksikliği %10-20 oranında görülmektedir (9). Yine erişkin dönemde vitamin B12 eksikliği olan hastaların %25'inden daha fazlasında, hematolojik bulgu olmadan nörolojik bulgular ortaya çıkabilir (10). Biz literatürde semptomatik düzeye ulaşmamış vitamin B12 eksikliği olan olgularda benzer çalışmaların yapılmadığını fark ettik ve bu olgularda birtakım bilişsel değerlendirme bataryaları ile olası kognitif kaybı ve DTG incelemesi ile beyinde olabilecek mikrostrüktüel hasarları bulabileceğimizi düşündük. Ayrıca hasarlanma

tespit edilen bölgeler ile nöropsikolojik test skorları arasında ilişki olup olmadığına baktık. Klinik ve sosyodemografik verilerle nöropsikolojik test skorlarını ve DTG bulgularını ayrı ayrı korele ettik.

Sonuç olarak asemptomatik B12 eksikliği olan grubunun, kontrol grubuna göre daha önceki semptomatik vitamin B12 eksikliğinde yapılmış olan çalışmalar (209,213,214) ile benzer şekilde nöropsikolojik test skorlarında daha başarısız olduğunu tespit ettik. Ayrıca literatür deki semptomatik vitamin B12 eksikliği bulunan hastalar üzerinde yapılan beyin MRG çalışmalarında (213,214) değişik beyin alanlarındaki mikrostrüktürel hasarlanmaların bulunmasına paralel ve ek olarak biz DTG incelemelerinde asemptomatik vitamin B12 eksikliği olanlarda kontrol grubuna göre her iki hipokampal alanda mikrostrüktürel hasarlanma olduğu tespit ettik. Hipokampus'un bellek üzerindeki rolü düşünüldüğünde bu durum vaka grubuna uygulanmış olan nöropsikolojik test bataryasındaki düşük bellek skorlarına paralel gibi görünmekteydi. Nöropsikolojik test skorlarına paralel olarak DTG incelemesi ile hipokampus dışındaki diğer beyin bölgelerinde de mikrostrüktürel alterasyonların saptanmaması ve yine hipokampus ile nöropsikolojik test skorları arasında anlamlı korelasyon saptanamaması, belki de çalışmaya dahil ettiğimiz olgu sayısının yetersizliği ve B12 eksikliği olgularının daha subklinik dönemde olmasıyla açıklanabilir. Bu yüzden asemptomatik dönemdeki B12 eksikliği olan olgulara yönelik olarak yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylece tanı ve tedavisi kolay olan vitamin B12 eksikliğinin herhangi bir klinik ve/veya radyolojik bulgusu olmadan bile erken dönemde tedavi edilmesi gerektiği düşüncesindeyiz. Bu bağlamda yaptığımız çalışmanın dünya literatürüne katkı sağlayacağı inancındayız.

7. KAYNAKLAR

1. Koç A, Koçyiğit A, Soran M, Sevinç E, Demir N, Mil Z, Doğum sırasında anne ve bebek kordon kanlarında B12 vitamini, folik asit, demir düzeyleri ve eksiklik durumları. XXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi, 2-4 Kasım 2000, İzmir/Türkiye.
2. Green R. Metabolite assays in cobalamin and folate deficiency. *Baillieres Clin Haematol.* 1995;8:533–66.
3. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Reviews.* 2007;21(3):113-30.
4. Wu K, Helzlsouer KJ, Comstock GW, Hoffman SC, Nadeau MR, Selhub J. A prospective study on folate, B12 and pyridoxal 5'-phosphate (B6) and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999 Mar;8(3):209-17.
5. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician.* 2003 Mar 1;67(5):979-994.
6. Goebels N, Soyka M. Dementia associated with vitamin B(12) deficiency: Presentation of two cases and review of the literature. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2000, 12, 389–394.
7. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990;76:871–81.
8. Yetley EA¹, Pfeiffer CM, Phinney KW, Bailey RL, Blackmore S, Bock JL, Brody LC, Carmel R, Curtin LR, Durazo-Arvizu RA, Eckfeldt JH, Green R, Gregory JF 3rd, Hoofnagle AN, Jacobsen DW, Jacques PF, Lacher DA, Molloy AM, Massaro J, Mills JL, Nexø E, Rader JI, Selhub J, Sempos C, Shane B, Stabler S, Stover P, Tamura T, Tedstone A, Thorpe SJ, Coates PM, Johnson CL, Picciano MF; Biomarkers of vitamin B-12 status in NHANES: a roundtable summary. *Am J Clin Nutr.* 2011 Jul;94(1):313S-321S. doi:10.3945/ajcn.111.013243.
9. Carmel R, Sarrai M. Diagnosis and management of clinical and sub-clinical cobalamin deficiency: advances and controversies. *Curr Hematol Rep* 2006;5:23–33.

10. Healton EB, Savage DG, Brust JCM, et al: Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* 1991; 70:229-245.
11. Miller A, Korem M, Almog R, Galboiz Y. Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2005;233:93-97.
12. Kumar N (2010). Myelopathy. *Semin Neurol* 30:38–43.
13. de Lau LM, Smith AD, Refsum H, Johnston C, Breteler MM (2009). Plasma vitamin B12 status and cerebral white-matter lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:149–157.
14. Misra UK, Kalita J, Das A (2003). Vitamin B12 deficiency neurological syndromes: a clinical MRI and electrodiagnostic study. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 43:57–64.
15. Smith AD, Refsum H. Vitamin B-12 and cognition in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2009;89:707S–11S.
16. Vogiatzoglou A, Refsum H, Johnston C, et al. Vitamin B12 status and rate of brain volume loss in community-dwelling elderly. *Neurology* 2008;71:826–32.
17. Clarke R, Refsum H, Birks J, Evans JG, Johnston C, Sherliker P, Ueland PM, Schneede J, McPartlin J, Nexø E, Scott JM (2003). Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. *Am J Clin Nutr* 77:1241–1247.
18. Williams JH, Pereira EA, Budge MM, Bradley KM. Minimal hippocampal width relates to plasma homocysteine in community-dwelling older people. Age Ageing. 2002 Nov;31(6):440-4.
19. Blundo C, Marin D, Ricci M. Vitamin B12 deficiency associated with symptoms of frontotemporal dementia. *Neurol. Sci.* 2011, 32, 101–105.
20. Nilsson K, Warkentin S, Hultberg B, Fäldt R, Gustafson L. Treatment of cobalamin deficiency in dementia, evaluated clinically and with cerebral blood flow measurements. *Aging* 2000;12:199–207.
21. Kumar SS, Chouhan RS, Thaku MS. Trends in analysis of vitamin B12. *Analytical Biochem* 2010;398:139-149.
22. Coşkun T. B 12 vitamini. *Katkı Dergisi*. 2003:19-43.
23. Gerald Litwack. *Human biochemistry and disease*. Oxford, UK: Elsevier; 2008.
24. Kayaalp S, ed. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji; Megaloblastik anemilerin tedavisi*. 8.baskı ed. Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık; 1998.

25. Herbert V. Vitamin B12; plant sources, requirements and assay. *Am J Clin Nutr.* 1988;48(3):852-8.
26. Carmel R, ed. Inherited and drug induced megaloblastic anemia. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (Eds.). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
27. Banerjee R. B12 trafficking in mammals: a case for coenzyme escort service. *ACS Chem Biol* 2006;1:149-159.
28. Guyton A HJ. Alyuvarlar, anemi ve polisitemi (çeviri: G. Yıldırım). Çavuşoğlu H (Editör). *Tıbbi Fizyoloji'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1996:425-33.
29. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, Kayaselcuk F, Kul K, Pata C, et al. Predictors of vitamin B12 deficiency: age and *Helicobacter pylori* load of antral mucosa. *Turk J Gastroenterol.* 2003 Mar;14(1):44-9.
30. Kayaalp O. Antianemik ilaçlar II: megaloblastik anemilere karşı kullanılan ilaçlar ve eritropoietin. Kayaalp O, Ed. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 10. Baskı, Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık; 2002:1517-1526.
31. Babior B, Bunn HF. Megaloblastic Anemias. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Fifteenth Edition. New York 2001;1:675.
32. Moestrup SK, Verroust PJ. Megalin and cubilin mediated endocytosis of protein-bound vitamins, lipids, and hormones in polarized epithelia. *Annu Rev Nutr* 2001;21:407-8.
33. Babior B, Bunn HF. Megaloblastic Anemias. Kurt JI, Eugene B, Jean DW et al (eds.). In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Thirteenth Edition. New York 1996:1726-32.
34. Babior B. Folate, cobalamin and megaloblastic anemias. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT. (eds.). In: *Williams Hematology*. Seventh edition. New York. 2006; 477-509.
35. Carl A Burtis ERA, David E Bruns. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4 ed: Elsevier Saunders; 2006.
36. Aranceta J, Perez Rodrigo C, Eguileor I, Marzana I, Gonzalez de Galdeano L, Saenz de Buruaga J. Food consumption patterns in the adult population of the Basque Country (EINUT-I). *Public Health Nutr.* 1998 Sep;1(3):185-92.

37. Chanarin I. The megaloblastic anemias. 3rd edition. London: Blackwell Scientific Publications; 1990.
38. Russell-Jones GJ, Alpers DH. Vitamin B 12 transporters. Membrane Transporters as Drug Targets. 2002;493-520.
39. Hall C. The transport of vitamin B12 from food to use within the cells. The Journal of laboratory and clinical medicine. 1979;94(6):811
40. Seetharam B, Li N. Transcobalamin II and its cell surface receptor. Vitamins & Hormones. 2000;59:337-66.
41. Nexø E, Gimsing P. Turnover in humans of iodine and cobalamin labeled transcobalamin I and of iodine-labeled albumin. Scand J Clin Lab Invest 1975;35:391–8.
42. Hardlei TF, Nexø E. A new principle for measurement of cobalamin and corrinoids, used for studies of cobalamin analogs on serum haptocorrin. Clin Chem 2009;55:1002–10.
43. Nasreddine L, Hwalla N, Sibai A, Hamze M, Parent-Massin D. Food consumption patterns in an adult urban population in Beirut, Lebanon. Public Health Nutr. 2006 Apr;9(2):194-203.
44. Seetharam B, Alpers DH. Absorption and transport of cobalamin (vitamin B12). Annu Rev Nutr 1982;2:343-369.
45. Adams J, Tankel H, MacEWAN F. Estimation of the total body vitamin B12 in the live subject. Clinical science. 1970;39:107-13.
46. Heyssel R, Bozan R, Darby W, Bell M. Vitamin B12 Turnover in Man: The Assimilation of Vitamin B12 from Natural Foodstuff by Man and Estimates of Minimal Daily Dietary Requirements. The American journal of clinical nutrition. 1966;18(3):176-84.
47. Institute of Medicine FaNB. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline: National Academies Press; 1998.
48. Scalabrino G, Peracchi M. New insights into the pathophysiology of cobalamin deficiency. Trends in molecular medicine. 2006;12(6):247-54.

49. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. The FASEB journal. 1993;7(14):1344-53.
50. Melike Doğan SD. Vitamin B12 ve nörolojik hastalıklardaki etkisi. S.D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2010;1(1):23-9.
51. Lamers Y. indicators and methods of folate, vitamin B12 and vitamin B6 status assessment in humans. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. 2011;14:445-54.
52. Herbert V, Zalusky R. Interrelations of vitamin B12 and folic acid metabolism: folic acid clearance studies. Journal of Clinical Investigation. 1962;41(6):1263.
53. Smulders Y, Smith D, Kok R, Teerlink T, Swinkels D, Stehouwer C, et al. Cellular folate vitamer distribution during and after correction of vitamin B12 deficiency: a case for the methylfolate trap. British journal of haematology. 2006;132(5):623-9.
54. Fowler B. Genetic defects of folate and cobalamin metabolism. Eur J Pediatr. 1998;157(2):60–6.
55. Bottiglieri T, Laundry M, Martin R, Carney M, Nissenbaum H, Toone B, et al. S-adenosylmethionine influences monoamine metabolism. Lancet. 1984;2(8396):224.
56. Bottiglieri T, Godfrey P, Flynn T, Carney M, Toone B, Reynolds E. Cerebrospinal fluid S-adenosylmethionine in depression and dementia: effects of treatment with parenteral and oral S-adenosylmethionine. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1990;53(12):1096-8.
57. Reynolds E. Vitamin B 12, folic acid, and the nervous system. Lancet Neurol. 2006;5:949–960.
58. Herrmann W, Obeid R, Schorr H, et al. Functional vitamin B12 deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk. Clin Chem Lab Med. 2003;41:1478–88.
59. Herbert V. Vitamin B12. In: Ziegler EE, Filer IF, (Eds). Present knowledge in nutrition. Washington DC: International Life Science Institute Press; 1996. 191–205.

60. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med.* 1999;159:1289–98.
61. Wolters M, Ströhle A, Hahn A. Cobalamin: a critical vitamin in the elderly. *Preventive Medicine.* 2004;39:1256–66.
62. Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr.* 1999;19:357–77, 55–57.
63. Carmel R. Cobalamin, the stomach, and aging. *Am J Clin Nutr.* 1997;66:750–9
64. Russell RM. The aging process as a modifier of metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2 suppl):529S–32S.
65. Russell RM. Factors in aging that effect the bioavailability of nutrients. *J Nutr.* 2001;131(4 suppl):1359S–61S.
66. Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH. B vitamins, homocysteine and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:614S–20S.
67. Doscherholmen A, Swaim WR. Impaired assimilation of egg Co 57 vitamin B12 in patients with hypochlorhydria and achlorhydria and after gastric resection. *Gastroenterology* 1973;64:913–9.
68. Bradford GS, Taylor CT. Omeprazole and vitamin B12 deficiency. *Ann Pharmacother.* 1999;33:641–3.
69. Güzelcan Y, Loon P; Vitamin B12 status in patients of Turkish and Dutch descent with depression: a comparative cross-sectional study *Annals of General Psychiatry* 2009, 8:18. doi:10.1186/1744-859X-8-18.
70. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absance of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988;318:1720–8.
71. Dwyer JT. Nutritional consequences of vegetarianism. *Annu Rev Nutr.* 1991;11:61–91.
72. Marcus DL, Shadick N, Crantz J, Gray M, Hernandez F, Freedman ML. Low serum B12 levels in a hematologically normal elderly subpopulation. *J Am Geriatr Soc.* 1987;35:635–8.
73. Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Relevance of vitamins, homocysteine and other metabolites in neuropsychiatric disorders. *Eur J Pediatr.* 1998;157(Suppl 2):S122–6.

74. Nexø E, Hoffmann-Lücke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility; *Am J Clin Nutr*. 2011 Jul;94(1):359S-365S. doi: 10.3945/ajcn.111.013458.
75. Andres E, Noel E, Abdelghani MB. Vitamin B(12) deficiency associated with chronic acid suppression therapy. *Ann Pharmacother*. 2003 Nov;37(11):1730
Donaldson MS. Metabolic vitamin B12 status on a mostly raw vegan diet with follow-up using tablets, nutritional yeast, or probiotic supplements. *Ann Nutr Metab*. 2000;44(5-6):229-34.
76. Stover PJ. Vitamin B12 and older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:24-27.
77. Thompson MD, Cole DE, Ray JG. Vitamin B-12 and neural tube defects: the Canadian experience. *Am J Clin Nutr* 2009;89:697-701.
78. Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 2004 Aug 3;171(3):251-9.
79. Meral Maralcan EE. Vitamin B12 Eksikliği. *Güncel Gastroenteroloji*. 2004;8(3):199-204.
80. T I. Megaloblastic bone marrow (figure). *Atlas of Hematology*. Nagoya: University School of Medicine; 1996.
81. Refsum H, Smith AD. Low vitamin B-12 status in confirmed Alzheimer's disease as revealed by serum holotranscobalamin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:959-961.
82. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardiovascular risk. *J Appl Genet* 2008;49:267-282.
83. Şener HÖ, Demirci S, Mutluer N. Multipl skleroz hastalarında serum vitamin B12 ve folat düzeyleri. *Türk Nöroloji Dergisi* 1996;3-4:93-95.
84. Domisse, J. Subtle vitamin B12 deficiency and psychiatry: A largely unnoticed but devastating relationship? *Med. Hypotheses* 1991, 34, 131–140.
85. Hutto B.R. Folate and cobalamin in psychiatric illness. *Compr. Psychiatry* 1997, 38, 305–314.

86. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan A.J, Breteler M.M. Vitamin B12, folate and homocysteine in depression: The rotterdam study. *Am. J. Psychiatry* 2002, 159, 2099–2101.
87. Penninx B.W, Guralnik J.M, Ferrucci L, Fried L.P, Allen R.H, Stabler S.P. Vitamin B(12) deficiency and depression in physically disabled older women: Epidemiologic evidence from the women's health and aging study. *Am. J. Psychiatry* 2000, 157, 715–721.
88. Hintikka J, Tolmunen T, Tanskanen A, Viinamaki H. High vitamin B12 level and good treatment outcome may be associated in major depressive disorder. *BMC Psychiatry* 2003, 3, 17.
89. Hector M, Burton J.R. What are the psychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency? *J. Am. Geriatr. Soc.* 1988, 36, 1105–1112.
90. Buchman N, Mendelsson E, Lerner V, Kotler M. Delirium associated with vitamin B12 deficiency after pneumonia. *Clin. Neuropharmacol.* 1999, 22, 356–358.
91. Lerner V, Kanevsky M. Acute dementia with delirium due to vitamin B12 deficiency: A case report. *Int. J. Psychiatry Med.* 2002, 32, 215–220.
92. Van Goor L, Woiski M.D, Lagaay A.M, Meinders A.E, Tak P.P. Review: Cobalamin deficiency and mental impairment in elderly people. *Age Ageing* 1995, 24, 536–542.
93. Morris M.C, Schneider J.A Tangney C.C. Thoughts on B-vitamins and dementia. *J. Alzheimer's Dis.* 2006, 9, 429–433.
94. Whyte E.M, Mulsant B.H, Butters M.A, Qayyum M, Towers A, Sweet R.A, Klunk W, Wisniewski S, DeKosky S.T. Cognitive and behavioral correlates of low vitamin B12 levels in elderly patients with progressive dementia. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2002, 10, 321–327.
95. Chiu H.F.K. Vitamin B12 deficiency and dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 1996, 11, 851–858.
96. Akdal G, Yener G.G, Kurt P. Treatment responsive executive and behavioral dysfunction associated with vitamin B12 deficiency. *Neurocase* 2008, 14, 147–150.

97. Osimani A, Berger A, Friedman J, Porat-Katz B.S, Abarbanel J.M.
Neuropsychology of vitamin B12 deficiency in elderly dementia patients and control subjects. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2005, 18, 33–38.
98. Eastley R, Wilcock G.K, Bucks R.S. Vitamin B12 deficiency in dementia and cognitive impairment: The effects of treatment on neuropsychological function. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2000, 15, 226–233.
99. Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. doi: 10.1002/14651858.CD004326.
100. Douaud G, Refsum H, de Jager C.A, Jacoby R, Nichols T.E, Smith S.M, Smith A.D. Preventing alzheimer’s disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013, 110, 9523–9528.
101. Sponne IE, Gaire D, Stabler SP, Droesch S, Barbea FM, Allen RH, Lambert DA, Nicolas JP. Inhibition of vitamin B12 metabolism by OH-cobalamin c-lactam in rat oligodendrocytes in culture: a model for studying neuropathy due to vitamin B12 deficiency. *Neurosci Lett* 2000;288:191-194.
102. Victor M, Ropper AH. Diseases of the nervous system due to nutritional deficiency. *Adams and Victor’s principles of neurology*, 7th ed. New York’ McGraw-Hill; 2001. p. 1218–22.
103. Begley JA, Colligan PD, Chu RC. Synthesis and secretion of transcobalamin II by cultured astrocytes derived from human brain tissues. *J Neurol Sci* 1994;122:57-60.
104. Pezacka EH, Jacobsen DW, Luce K, Green R. Glial cells as a model for the role of cobalamin in the nervous system: impaired synthesis of cobalamin coenzymes in cultured human astrocytes following short-term cobalamin deprivation. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;184:832-839.
105. Scalabrino G. Cobalamin (vitamin B12) in subacute combined degeneration and beyond: traditional interpretations and novel theories. *Exp Neurol* 2005;192:463-479.
106. Tredici G, Buccellato FR, Cavaletti G, Scalabrino G. Subacute combined degeneration in totally gastrectomized rats: an ultrastructural study. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1998;30:165-173.

107. Scalabrino G. The multi-faceted basis of vitamin B12 (cobalamin) neurotrophism in adult central nervous system: lessons learned from its deficiency. *Prog Neurobiol* 2009;88:203-220.
108. Buccellato FR, Foi L, Veber D, Pravettoni G, Scalabrino G. Different uptake of cobalamin (vitamin B12) by astrocytes and oligodendrocytes isolated from rat spinal cord. *Glia* 2004;45:406-411.
109. Fujii A, Matsumoto H, Yamamoto H. Effect of vitamin B complex on neurotransmission and neurite outgrowth. *Gen Pharmacol* 1996;27:995-1000.
110. Yamazaki K, Oda K, Endo C, Kikuchi T, Wakabayashi T. Methylcobalamin (methyl-B12) promotes regeneration of motor nerve terminals degenerating in anterior gracile muscle of gracile axonal dystrophy (GAD) mutant mouse. *Neurosci Lett* 1994;170:195-197.
111. Segal RA. Selectivity in neurotrophin signaling: theme and variations. *Annu Rev Neurosci* 2003;26:299-330.
112. Markus A, Zhong J, Snider WD. Raf and akt mediate distinct aspects of sensory axon growth. *Neuron* 2002;35:65-76.
113. Neiiendam JL, Kohler LB, Christensen C, Li S, Pedersen MV, Ditlevsen DK, Kornum MK, Kiselyov VV, Berezin V, Bock E. An NCAM-derived FGReceptor agonist, the FGL-peptide, induces neurite outgrowth and neuronal survival in primary rat neurons. *J Neurochem* 2004;91:920-935.
114. Okada K, Tanaka H, Temporin K, Okamoto M, Kuroda Y, Moritomo H, Murase T, Yoshikawa H. Methylcobalamin increases Erk1/2 and Akt activities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic injury model. *Exp Neurol* 2010;222:191-203.
115. Magnaghi V, Veber D, Morabito A, Buccellato FR, Melcangi RC, Scalabrino G. Decreased GFAP-mRNA expression in spinal cord of cobalamin-deficient rats. *FASEB J* 2002;16:1820-1822.
116. Wolburg H, Lippoldt A. Tight junctions of the blood–brain barrier: development, composition and regulation. *Vasc Pharmacol* 2002;38:323-337.
117. Gianazza E, Veber D, Eberini I, Buccellato FR, Mutti E, Sironi L, Scalabrino G. Cobalamin (vitamin B12)-deficiency-induced changes in the proteome of rat cerebrospinal fluid. *Biochem J* 2003;374:239-246.

118. Smith AD. The worldwide challenge of the dementias: a role for B vitamins and homocysteine? *Food Nutr Bull* 2008;29(Suppl2):S143-S172.
119. Banerjee R, Gherasim C, Padovani D. The tinker, tailor, soldier in intracellular B12 trafficking. *Curr Opin Chem Biol* 2009;13:484-491.
120. Perry J, Chanarin I, Deacon R, Lumb M. Methylation of DNA in megaloblastic anaemia. *J Clin Pathol* 1990;3:211-212.
121. Wickramasinghe SN. The wide spectrum and unresolved issues of megaloblastic anemia. *Semin Hematol* 1999;36:3-18.
122. Gailus S, Höhne W, Gasnier B, Nürnberg P, Fowler B, Rutsch F. Insights into lysosomal cobalamin trafficking: lessons learned from cblF disease. *J Mol Med* 2010;88:459-466.
123. Miller JW, Ramos MI, Garrod MG, Flynn MA, Green R. Transcobalamin II G7775 polymorphism and indices of vitamin B12 status in healthy older adults. *Blood* 2002;100:718-720.
124. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients* 2013; 5:4521–39. <http://dx.doi.org/10.3390/nu5114521>.
125. Senol MG, Sonmez G, Ozdag F, Saracoglu M (2008). Reversible myelopathy with vitamin B12 deficiency. *Singap Med J* 49:330–332.
126. Biancheri R, Cerone R, Schiaffino MC, et al. Cobalamin (Cbl) C/D deficiency: clinical, neurophysiological and neuroradiologic findings in 14 cases. *Neuropediatrics* 2001;32:14–22.
127. Lövblad K, Ramelli G, Remonda L, et al. Retardation of myelination due to dietary vitamin B12 deficiency: cranial MRI findings. *Pediatr Radiol* 1997;27:155–58.
128. Taskesen M, Yaramis A, Pirinccioglu AG, et al. Cranial magnetic resonance imaging findings of nutritional vitamin B12 deficiency in 15 hypotonic infants. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:266–70.
129. Hvas AM, Morkbak AL, Hardlei TF, Nexø E (2011) The vitamin B12 absorption test, CoblSorb, identifies patients not requiring vitamin B12 injection therapy. *Scand J Clin Lab Invest* 71:432–438.

130. Kim JM, Kim SW, Shin IS, Yang SJ, Park WY, Kim SJ, Shin HY, Yoon JS (2008) Folate, vitamin b(12), and homocysteine as risk factors for cognitive decline in the elderly. *Psychiatry Investig* 5: 36–40.
131. Mooijaart SP, Gussekloo J, Frölich M, Jolles J, Stott DJ, Westendorp RG, de Craen AJ (2005). Homocysteine, vitamin B12, and folic acid and the risk of cognitive decline in old age: the Leiden 85-Plus study. *Am J Clin Nutr* 82:866–871.
132. Stadlbauer A, Salomonowitz E, Strunk G, Hammen T, Ganslandt O (2008). Age related degradation in the central nervous system: assessment with diffusion tensor imaging and quantitative fiber tracking. *Radiology* 247:179–188.
133. Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS, et al. Diffusion tensor MR imaging of gray and white matter development during normal human brain maturation. *AJNR J Neuroradiol* 2002;23:1445-1456.
134. Saksena S, Rai V, Saraswat VA, Rathore RS, Purwar A, Kumar M, Thomas MA, Gupta RK (2008). Cerebral diffusion tensor imaging and in vivo proton magnetic resonance spectroscopy in patients with fulminant hepatic failure. *J Gastroenterol Hepatol* 23:111–119.
135. Gupta RK, Hasan KM, Trivedi R, Pradhan M, Das V, Parikh NA, Narayana PA (2005). Diffusion tensor imaging of the developing human cerebrum. *J Neurosci Res* 81:172–178.
136. Trivedi R, Gupta RK, Agarawal A, Hasan KM, Gupta A, Prasad KN, Bayu G, Rathore D, Rathore RK, Narayana PA (2006). Assessment of white matter damage in subacute sclerosing panencephalitis using quantitative diffusion tensor MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:1712–1716.
137. Gupta RK, Saksena S, Hasan KM, Agarwal A, Haris M, PandeyCM, Narayana PA (2006). Focal Wallerian degeneration of the corpus callosum in large middle cerebral artery stroke: serial diffusion tensor imaging. *J Magn Reson Imaging* 24:549–555.
138. Malik GK, Trivedi R, Gupta RK, Hasan KM, Hasan M, Gupta A, Pandey CM, Narayana PA (2006) Serial quantitative diffusion tensor MRI of the term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *Neuropediatrics* 37:337–343.

139. Trivedi R, Gupta RK, Shah V, Tripathi M, Rathore RK, Kumar M, Pandey CM, Narayana PA (2008). Treatment-induced plasticity in cerebral palsy: a diffusion tensor imaging study. *Pediatr Neurol* 39: 341–349.
140. Trivedi R, Agarwal S, Shah V, Goyal P, Paliwal VK, Rathore RK, Gupta RK (2010) Correlation of quantitative sensorimotor tractography with clinical grade of cerebral palsy. *Neuroradiology* 52:759–765.
141. Hickman PE. *Methods in Clinical Chemistry*: Amer Assoc Of Cl Chem; 2009.
142. Fattal-Valevski A, Bassan H, Korman SH, Lerman-Sagie T, Gutman A, Harel S. Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: importance of early diagnosis. *Journal of Child Neurology*. 2000;15(8):539-43.
143. Refsum MH, Ueland M, PM, Nygård M, O Vollset M, Dr. PH, SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annual review of medicine*. 1998;49(1):31-62.
144. Nelen WJDM, Blom HJ, Thomas CMG, Steegers EAP, Boers GHJ, Eskes TKAB. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *The Journal of nutrition*. 1998;128(8):1336-41.
145. Schwartz SM, Siscovick DS, Malinow MR, Rosendaal FR, Beverly RK, Hess DL, et al. Myocardial infarction in young women in relation to plasma total homocysteine, folate, and a common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Circulation*. 1997;96(2):412-7.
146. Pfeiffer CM, Huff DL, Gunter EW. Rapid and accurate HPLC assay for plasma total homocysteine and cysteine in a clinical laboratory setting. *Clinical chemistry*. 1999;45(2):290-2.
147. Sucu M, Karadede A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2001; 29:181-90.
148. Howard VJ, Sides EG, Newman GC, Cohen SN, Howard G, Malinow MR, et al. Changes in plasma homocyst (e) ine in the acute phase after stroke. *Stroke*. 2002;33(2):473-8.

149. Lindgren A, Brattström L, Norrving B, Hultberg B, Andersson A, Johansson BB. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. *Stroke*. 1995;26(5):795-800.
150. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clinical chemistry*. 2004;50(1):3-32.
151. Savage DS LJ, Stabler SP, et al. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med*. 1994; 96:239-46.
152. GG K. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. *Clin Chem*. 2000;46(8 Pt 2):1277-83.
153. Ray J, Laskin C. Folic acid and homocyst (e) ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review. *Placenta*. 1999; 20(7):519-29.
154. Ipcioglu OM, Ozcan O, Gultepe M, Ates A, Basoglu C, Cakir E. Reduced urinary excretion of homocysteine could be the reason of elevated plasma homocysteine in patients with psychiatric illnesses. *Clinical biochemistry*. 2008;41(10):831-5.
155. McIlroy SP, Dynan KB, Lawson JT, Patterson CC, Passmore AP. Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland. *Stroke*. 2002;33(10):2351-6.
156. Harmon DL, Doyle RM, Meleady R, Doyle M, Shields DC, Barry R, et al. Genetic analysis of the thermolabile variant of 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for ischemic stroke. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19(2):208-11.
157. Nixon C, Hirsch NP, Omerod IE, et al. Nuclear magnetic resonance: Its implications for anesthetist. *Anesthesia* 1986; 41:131-7.
158. Shellock FG, Kanal E. *Magnetic resonance: bioeffects, safety and patient management*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
159. Oyar O, Gülsoy UK. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği* 2003: 281-366.

160. Food and Drug Administration. Center for Devices and Radiologic Health. A primer on medical device interactions with magnetic resonance imaging systems. 1997 Feb7. <http://www.fda.gov/cdrh/ode/primerf6.html>.
161. Burk N. Anesthesia for magnetic resonance imaging. *Anesthesiol Clin North Am* 1989; 7:707-21.
162. Grossman CB. Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography of the Head and Spine. 2nd edition. Williams&Wilkins; 1996: 10-58.
163. Carr, Mark W. BS,, Grey Michael L. MS, Magnetic Resonance Imaging: Overview risk and safety measures. *Am J Nurs* 2002; 102: 26-33.
164. Le bihan D,van Zijl P.From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. *NMR Biomed* 2002;15:431-434.
165. Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG. Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology* 990;177:401–405.
166. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, et al. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990;176:439–445.
- 167.Pierpaoli C, Jezzard P, Bassar PJ, Barnett A, DiChiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996;201:637–648.
168. Crank J.The mathematics of diffusion. Oxford: Oxford University Press, 1975;1-10.
- 169.Basser P, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self diffusion tensor from NMR spin eco. *J Magn Reson B*. 1994; 103:247-254.
170. Uluğ A.M, van Zijl P.C.M. Orientation-independent diffusion imaging without tensor diagonalization: Anisotropy definitions based on physical attributes of the diffusion ellipsoid, *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 9:804–813, 1999.
- 171.Kingsley P.B, Introduction to Diffusion Tensor Imaging Mathematics. Concepts in Magnetic Resonance Part A, Vol. 28A (2):123–154, 2006.
172. Basser P, Pierpaoli C. A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magn Reson Med* 1998;39:928-934.
173. Mattiello J, Basser P, Le Bihan D. Analytical expressions for the b matrix in NMR diffusion imaging and spectroscopy. *J Magn Reson A* 1994;108:131-141.

174. Wang J, Chao T, Wai Y, Hsu Y, Novel Diffusion Anisotropy Indices: An Evaluation, *J Magn Reson Imaging* 2006;24:211–217.
175. Sundgren PC, Dong Q, Gomez-Hassan D et al. diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical application. *Neuroradiology* 2004;46:339-350.
176. Taber KH, Pierpaoli C, Rose SE, Rugg-Gunn FJ, Chalk JB, Jones DK ve ark. The future for diffusion tensor imaging in neuropsychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:1-5.
177. Taylor WD, Hsu E, Ranga Rama Krishnan K, MacFall JR. Diffusion tensor imaging: background, potential, and utility in psychiatric research. *Biol Psychiatry* 2004;55:201-207.
178. Horsfield MA, Jones DK. Applications of diffusion weighted and diffusion tensor MRI to white matter diseases-a review. *NMR Biomed* 2002;15:570-577.
179. Westin C.F, Maier S.E, Mamata H, Nabavi A, Jolesz F.A, Kikinis R, “Processing and visualization for diffusion tensor MRI,” *Medical Image Analysis*, sayı 6, sayfa 93–108, 2002.
180. Allen Alexander Holmes, "Development of Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Techniques for Rapid Determination of Myocardial Fiber Orientation,” Thesis submitted to The Johns Hopkins University in conformity with the requirements for the degree of Master of Science in Engineering, Baltimore, Maryland, 1999.
181. Le Bihan D. Molecular Diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn res Q* 1991;6:125-138.
182. Bastin ME, Armitage PA, Marshall I, A theoretical study of the effect of experimental noise on the measurement of anisotropy in diffusion imaging. *Magn Reson Imaging* 1998;16:773-85.
183. Jones DK, Williams SC, Gasston D, et al. İotropik resolution diffusion tensor imaging with whole brain acquisition in a clinically acceptable time. *Hum Brain Mapp* 2002;15:216-30.
184. Pipe JG, Farthing VG, Forbes KP. Multishot diffusion-weighted FSE using PROPELLER MRI. *Magn Reson Med* 2002;47:42-52.

185. Makris N, et al, Segmentation of Subcomponents within the Superior Longitudinal Fascicle in Humans: A Quantitative, In Vivo, DT-MRI Study, *Cerebral Cortex* June;15:854—869, 2005.
186. Jellison B.J, et al, Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns, *AJNR*; 25:356–369, March, 2004.
187. Elias R. Melhem, Susumu Mori, Govind Mukundan, Michael A. Kraut, Martin G. Pomper and Peter C. M. van Zijl, Diffusion Tensor MR Imaging of the Brain and White Matter Tractography Department of Radiology and Radiological Sciences, The Johns Hopkins Medical Institutions, 600 N. Wolfe St, Baltimore, MD 21287-2182.
188. Massutani Y, Aoki S, Abe O, et al. MR diffusion tensor imaging: recent advance and new techniques for diffusion tensor visualization *Eur J Radiol.* 2003;46:53-66.
189. Yoshikawa T, Aoki S, Masutani Y, et al. Diffusion tensor imaging of Cerebral infarction: analysis of ADC and DTI scalar metrics (fractional anisotropy and eigenvalues). *Radiology* 2002;225(Suppl):278-9.
190. Abe O, Aoki S, Hayashi N, et al. Normal aging in the central nervous system: quantitative MR diffusion-tensor analysis. *Neurobiol Aging* 2002;23:433-41.
191. Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS, Conturo TE, Lee BCP, Almli CR, McKinstry RC. Normal brain maturation during childhood: developmental trends characterized with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 221:349-358, 2001.
192. Can G, Turan E, Engin E, Resmiye Y, Funda E, Standardize Mini Mental Test'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlik ve Güvenilirliği *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13(4):273-281.
193. Güngen C, Ertan T, Eker E et al. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13: 273-281.
194. Harmancı H, Emre M, Gurvit H et al. Risk factors for Alzheimer disease: a population-based case-control study in Istanbul, Turkey. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003;17:139-45.

195. Bilgiç B, Gürvit H, Hanağası H et al. Erken evre Alzheimer hastalığı ve demanssız kognitif bozukluk tanılı hastaların klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması. 38. Ulusal Nöroloji Kongresi. Antalya 2002. Türk Nöroloji Dergisi (özel sayı). S.41.
196. Gürvit H, Baran B. Scales in Demantia and Cognitive Disorders. Nöropsikiyatri Arflivi 2007; 44:58-65.
197. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005;53(4):695-699.
198. Selekler K, Cangöz B, Uluç S. Power of discrimination of Montreal Cognitive Assessment (MOCA) Scale in Turkish Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. Turkish Journal of Geriatrics 2010;13(3): 166-171.
199. Öktem, Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) – Bir Ön Çalışma. Nöropsikiyatri Arşivi 1992; 29:196-206.
200. Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1987.
201. Kurt P, Yener G, Oguz M. Impaired digit span can predict further cognitive decline in older people with subjective memory complaint: a preliminary result. Aging Ment Health. 2011; 15:364-369.
202. Umac A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi 1997.
203. Bingöl A, Eroğlu G, Haktanır I ve ark. (1994) Türk toplumunda sözel akıcılık becerisi; bir standardizasyon çalışması. 15. Ulusal Nöroloji Kongresinde sunulmuştur (Adana).
204. Kempler D, Teng EL, Dick M, Taussig M, Davis DS. The effects of age, education, and ethnicity on verbal fluency. Journal of the International Neuropsychological Society. 1998; 4: 531–538.
205. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O: A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, And Commentary. New York, Oxford University Press 2006;708-10.

206. Öktem Ö: Nöropsikolojik Testler ve Nöropsikolojik Değerlendirme. Türk Psikoloji Dergisi 1994;9 (33), 33-44.
207. Bor MV, Lydeking-Olsen E, Moller J, Nexø E. A daily intake of approximately 6 microg vitamin B-12 appear to saturate all the vitamin B-12-related variables in Danish postmenopausal women. Am J Clin Nutr 2006;83:52-8.
208. Ubbink JB, Vermaak W, van der Merwe A, Becker PJ. Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. The American journal of clinical nutrition. 1993;57(1):47-53.
209. Gupta PK, Garg RK, Gupta RK, Malhotra HS, Paliwal VK, Rathore RK, et al. Diffusion tensor tractography and neuropsychological assessment in patients with vitamin B12 deficiency. Neuroradiology 2014;56:97–106.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00234-013-1306-y>.
210. Calvaresi E, Bryan J. B vitamins, cognition and aging: a review. J Gerontol B PsycholSci Soc Sci 2001;56:327–39.
211. Budge MM, de Jager C, Hogervorst E, et al. Total plasma homocysteine, age, systolic blood pressure and cognitive performance in older people. J Am Geriatr Soc 2002;50:2014–8.
212. Schafer JH, Glass TA, Bolla KI, et al. Homocysteine and cognitive function in a population-based study of older adults. J Am Geriatr Soc 2005;53:381–8.
213. Gupta PK, Gupta RK, Garg RK, Rai Y, Roy B, Pandey CM, et al. DTI correlates of cognition in conventional MRI of normal-appearing brain in patients with clinical features of subacute combined degeneration and biochemically proven vitamin B (12) deficiency. Am J Neuroradiol 2014;35:872–7.
<http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A3785>.
214. Roy B, Trivedi R, Garg RK, Gupta PK, Tyagi R, Gupta RK. Assessment of functional and structural damage in brain parenchyma in patients with vitamin B12 deficiency: A longitudinal perfusion and diffusion tensor imaging study. Magn Reson Imaging. 2015 Jun;33(5):537-43.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2015.02.012>.
215. Ünal S. Şizofrenide bilişsel işlev bozuklukları ve belirti oluşumu ile ilişkisi. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2003; 4: 46-53.

216. Karakaş S, Karakaş HM. Yönetici işlevlerin araştırılmasında multidisipliner yaklaşım: bilişsel psikolojiden nöroradyolojiye. Klinik psikiyatri 2000; 3: 215-227.
217. Taylor M, David AS. Agenesis of the corpus callosum: A United Kingdom series of 56 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998; 64:131-4.
218. Rueckert L, Levy J. Further evidence that the callosum is involved in sustaining attention. Neuropsychologia. 1996;34:927-3.
219. Taner Doğan, Fonksiyonel Nöroanatomi, 1. baskı, Ankara, ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık, Şubat 1998; 179-186.
220. Isaacson RL: Unsolved mysteries: The hippocampus. Behav Cogn Neurosci Rev 1(2):87-107, 2002.
221. Woollett K, Maguire EA: Exploring anterograde associative memory in London taxi drivers. Neuroreport 23(15):885-888, 2012.
222. Rowland DC, Moser MB: Time finds its place in the hippocampus. Neuron 78(6):953-954, 2013.
223. Wixted JT, Squire LR, Jang Y, Papesh MH, Goldinger SD, Kuhn JR, Smith KA, Treiman DM, Steinmetz PN: Sparse and distributed coding of episodic memory in neurons of the human hippocampus. Proc Natl Acad Sci U S A 111(26):9621-9626, 2014.
224. Lega B, Burke J, Jacobs J, Kahana MJ: Slow-theta-to-gamma phase-amplitude coupling in human hippocampus supports the formation of new episodic memories. Cereb Cortex 2014 Oct 14. pii: bhu232. [Epub ahead of print]
225. Moser MB, Rowland DC, Moser EI: Place cells, grid cells, and memory. Cold Spring Harb Perspect Biol 7(2):a021808, 2015
226. Moser E, Moser MB: Mapping your every move. Cerebrum 2014:4, 2014.
227. Glasper ER, Gould E: Sexual experience restores age-related decline in adult neurogenesis and hippocampal function. Hippocampus 23(4):303-312, 2013.

8. EKLER

EK 1: STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST (MMSE)

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:	Aktif kullanılan el:
Yaş:	Protokol No:	Toplam skor:

ORYANTASYON (Her bölüm için 10 saniye kadar süre tanıyın, sadece tam doğru cevaba puan verin)

A) ZAMAN

Puan

- 1) Hangi yıldayız? ()
- 2) Hangi mevsimdeyiz?..... ()
- 3) Hangi aydayız?..... ()
- 4) Bugün ayın kaçı?..... ()
- 5) Hangi gündeyiz?..... ()

B) MEKÂN

- 6) Hangi ülkede yaşıyoruz?..... ()
- 7) Hangi şehirdeyiz?..... ()
- 8) Evinizin bulunduğu semtin adı nedir?..... ()
- 9) Şu an bulunduğunuz bina neresidir?..... ()
- 10) Şu an bu binada kaçınıcı kattayız?..... ()

KAYIT HAFIZASI

Size birazdan söyleyeceğim üç kelimeyi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın. (Ayrıca, bunları unutmamasını, çünkü biraz sonra yeniden soracağınızı belirtin, kelimeleri birer saniyelik aralarla yavaş biçimde söyleyin. İlk denemede her doğru için ilgili kutuyu işaretleyin. Cevap için 20 saniye bekleyin. Eğer hasta üçüne de cevap veremediyse öğrenene kadar ya da en fazla 3 kez olmak üzere tekrar edin.)

Mavi..... Şahin..... Lale..... ()

DİKKAT ve HESAP YAPMA

100'den geriye doğru 7 çıkartarak sayın. Dur deyinceye kadar devam edin. Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65)..... ()

HATIRLAMA

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. (Her doğru cevap için puan verin, cevap için 10 saniye süre tanıyın)

Mavi..... Şahin..... Lale..... ()

LİSAN

A) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nelerdir? (20 saniye süre tanıyın, her doğru isim için 1 puan verin.)

Kol saati Kalem..... ()

B) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyip benden sonra tekrar edin. “ Eğer ve fakat istemiyorum”. (Cevap için 10 saniye bekleyin. Doğru ve tam cümle için 1 puan verin.) ()

C) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. “Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen” (30 sn süre tanıyın, her doğru işlem için 1 puan verilir)

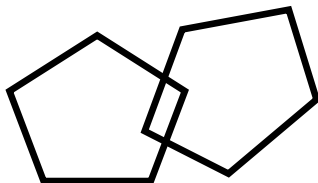
Kağıdı doğru tutuyor..... İkiye katlıyor.....Yere bırakıyor..... ()

D) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (Doğru işlem için 1 puan verin.)..... ()

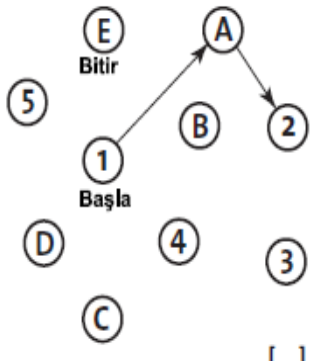
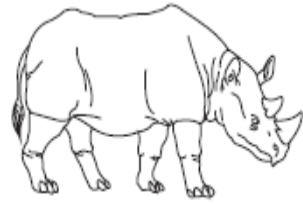
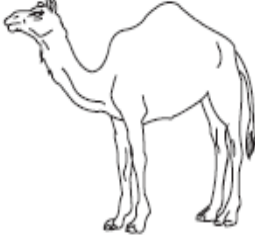
E) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümle yazın (30 saniye süre tanıyın, anlamlı bir cümle için 1 puan verin.)..... ()

F) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (1 dakika süre tanıyın, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verin). ()

GÖZLERİNİZİ KAPATIN



EK 2: Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ Montreal Cognitive Assessment (MOCA)						İsim: Eğitim: Cinsiyet:	Protokol: Test Tarihi: Doğum Tarihi:		
GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER			 Küp Kopyalama		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)		PUAN		
						/ 5			
ADLANDIRMA									
									
						/ 3			
BELLEK		Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin, iki deneme yapın, 5 dakika sonra tekrar sorun		BURUN	KADIFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	Puan yok
		1. deneme							
		2. deneme							
DİKKAT		Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayılan baştan sona doğru saymalı Hasta sayılan sondan başa doğru saymalı			2 1 8 5 4 7 4 2	/ 2			
Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin.		FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB			/ 1				
100 den başlayarak yediler çıkarma		93	86	79	72	65	/ 3		
4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan,									
LİSAN		Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı.						/ 2	
Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydırın.		N ≥ 11 kelime			/ 1				
SOYUT DÜŞÜNME		Benzerlik, Örn. muz-portakal = meyve.			tren - bisiklet	saat - cetvel	/ 2		
GEÇİKMELİ HATIRLAMA		Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama	BURUN	KADIFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin	
SEÇMELİ		Kategori ipucu							
Çoklu seçmeli ipucu									
YÖNELİM		Gün	Ay	Yıl	Gün adı	Yer	Şehir	/ 6	
© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004 www.mocatest.org Normal 21 / 30						TOPLAM / 30			
Türkçe versiyon 2009. K. Seleker & B. Cangöz									

EK 3: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT)



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

ADI SOYADI:
Doğum tarihi:

Test uygulayıcısı:
Tarih:

Saat:

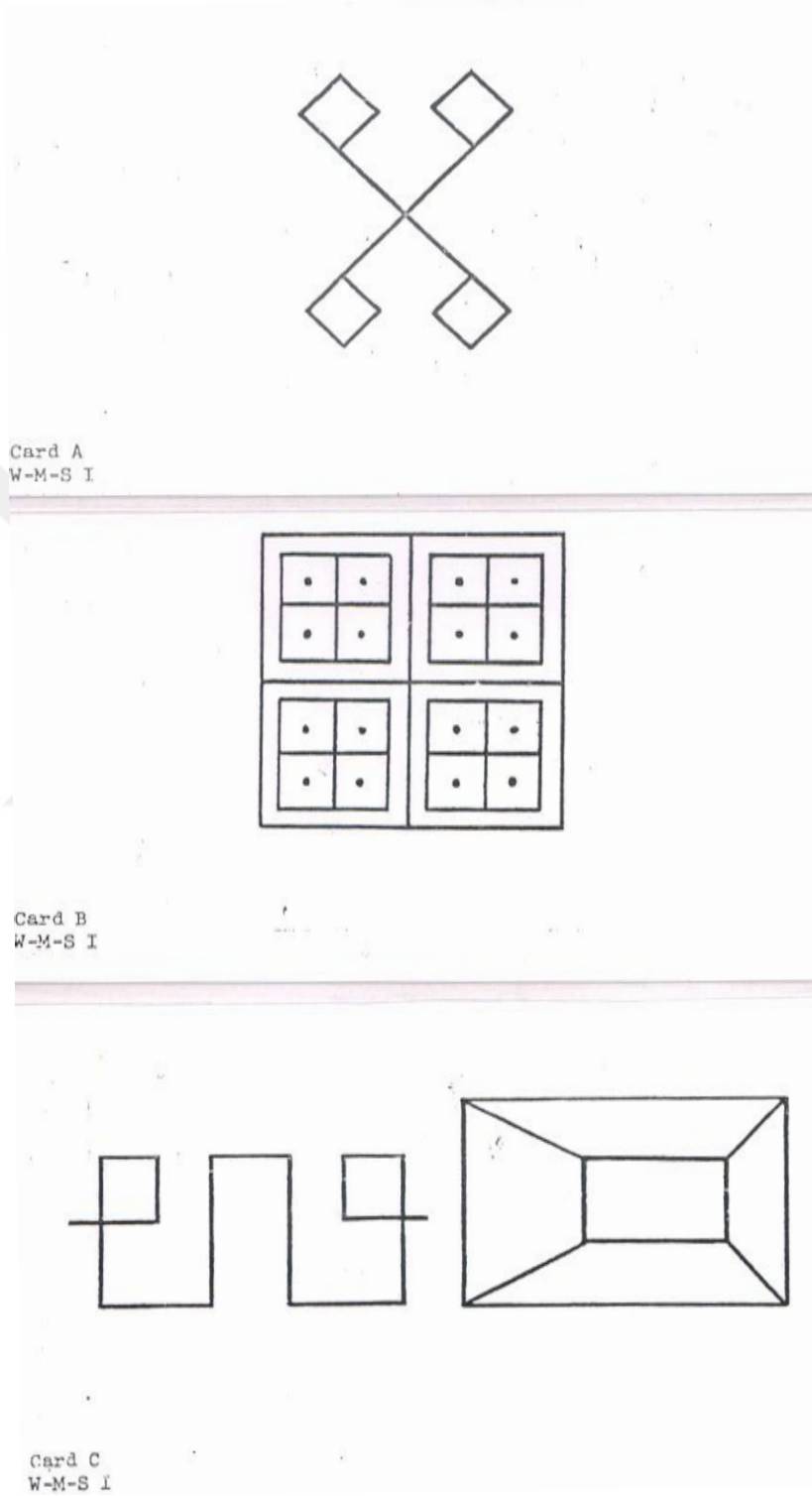
AVLT HATIRLAMA KAYIT FORMU

A Listesi		HATIRLAMA					A1'den A5'e Kadar Toplam Doğru	B Listesi	HATIRLAMA		
		A1	A2	A3	A4	A5			B1	A6	A7
1	Masa							1	Ev		
2	Anne							2	Parmak		
3	Okul							3	Havlu		
4	Burun							4	Anahtar		
5	Zil							5	Kuş		
6	Kıtap							6	Altın		
7	Köpek							7	Fırın		
8	Çiçek							8	Ayakkabı		
9	Düğme							9	Kalem		
10	Elma							10	Bahçe		
11	Bulut							11	Gözlük		
12	Renk							12	Tuz		
13	Balık							13	Kahve		
14	Halı							14	Perde		
15	Ay							15	Dağ		
Toplamlar											
Doğru											
Hata											
Tekrar											
Tekrar ve Düzeltme											
Tekrarı Sorma											

Form - 70 01 34 00 25

Rev No: 00

EK 4: WMS-III Görsel Üretim Testi



EK 5: WMS-R İleri ve Geri Sayı Menzili Testi

İLERİ:

6439 42731 619473 5917423 58192647

7286 75836 392487 4179386 38295174

SKOR:

GERİ:

283 3279 15286 539418 8129365

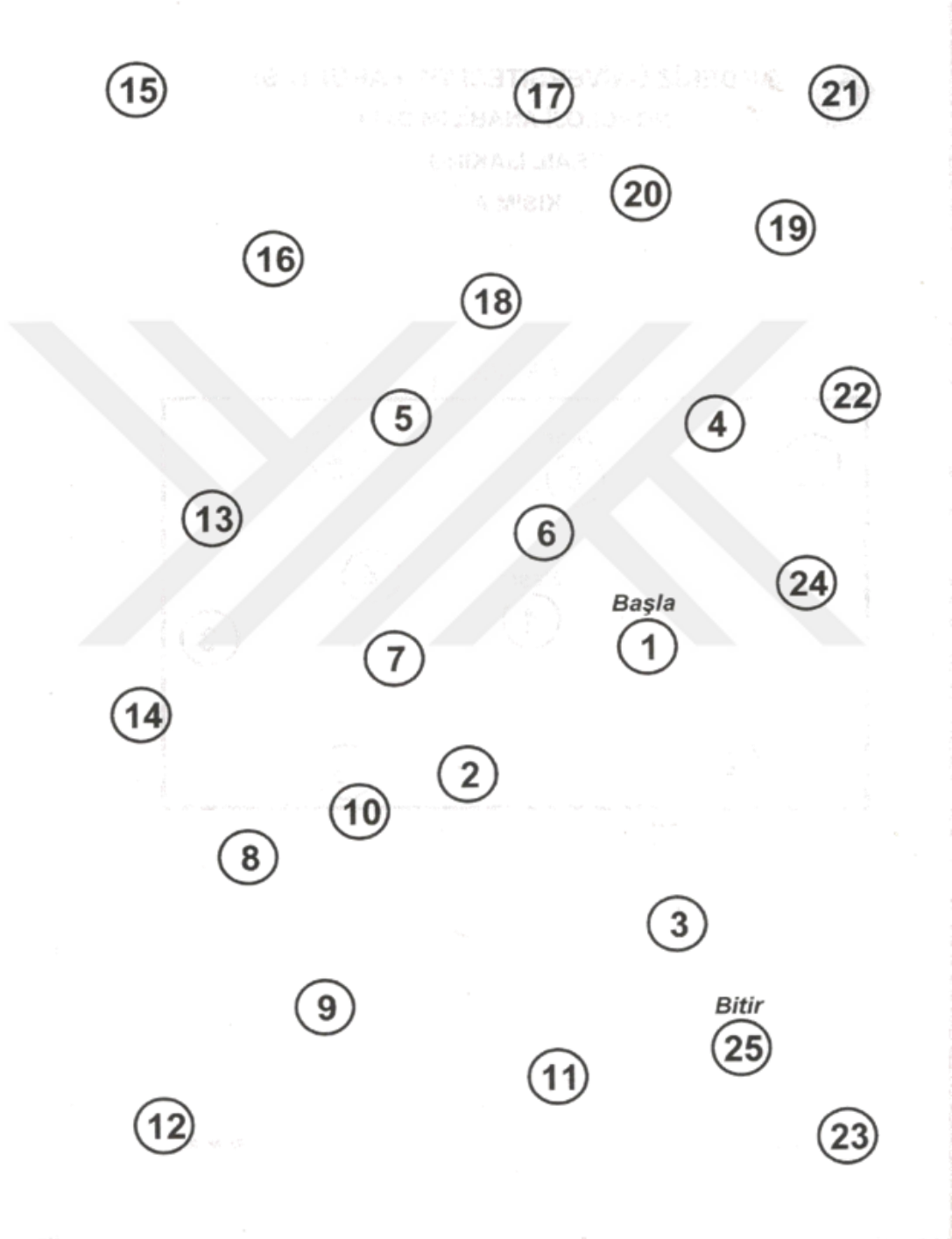
415 4968 61843 724856 4739128

SKOR:

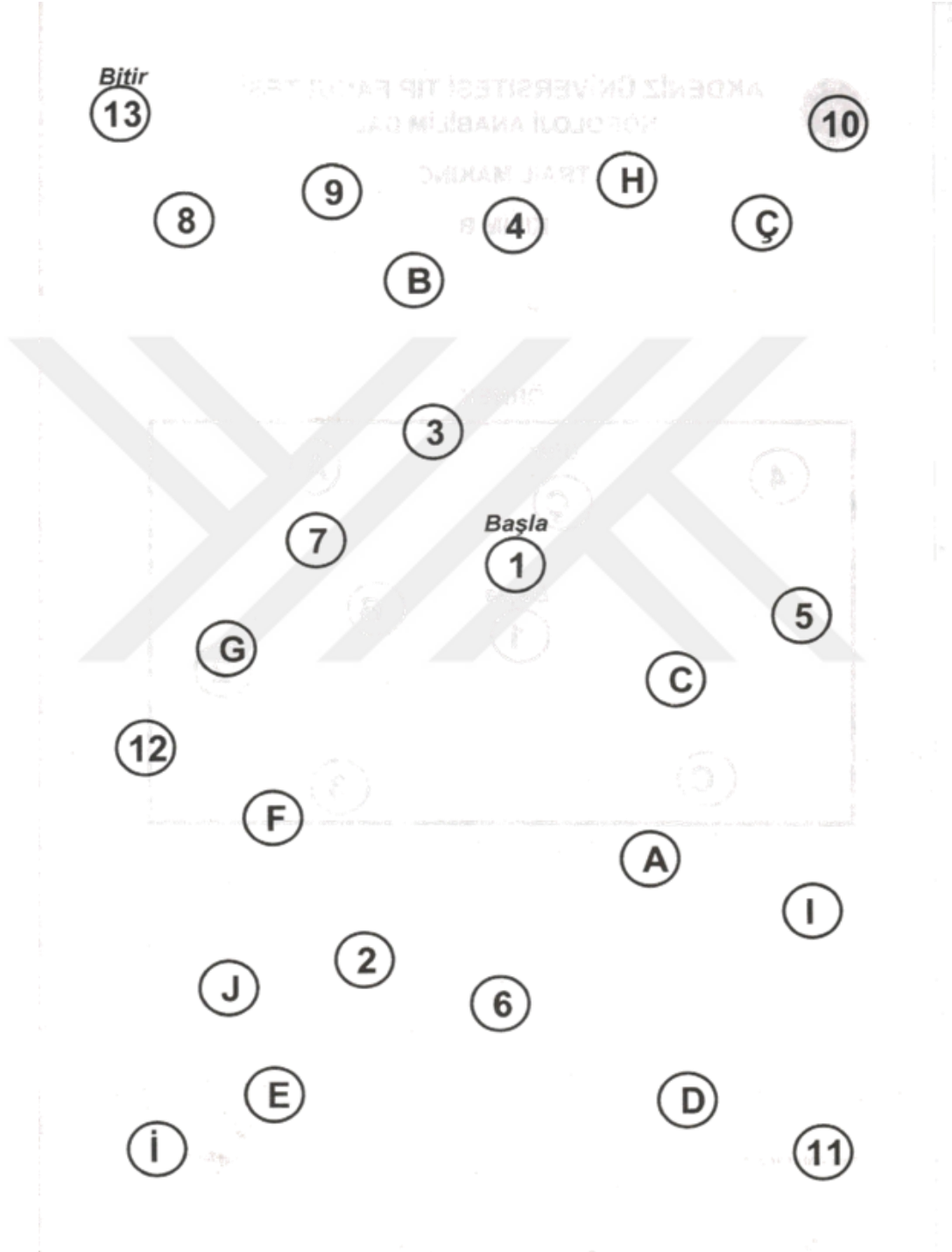
EK 6: Sözel Kategorik Akıcılık Testi (KAS)

K	A	S
1-	1-	1-
2-	2-	2-
3-	3-	3-
4-	4-	4-
5-	5-	5-
6-	6-	6-
7-	7-	7-
8-	8-	8-
9-	9-	9-
10-	10-	10-
11-	11-	11-
12-	12-	12-
13-	13-	13-
14-	14-	14-
15-	15-	15-
16-	16-	16-
17-	17-	17-
18-	18-	18-
19-	19-	19-
20-	20-	20-
21-	21-	21-
22-	22-	22-
23-	23-	23-
24-	24-	24-
25-	25-	25-

EK 7: İz Sürme Testi – A (Trail-A)



EK 8: İz Sürme Testi –B (Trail-B)



EK 9: BENZERLİKLER TESTİ

BENZERLİKLER

Portakal / Muz:

Palto / Elbise:

Köpek / Aslan:

Balta / Testere:

Masa / Sandalye:

Hava / Su:

Batı / Kuzey:

Göz / Kulak:

Odun / İspirto:

Yumurta / Bitki tohumu:

Şiir / Heykel:

Övmek / Cezalandırmak: