



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TERM YENİDOĞANLARDA VE ANNELERİNDE B12 VİTAMİNİ
EKSİKLİĞİ SIKLIĞI VE ANNE BESLENMESİ İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep Yamancan YILMAZ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Arzu AKYAY**

MALATYA-2021



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TERM YENİDOĞANLARDA VE ANNELERİNDE B12 VİTAMİNİ
EKSİKLİĞİ SIKLIĞI VE ANNE BESLENMESİ İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Zeynep Yamancan YILMAZ
ORCID ID:0000-0002-6910-5463**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Arzu AKYAY**

MALATYA-2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. B12 Vitamini.....	4
2.1.1. B12 Vitamini Özellikleri ve Tarihçesi	4
2.1.2. B12 Vitaminin Molekül Yapısı	4
2.1.3. Vitamin B12 Kaynakları.....	7
2.1.4. Vitamin B12 ihtiyacı	8
2.1.5. B12 Vitamininin Biyoyararlanımı	9
2.1.6. Vitamin B12'nin Emilimi Depolanması ve Eleminasyonu	9
2.1.7. B12 Vitamininin Biyokimyasal Özellikleri.....	15
2.1.8. B12 Vitamininin Fizyolojik Önemi ve Fonksiyonu	18
2.1.9. B12 Vitamin Eksikliği.....	19
2.2. Yenidoğan Döneminde Vitamin B12 Eksikliği	26
2.3. Annelerde Vitamin B12 Eksikliği.....	27
2.4. B12 Vitamini Eksikliğinin Bulguları	28
2.5. B12 Vitamini Eksikliğinin Tanısı	30
2.6. B12 Vitamini Eksikliğinin Tedavisi.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. Çalışma Tipi	36
3.2. Çalışma Evreni	36
3.3. İstatistiksel Analiz.....	37
3.4. Etik Durum ve İzinler.....	37
3.5. Etik Kurul Onayı	38
4. BULGULAR.....	39

5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
KAYNAKLAR	58
EKLER.....	71
EK-1. Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Bilgilendirici Gönüllü Onam Formu	71
EK-2. Anket	73
EK-3. Etik Kurul Onayı	75



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde ve çalışmalarımda emeği geçen İnönü Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Cemşit Karakurt'a, tezimin planlanması, araştırılması, yürütülmesinde ve hazırlanması esnasında bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen tez danışmanı değerli hocam Prof. Dr. Arzu Akyay'a tezmin istatistik bölümünde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Saim Yoloğlu'na asistanlık eğitimimde emeği geçen tüm bölüm hocalarıma, beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum bütün asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde görevli hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman saygıyla anacağım, keşke birlikte daha fazla çalışabilseydim dediğim, üzerimizde emeği büyük olan Prof. Dr. Ayşe SELİMOĞLU'na,

Bana her konuda destek olan, beni benden daha iyi anlayan sevgili eşim ve meslektaşım Dr. Ercan YILMAZ'a, emeklerini asla ödeyemeyeceğim anneme ve babama, bu tezi yazmamda en büyük desteği veren sevgili kızım Elif Mina'ya, tezimin son aşamasında aramıza katılan canım oğlum Ertuğrul'a

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep YAMANCAN YILMAZ

ÖZET

Term Yenidoğanlarda ve Annelerinde B12 Vitamini Eksikliği Sıklığı ve Anne Beslenmesi ile İlişkisi

Giriş ve Amaç: B12 vitamini hücre bölünmesi ve çoğalmasında görevli olan DNA sentezlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Vitamin B12 eksikliğinde kardiyovasküler sistem, sinir sistemi gibi hayati önem taşıyan birçok sistemin fonksiyonunda değişiklikler gözlenir. Vitamin B12, insan vücudunda sentezlenemez, dışarıdan besinler ile alınması gerekmektedir. Hamilelik döneminde anneden plasenta yolu ile bebeğe aktif olarak geçer. Bebek doğduğunda yaklaşık 25-50 mcg kadar B12 vitamini deposuna sahiptir. Yenidoğan bebekte ki bu depo 6 ay-1yıl kadar ihtiyaçlarını karşılamaya yetmektedir. Büyüme için ihtiyaç duyulan günlük miktar 0,1 mcg/gün kadardır.

B12 vitaminin görevleri arasında DNA sentezi, metilleme, nörotransmitter sentezi yer almaktadır. Ayrıca homosistein/metyonin döngüsü gibi önemli tepkimelerde kofaktör olarak görev alır. Bu denli önemli görevleri olan vitamin B12'nin eksikliğine bağlı olarak çocukluk çağında, özellikle büyümenin hızlı olduğu yenidoğan gibi erken çocukluk dönemleri gibi, daha şiddetli olarak eksiklik bulguları gözlenir. Sosyoekonomik seviyesi düşük olan annelerden doğan bebeklerde vitamin B12 deposu az olacağı için B12 vitamini eksikliği gelişme ihtimali daha yüksek olacaktır. Zengin B12 vitamin kaynağı olarak hayansal protein içeren besinler; süt, balık, et örnek verilebilir. Çalışmamızda hastanemize başvuran 100 sağlıklı anne ve onların bebeklerinde B12 vitamini eksikliği prevalansı ve anne beslenmesi ile ilişkisini saptamak amacıyla yaptık.

Gereç ve yöntemler: Bu çalışma Haziran 2018-Nisan 2019 yılları arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi KadınHastalıkları ve Doğum Servisinde yeni doğum yapmış anneler ve onların doğumda komplikasyon gelişmeyen sağlıklı bebekleri ile yenidoğan polikliniğine doğum sonrası kontrol amaçlı getirilen, fizik muayenesi doğal olan, yaş dağılımı 1 gün ile 30 gün arasında olan toplam 100 bebek ve anneleri alınmıştır.

Bulgular: Çalışmamızın sonucunda; Malatya ve çevresindeki illerde anne ve bebeklerinde B12 vitamini yetersizliğinin çok yüksek bir oranda olduğu saptandı. Annelerin %56'sında vitamin B12 eksikliği tespit edildi. Annelerde vitamin B12 düzeyinin ortalama değeri 218,87 pg/ml tespit edildi. Bebeklerin %31'inde B12 vitamini eksikliği tespit edildi. Bebeklerde vitamin B12'nin ortalama düzeyi 268,1 pg/ml idi. Annelerin vitamin B12 düzeyi ile metilmalonik asit düzeyi arasında negatif yönde çok güçlü ilişki ($r=-0.831$, $p=0.001$) saptanırken, homosistein ile karşılaştırıldığında pozitif açıdan zayıf ilişki rapor edilmiştir ($r=0.232$, $p=0.020$). Bebeklerin vitamin B12 düzeyi ile metilmalonik asit düzeyi arasında negatif yönde çok güçlü bağlantı ($r=-0,933$ $p=0,001$) saptanırken, homosistein ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç tespit edilmedi ($r=0,472$ $p=0,477$). Annelerin vitamin B12 düzeyi ile bebeklerinininki istatistiksel olarak analiz edildiğinde orta seviyede ilişki olduğu saptandı

($r=0,534$, $p=0,001$). Annenin yaşı, eğitim durumu, kronik hastalık öyküsü, sürekli kullandığı ilaç, aylık gelir, kırmızı et tüketimi, sakatat, gazlı içecek tüketimi, çocuk sayısı ile vitamin B12 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak annelerin balık ve süt ürünleri tüketimi ile vitamin B12 düzeyi arasında anlamlı ilişki elde edildi (sırasıyla $p=0.013$, $p=0.043$). Anne ve bebeklerinde herhangi bir klinik bulgu tespit edilmedi.

Tartışma: Mikrobesein yetersizliklerinin klinik olarak belirgin semptomları olmasa dahi insan sağlığı üzerine birçok olumsuz etkileri olduğu raporlanmıştır. Özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük olan ailelerde daha fazla olmak üzere toplumun tüm kesimlerinde B12 vitamini eksikliği önemli bir sağlık sorununa sebep olmaktadır. Başlangıçta herhangi bir klinik bulgu gözlenmese de tedavi edilmediği takdirde ağır nörolojik bulgulara sebep olabilir. Amacımız klinik bulgular ortaya çıkmadan eksiklikleri tespit etmek olmalıdır. Çalışmamızda bölgemizdeki yenidoğan bebekler ve onların annelerinde B12 vitamini eksikliğinin sık görüldüğünü tespit ettik. Sonuç olarak, hamilelerdeki B12 vitamini eksikliği önlenmeli, bebeklerin doğum sonrası ihtiyaçlarını karşılayabilecek seviyede vitamin B12'ye sahip olmaları sağlanmalı ve erken çocukluk döneminde bu eksiklik sonucunda dönüşü olmayan nörolojik bulguların gelişmesi engellenmelidir.

Anahtar kelimeler: B12 vitamini eksikliği, yenidoğan, anne

ABSTRACT

The Frequency of Vitamin B12 Deficiency in Term Newborns and Their Mothers and Its Relationship with Maternal Nutrition

Objective: Vitamin B12 has an important place in the synthesis of DNA, which is responsible for cell division and proliferation. In vitamin B12 deficiency, changes are observed in the functions of many vital systems such as the cardiovascular system and nervous system. Vitamin B12 cannot be synthesized in the human body, it must be taken from outside with food. It is actively passed from the mother to the baby through the placenta during pregnancy. When the baby is born, it has about 25-50 mcg of vitamin B12 stores. This warehouse in the newborn baby is enough to meet the needs of 6 months-1 year. The daily amount needed for growth is about 0,1 mcg/day

The tasks of vitamin B12 include DNA synthesis, methylation, neurotransmitter synthesis. It also acts as a cofactor in important reactions such as the homocysteine/methionine cycle. Due to the deficiency of vitamin B12, which has such an important function, more severe deficiency symptoms are observed in childhood, especially in early childhood periods such as newborns, where growth is rapid. Babies born to mothers with low socioeconomic status will be more likely to develop vitamin B12 deficiency, since their vitamin B12 stores will be low. Foods containing animal protein as a rich source of vitamin B12; milk, fish, meat can be given as examples. We conducted our study to determine the prevalence of vitamin B12 deficiency and its relationship with maternal nutrition in 100 healthy mothers and their infants admitted to our hospital.

Materials and Methods: This study was carried out between June 2018 and April 2019 in İnönü University Turgut Özal Medical Center Gynecology and Obstetrics Service with mothers who had just given birth and their healthy babies who did not develop any complications at birth and who were brought to the neonatal clinic for postnatal control purposes, whose physical examination was normal, and whose age range was between 1 day and 30 days. A total of 100 infants and their mothers were recruited.

Results: As a result of our study; It was determined that there was a very high rate of vitamin B12 deficiency in mothers and babies in Malatya and its surrounding provinces. Vitamin B12 deficiency was detected in 56% of the mothers. The mean value of vitamin B12 level in mothers was 218.87 pg/ml. Vitamin B12 deficiency was detected in 31% of the infants. The mean level of vitamin B12 in infants was 268.1 pg/ml. While a very strong negative correlation ($r=-0.831$, $p=0.001$) was found between the mother's vitamin B12 level and methylmalonic acid level, a weak positive correlation was reported when compared with homocysteine ($r=0.232$, $p=0.020$). While a very strong negative correlation ($r=-0.933$, $p=0.001$) was found between infants' vitamin B12 level and methylmalonic acid level, no statistically significant result was found when compared with homocysteine ($r=0.472$, $p=0.477$). When the vitamin B12 levels of the mothers and their babies were analyzed statistically, a moderate correlation

was found ($r=0.534$, $p=0.001$). No significant correlation was found between maternal age, education level, chronic disease history, regular medication, monthly income, red meat consumption, offal, carbonated beverage consumption, number of children and vitamin B12 level. However, a significant relationship was found between the consumption of fish and dairy products and vitamin B12 levels of the mothers ($p=0.013$, $p=0.043$, respectively). No clinical findings were detected in the mothers and their babies.

Discussion: It has been reported that micronutrient deficiencies have many negative effects on human health, even if they do not have clinically evident symptoms. Vitamin B12 deficiency causes an important health problem in all segments of the society, especially in families with low socioeconomic status. Although no clinical findings are observed initially, it can cause severe neurological findings if not treated. Our aim should be to detect deficiencies before clinical findings appear. In our study, we found that vitamin B12 deficiency is common in newborn babies and their mothers in our region. As a result, vitamin B12 deficiency in pregnant women should be prevented, babies should be provided with vitamin B12 at a level that can meet their postnatal needs, and the development of irreversible neurological findings as a result of this deficiency in early childhood should be prevented.

Keywords: Vitamin B12 deficiency, newborn, mother

KISALTMALAR DİZİNİ

AdoCbl	: Adenozilkobalamin
AHC	: S-Adenozilhomosistein
Cbl	: Kobalamin
CH3Cbl	: Metilkobalamin
CNCb	: Siyanokobalamin
Co	: Kobalt
DHF	: Dihidrofolat
DNA	: Deoksiribonükleik asit
dTMP	: Deoksitimidin Monofosfat
dUMP	: Deoksiüridin Monofosfat
EDTA	: Etilendiamintetraasetik Asit
Htc	: Hematokrit
Hb	: Hemoglobin
gls	: Glisin
GSCb	: Glutatyonilkobalamin
IF	: İntrensektör
MAT	: Metiyonin Adenozil Transferaz
MCHC	: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (Ortalama alyUvar Hemoglobinkonsantrasyonu)
MCV	: Mean Corpuscular Volume (Ortalama Alyuvar hacmi)
MeCbl	: Metilkobalamin
Min-Maks	: Minimum-Maksimum (En Düşük ve En Yüksek)
MTHF	: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
5-MTHF	: 5-Metil Tetrahidrofolat

5,10-MTHF	: 5,10-Metilen Tetrahidrofolat
RDW	: Red Cell Distribution Width (Alyuvar Dağılım Genişliği)
OHCB1	: Hidroksikobalamin
SAM	: S-Adenozilmetiyonin
SED	: Sosyoekonomik Düzey
Ser	: Serin
SS	: Standart Sapma
TCI	: Transkobalamin-I
TCII	: Transkobalamin-II
THF	: Tetrahidrofolat
TK	: Transkobalamin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Vitamin B12'nin yapısı	6
Şekil 2.2. B12 vitaminin molekül yapısı	7
Şekil 2.3. Vitamin B12'nin sindirimi ve emilimi	11
Şekil 2.4. A. Kobalamin trasnportu ve hücresele emilimi B. Kobalaminin intrastoplazmik basamakları.....	14
Şekil 2.5. Homosistein döngüsü	15
Şekil 2.6. Metiyonin Sentezi.....	16
Şekil 2.7. Süksinil CoA sentezi	17
Şekil 2.8. Metiyonin ve süksinil CoA sentezi	24
Şekil 2.9. Periferik kan yaymasında hipersegmente nötrofil.....	31
Şekil 2.10. Kemik iliği aspirasyonunda megaloblastik hücreler ve artmış mitoz	31
Şekil 4.1. Annelerineğitim durumuna göre dağılımı	39
Şekil 4.2. Annelerin vitamin kullanım yüzdeleri.....	40
Şekil 4.3. Annelerin kırmızı et tüketim oranı	40
Şekil 4.4. Annelerin deniz ürünleri tüketim oranı	41
Şekil 4.5. Bebek beslenmesi	47

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Besinlerin B12 Vitamini İçeriği (mikrogram/100g)	8
Tablo 2.2. B12 vitamini için yaşa göre önerilen günlük gereksinim miktarı.....	9
Tablo 4.1. Anne-bebek vitamin B12 düzeyi ilişkisi.....	42
Tablo 4.2. Annelerin tam kan sayımı analizi	42
Tablo 4.3. Annelerin vitamin B12, homosistein, metilmalonik asit düzeylerinin en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri	43
Tablo 4.4. Annelerin vitamin B12 ve hemoglobin düzeyi ile doğum sayısı arasındaki istatistiksel analizi	43
Tablo 4.5. Annelerin eğitim durumu ile vitamin B12 ve hemoglobin düzeylerinin en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri	44
Tablo 4.6. Annelerin kırmızı et tüketim sıklığı ile vitamin B12 ve hemoglobin düzeylerinin en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri	45
Tablo 4.7. Bebeklerin tam kan sayımı analizi.....	46
Tablo 4.8. Bebeklerin vitamin B12, homosistein, metilmalonik asit düzeylerinin en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri	46
Tablo 4.9. Bebeklerin beslenmesine göre B12 vitamini düzeylerinin en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri	47
Tablo 4.10. Annelerin deniz ürünü tüketim sıklığı ile bebeklerin vitamin B12 düzeylerinin en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitamin B12 atom yapısı itibariyle su ile çözünebilen, esas olarak çok küçük organizmalar tarafından sentezlenebilen, birçok çeşidi bulunan, simetrik ve karmaşık yapıdan oluşan kırmızı renkli bir vitamindir. İnsan, gereksinim duyduğu B12 vitaminini sentezleyemediği için besinler ile almak zorundadır. Diyetle alınan B12 vitaminin ana kaynağı ise hayvansal besinlerdir ve bunlar arasında sığır karaciğeri ile böbreği en fazla vitamin B12 içermektedir. B12 vitamini hayvansal besinlerin çoğunda ihtiyacı karşılayacak miktarda bulunduğu için normal beslenenlerde diyetel eksiklik nadir olarak gözlenmektedir. Besinler ile yeterli düzeyde alınamaması halinde B12 vitamini eksikliğine zemin hazırlanmış olur.

B12 vitaminin asıl görevi folik asit ile eş zamanlı hücre bölünmesi ve hücre çoğalması sırasında ihtiyaç duyulan deoksiribonükleik asit (DNA) sentezinde yer almaktır. Eksikliğinde hücre çoğalma hızı en fazla olan hematopoietik sistem, bunun da içerisinde eritropoietik seri etkilenmektedir. Ayrıca hızlı çoğalmalarından dolayı kemik iliğine benzeyen, bağırsak epitel hücreleri gibi, diğer hücrelerin de yenilenme ve çoğalmaları için ihtiyaç duyulmaktadır. Diğer önemli görevi ise periferik ve santral sinir sistemi içerisinde bir takım normal yapı ve işlevlerin sürdürülmesini sağlayabilmektir (1). Çocukluk çağı gibi insan hücrelerinin büyümesinin ve gelişmesinin çok yoğun olduğu dönemde, özellikle 2 yaşta, bu eksiklik daha büyük sorunlara neden olmaktadır.

Vitamin B12 eksikliğine bağlı olarak çocuklarda güçsüzlük, halsizlik, yorgunluk, stomatit, büyüme geriliği, huzursuzluk, ishal vb spesifik olmayan bulgular gözlenmektedir. Bunların dışında nörolojik bulgular da gözlenebilir. Nörolojik bulgulardaki ilerleme yavaş olsa dahi uzun süren hastalarda B12 vitamini desteği ile belirtiler ve bulgular da gerileme olmayabilir (3,4). Bunların dışında bazı hastalarda ise ikincil enfeksiyona neden olabildiği raporlanmıştır (27, 54, 87). Hematolojik sisteme ait bulgular gözlenmeden, yaklaşık hastaların %25'inde, sinir sistemine ait bulgular ortaya çıkabilir (28). Vitamin B12 eksikliğine bağlı olarak kanser, koroner arter hastalığı, DNA hasarlanması, Alzheimer hastalığı, miyelodisplastik sendrom, nöral tüp defekti, spina bifida, hipertansiyon gibi birçok hastalık ortaya çıkabilir.

Bebeklik dönemindeki megaloblastik anemi, annelerdeki B12 vitamini eksikliğinden kaynaklanmaktadır. B12 vitamini yetersiz olan annelerin bebeklerinde,

özellikle sadece anne sütüyle beslenenlerde, doğum gerçekleşmeden önce anneden bebeğe plasenta aracılığıyla doğum sonrasında annenin bebeğini emzirmesiyle B12 vitamini alımı yetersizliğine bağlı olarak B12 vitamini eksikliği ağır derecede ortaya çıkabilir (2, 3).

B12 vitamini; metil tetrahidrofolattan tetrahidrofolat oluşumu ve homosisteinden metiyonin oluşumunda görev almaktadır. Ayrıca metiyonin sentaz enzimiyle metilasyonreaksiyonlarında ve timidilat (nükleik asit) sentezinde kofaktör olarak rol almaktadır. Bu derece önemli görevi olmasına rağmen vitamin B12 yetersizliğinin DNA'ya olan etkileri ve bu etkilerin oluşturabileceği klinik sorunlar hakkında yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. Bunların dışında B12 vitamininin antioksidan özelliği bakımından yeterli kanıtlar bulunmamaktadır, dolaylı yoldan da homosistein seviyelerini azaltarak antioksidan olarak gücünü göstermektedir. Ancak antioksidan özelliğiyle ilgili erken çocukluk döneminde yapılmış çalışmalar yeterli değildir.

Bebeklik döneminde B12 vitamini eksikliğinin sık görülmesinin nedenlerini araştırmak için Şanlıurfa'da yapılmış olan bir çalışmada, vitamin B12 eksikliği oranı doğum gerçekleşmeden önce bakılan günlerde gebelerde %72 ve doğum sonrası bebeklerde %41 olarak raporlanmıştır. Aynı zamanda annelerin vitamin B12 düzeyleri ile bebeklerin vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir (7).

Şanlıurfa'da Demir ve ark. (8) yaptığı bir başka çalışmada B12 vitamini eksikliği tanısı ile hastanede yatış yapılan ve yaşı 6-24 ay arasında değişen 30 hastanın 25 (%83.3)'inin sadece anne sütüyle beslendiği ve bu hastaların %77'sinin annelerinin de B12 vitamini düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışma da bebeklerdeki B12 vitamini eksikliğinin en önemli nedeninin annelerdeki vitamin eksikliği olduğunu vurgulamaktadır. Yine aynı çalışmada, B12 vitamini eksikliğine bağlı çocuklarda mental ve motor gelişimde gerilik olduğu ve tanıda gecikilmesi halinde ise tedaviyle 3 aylık izlemde tam bir düzelme gözlenmemiştir.

İstanbul'da Öner ve ark.'nın (126) yaptığı bir çalışmada 250 bebek ve annenin vitamin B12 düzeylerine bakılmış, annelerin %82'sinde bebeklerin ise %42'sinde düşük tespit edilmiştir. Yenidoğan bebeklerde saptanan B12 vitamini eksikliğinin sebebinin, annelerin beslenmelerindeki düzensizlikten kaynaklandığı savunulmuştur. Annelerin yaşı, sahip oldukları çocuk sayısı, devamlı ilaç kullanımı, annelerin geçirdikleri hastalık ile çocuklardaki ve annelerdeki vitamin B12 eksikliği karşılaştırılmasında benzerlik tespit edilmemiştir.

Şanlıurfa'da Koç ve ark.'nın (119) 211 sağlam çocuk ve annelerini kapsayan çalışmalarında annelerin %60.7'sinde, çocukların %39.8'inde vitamin B12 düzeyinde düşüklük olduğu gösterilmiştir. Sütçocuklarında gözlenen B12 vitamini eksikliğinin nedenlerine bakıldığında annelerinde B12 vitaminin yetersiz olması, çocuklara ek gıdanın uygun zamanda veya hiç başlamamış olması bunların dışında temel beslenmede inek sütü verilmesi olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda bölgemizde yenidoğanlarda ve annelerinde B12 vitamini eksikliği sıklığının ortaya konması, B12 vitamini ile homosistein ve metilmalonik asit düzeyleri arasındaki ilişki ve anne beslenmesinin anne ve bebek B12 vitamini üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. B12 Vitamini

2.1.1. B12 Vitamini Özellikleri ve Tarihçesi

B12 vitamini (kobalamin) su ile çözünebilen, 1355,42 dalton molekül ağırlığında, esas olarak küçük organizmalarca, birçok enzimatik basamaklar sonucunda sentezlenen, türevleri bulunan kırmızı renkte bir vitamindir (4). Merkezinde kobalt atomu ve yapısında korrin halkası içerir. B12 vitamini folik asit ile beraber DNA sentezinde koenzim olarak rol almaktadır. Hematopoezin sürdürülmesi ve sinir sisteminin devamlılığı bakımından önemli bir işleve sahiptir (5). B12 vitamininin ana besin kaynakları arasında kırmızı et, karaciğer, süt yumurta ve deniz ürünleri bulunmaktadır. Bunların dışında bitkisel besinlerden sadece baklagil türleri içerisinde bulunmaktadır (4).

İlk defa 1926 yılında, Minot ve Murphy tarafından, çok ağır anemisi olan hastaların karaciğer yemekle tedavi oldukları tespit edilmiştir. 1930 yılında ise bunun sebebinin intrinsik faktör olabileceği düşünülmüştür. 1948 yılında Smith, Rickes ve Karlfolkers sığır karaciğerinden kobalamini kristal olarak elde etmişlerdir, bu maddeyi vitamin B12 olarak adlandırmışlardır (6, 7). 1955 yılında ise X ışını kristalografisi ile B12 vitaminin kristal yapısı ortaya çıkarılmıştır (8). 1972 yılında Woodward ve Eschenmoser laboratuvar şartlarında B12 vitaminin sentezini sağlamışlardır (8).

2.1.2. B12 Vitaminin Molekül Yapısı

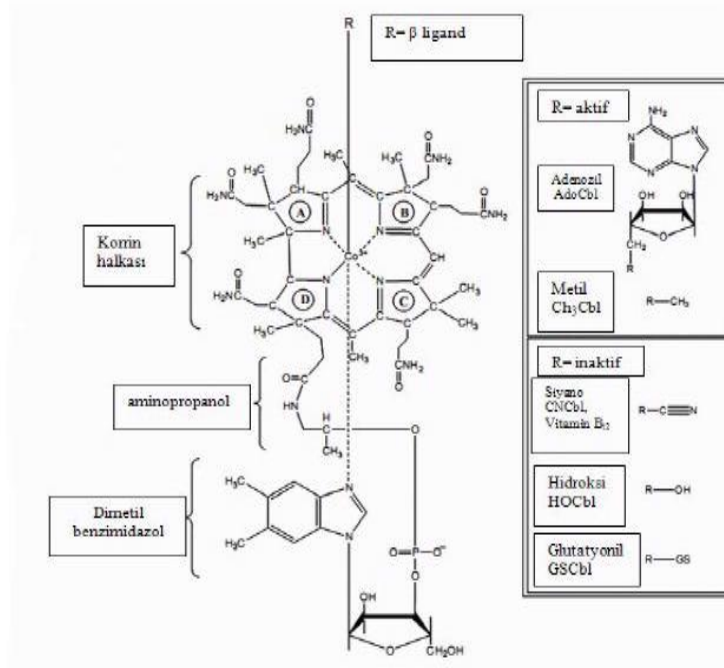
Vitamin B12'nin yapısı 3 kısımdan oluşmaktadır

1. Korrin Halka Kısım: Tek bir kobalt (Co) atomu ve kobalt atomunu saran tepkimeye girmiş 4 adet pirol halkasını içeren çekirdekten oluşmaktadır. Hemoglobinin porfirin halka yapısına benzeyen bu yapıya korrin olarak bilinmektedir. Burada yer alan beşgen halka yapısındaki pirol halkasından ikisi, metan köprüsü olmadan, hemoglobinden farklı olarak, direkt birbiriyle bağ kurmuştur. Pirol halkalarının tepesinde bulunan 4 azot atomu, kobalt atomuna 90 derecelik açılarla bağlanmıştır. Pirol halkaları aynı düzlem üzerinde yer almaktadır. Korrin halka yapısının merkezinde bulunan kobalt iyonu, +1 yüklüyse koenzimin rengi yeşil, kobalt atomu +2 yüklüyse

koenzimin rengi turuncu ve kobalt atomu +3 yüklüyse koenzimin rengi kırmızı olarak görülmektedir. Korrinin sentezi, hemoglobin içerisindeki porfirin sentezi ile aynı şekilde, 5-aminolevulinik asitten meydana gelmektedir. Sentez basamakları karmaşık ve simetrik yapısı ile hemoglobine benzemektedir. Hemoglobinin merkezinde yer alan demir gibi, B12 vitaminin merkezinde de kobalt atomu yer almaktadır (1).

2. Düzlemin alt tarafında bulunan ikinci kısım, kobalt iyonuna ve fosfatlı zincir aracılığıyla pirol halkasına bağlı olan, nükleotid grubundan oluşmaktadır. İkinci kısmı oluşturan nükleotid grup tipik değildir ve a-N-glikozidik bağıyla ribozla bağlı halde bazik molekül olan 5,6- dimetil benzimidazol içermektedir (1).
3. Düzlemin üzerinde yer alan üçüncü kısım ise koordinasyon bağları ile bağlanmış küçük ek (R) grubundan oluşmaktadır. B12 vitamini bu gruba göre isimlendirilmektedir. Vitamin etkisi için, bu son grubun olması gerekmemektedir. Üçüncü gruptan yoksun olan kısım, kobalaminler olarak adlandırılmaktadır. Kobalamin sözcüğü çoğu kez B12 vitamini ile aynı anlamda kullanılmaktadır (1).

Merkezde bulunan kobalt atomunu çevreleyen tetrapirrol halkalarından ve kobalt atomuna bağlı yan zincirler tarafından B12 vitamini oluşturulmaktadır. Kobalt ve diğer yan zincirler olmadan sadece kobalamin tetrapirrol halkasına korrin halkası ismi verilmektedir. Kobalt, korrin halka sistemiyle bu yapıyla birleşir. R grubuna değişik grupların bağlanması ile kobalaminin farklı formları oluşmaktadır (Şekil 2.1) (4, 9).



Şekil 2.1. Vitamin B12'nin yapısı (4)

AdoCbl=Adenozilkobalamin, CH3Cbl= Metilkobalamin,

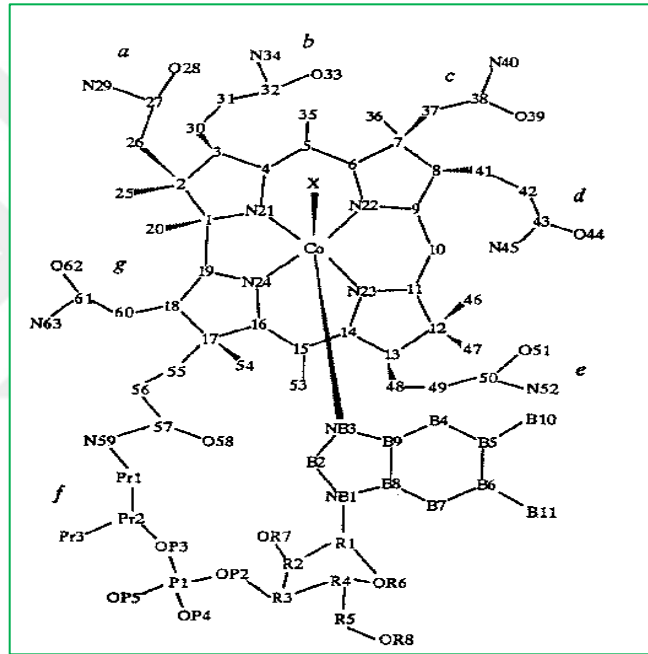
CNCbl=Siyanokobalamin, OHcbl= Hidroksikobalamin, GSCbl= Glutatyonilkobalamin

R grubuna göre vitamin B12 dört farklı alt sınıfa ayrılır (1).

- Siyanokobalamin (CNCbl): R yan sınıfı olarak siyanür (CN) grubunu içermektedir. Öncelikli olarak tespit edilen B12 vitamin çeşididir. Hücrelerde ve vücut sıvılarında az miktarda gözlenebilir. Stabil bileşik olduğu için en çok ilaç olarak kullanılan form siyanokobalamindir.
- Adenozilkobalamin (AdoCbl): R grubu olarak 5'deoksiadenozil halkası yer alır. Reaksiyonlarda aktif bir koenzim olarak görev alır.
- Metilkobalamin (MeCbl): R sınıfı açısından metil-grubu (CH3) vardır. İnsan plazmasında bulunan vitamin B12'nin %70'i MeCbl şeklinde olup AdoCbl'e benzer olarak insan vücudunda ko-enzim işlevine sahiptir.
- Hidroksikobalamin (OHcbl)= R grubu açısından hidroksil iyonu (OH) içerir.

İlaç olarak kullanıldığı zaman, transkobalamin ve hidrokobalamin (TC-OHCbI) birleşimine antikor olduğu gözlenmiştir. Aktif koenzim sınıfının öncüsüdür (Şekil 2.2).

İlaç olarak en sık kullanılan vitamin B12 formu siyanokobalamindir. Hidrokobalamin besinlerin içerisinde yer alır. Siyanokobalamin ve hidrokobalamin hücre sitoplazmasında metilkobalamine ve mitokondride ise adenzilkobalamine dönüştürülür. Sitoplazmik redüktaz enziminin görevi CbI-Co⁺³'den CbI-Co⁺² oluşumunda ve mitokondriyal kobalamin redüktaz enziminin görevi ise CbI-Co⁺²'nin CbI-Co⁺¹'e indirgenmesinde görev alır (10).



Şekil 2.2. B12 vitaminin molekül yapısı (10)

2.1.3. Vitamin B12 Kaynakları

Vitamin B12 insan vücudunda sentezlenemediği için esansiyel bir vitamindir ve mutlaka diyet ile alınması gerekmektedir (11). Esas besin kaynağı böbrek, karaciğer, kırmızı et, peynir, süt ve yumurta gibi hayvansal kaynaklardan oluşmaktadır (Tablo 2.1) (10). Bu besinlerden karaciğer ve böbrek vitamin B12 konsantrasyonu en fazla olanlardır. Karaciğerin 100 gramında yaklaşık 104 mcg vitamin B12 bulunmaktadır (10). Deniz ürünleride vitamin B12 açısından zengindir. Bitkisel besinler, baklagiller dışında B12 vitamini içermemektedir. Baklagillerin köklerinde, simbiyotik yaşayan bir takım mikroorganizmalar tarafından B12 vitamini sentez edilmektedir; bu basamaktan

sonra sentez edilen vitamin B12 baklagiller tarafından tanelerin içine alınmaktadır (1). Bazı bitkisel besinlerde bulunmasına rağmen bu genellikle insan vücudunun kullanamayacağı türevdedir (12, 13).

Tablo 2.1. Besinlerin B12 Vitamini İçeriği (mikrogram/100g)

Karaciğer	103	Yumurta	2,1
Böbrek	62	Peynir	1.9
Alabalık	4	Süzme yoğurt	1,1
Somon balığı	5	Levrek	1,1

Besinlerin büyük bir kısmında B12 vitamini peptid bağlarla proteinlere bağlı olarak bulunmaktadır, asidik ortamda veya nötral ortamda ısıtılmaya dayanıklıdır ve besinlerin ısıtılması sonucunda kaybolma beklenmez. İlaç formunda kullanılan B12 vitamini '*Streptomyces griseus*' türü mantarlar tarafından üretilir (1, 14).

Besinler içerisindeki B12 vitamini çok farklı formlarda bulunur. Et ve balıkta daha fazla adenzilkobalamin ve hidroksikobalamin formu bulunur iken, süt ürünlerinde bunların dışında metilkobalamin bulunmaktadır. Süt diğer besinlere kıyasla biraz daha yüksek oranda hidroksikobalamin içermektedir. Siyanokobalamin formu ise başlıca peynir, yumurtanın beyazında ve mezgit balığının içerisinde az miktarda bulunmaktadır (15).

Anne sütü ve anne serumundaki vitamin B12 seviyeleri karşılaştırıldığında benzer oranda yaklaşık 0,2-1,0 mcg/l kadar B12 vitamini içerdiği gözlenmiştir (16). Anne sütünde ve anne serumunda en fazla bulunan form MeCbl'dir. İnek sütünde ise en fazla AdoCbl formu bulunur.

Vücuttaki hayati enzimatik reaksiyonlar için ihtiyaç duyulan B12 vitamininin besinlerle yetersiz alımı kobalamin eksikliğinin en önemli nedenidir.

2.1.4.Vitamin B12 ihtiyacı

Dünya Sağlık Örgütü; sağlıklı yetişkinlerin bir gün içerisinde ihtiyaç duyduğu vitamin B12 düzeyini 2,4 mcg/gün, emziren kadınlar için 2,8 mcg/gün, hamile kadınlar için 2,6 mcg/gün ve erken çocukluk dönemi için 0,1 mcg/gün olacak şekilde alımı tavsiye etmektedir (Tablo 2.2) (17). Fakat birçok ülkelerde erişkinlerin bir gün içerisinde kobalamin alımının ortalama 1mcg'den az olduğu düşünülmektedir (18).

İnsan vücudunda bulunan kobalamin miktarı ile günlük ihtiyacı arasında yakından ilişki bulunmaktadır. Vücuttaki B12 vitamini deposu, insanların büyük kısmında ortalama 1-4 mg olarak kabul edilmektedir (10). Sadece karaciğer yaklaşık 1600 mcg kobalamin içerirken daha az düzeyde de başka dokularda depolanmaktadır. Kobalaminin günlük kaybı toplam kobalaminin %0.1'ini oluşturmaktadır (19).

Tablo 2.2. B12 vitamini için yaşa göre önerilen günlük gereksinim miktarı (17)

Dönem	İhtiyaç (mcg/24 sa)
0-6 ay	0,4
7-12 ay	0,7
1-3 yaş	0,9
4-6 yaş	1,2
7-9 yaş	1,8
10-18 yaş	2,4
Yetişkin	2,4
Gebeler	2,6
Emziren kadınlar	2,8

2.1.5. B12 Vitamininin Biyoyararlanımı

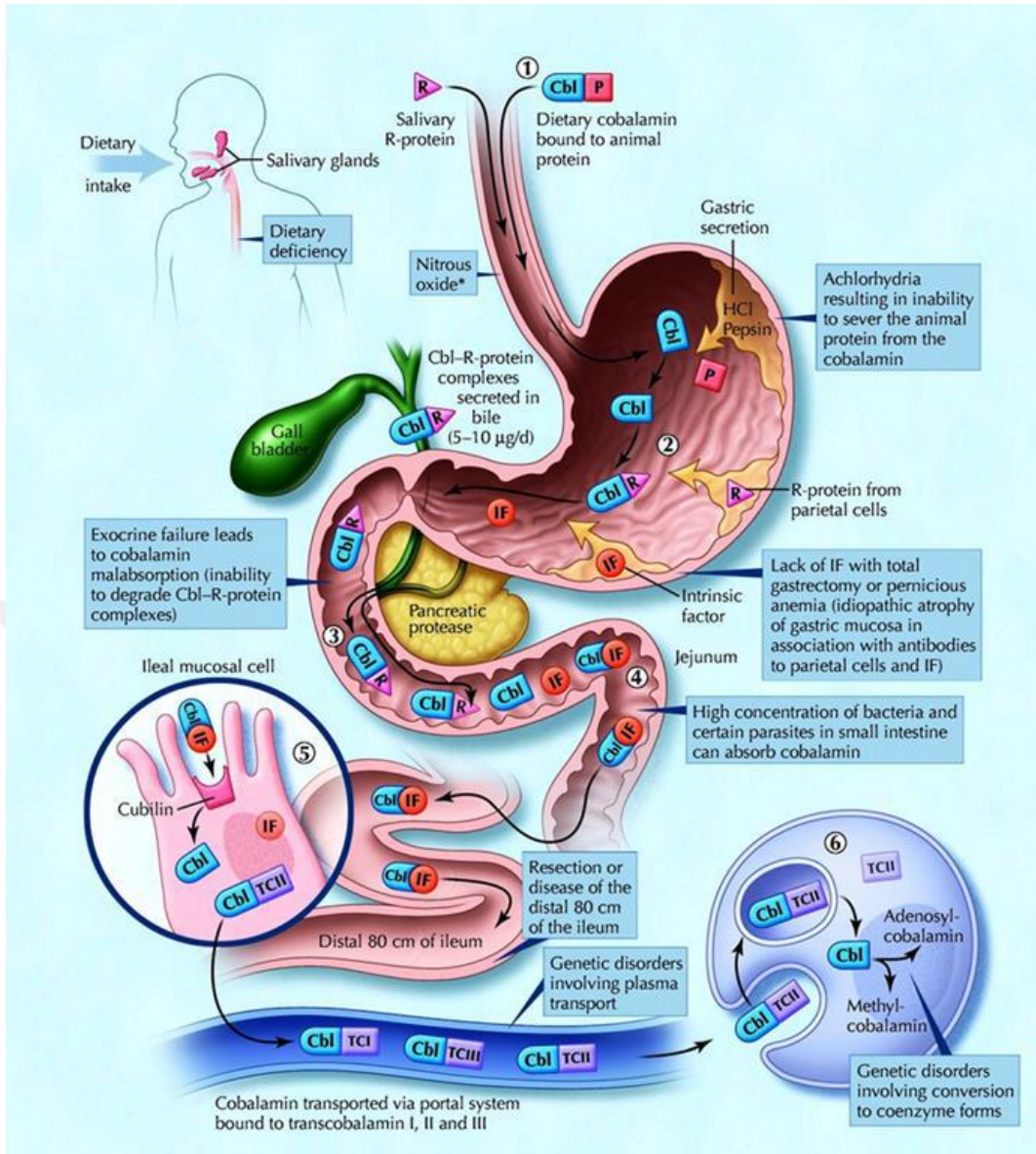
İnsan intestinal sisteminde mikroorganizmalar tarafından sentez edilmesine rağmen, barsaklardan B12 vitamini absorbe edilemez. Besinlerle B12 vitamin tüketim miktarı arttıkça gastrointestinal sistemden emilim oranı azalmaktadır. 0,5µg ya da bundan düşük oranlarda tüketilmesi halinde alımın ortalama %70 kadarı geri emilmektedir. 5 µg alındığı zaman yaklaşık %28 (%2-50) kadarlık kısmı, 10 µg tüketildiğinde ise ortalama %16 (%0-34) kadarı emilmektedir. 1000 µg ve üzerinde B12 vitamini alındığı zaman geri alımın etkinliği %1'e kadar düşmekte ve fazla alınan B12 vitamini idrarla atılmaktadır (19).

2.1.6. Vitamin B12'nin Emilimi Depolanması ve Eleminasyonu

Vitamin B12'nin besinlerle alımı, sindirimi ve emilimi sindirim sistemi boyunca birbirine bağlı olarak basamaklarla gerçekleşmektedir. Proteine bağlanmayan, serbest kobalamin formu dil altından emilebilirken esas besin kaynağı görevi olan hayvansal

besinlerle alınan kobalamin dil altından emilimi olmamaktadır. Hayvansal besinlerle alınan kobalaminin emilimi beş basamakta gerçekleşmektedir (Şekil 2.3) (18, 20, 21, 22).

1. Besinlerdeki proteine bağlı B12 vitamini midede gastrik asit, pepsin ve proteazlar ile serbestleştirilir. Atrofik gastrit mide mukozasının etkilendiği durumlarda midede vitamin serbestleştirilemez.
2. Tükrük sekresyonunda ve midede bulunan R grubunu bağlayan protein, kobalamin ve türevlerini bağlayarak midede kobalamin ve R grubunu bağlayan protein kompleksini oluşturmaktadır.
3. Kobalamin ve R-bağlayan protein kompleksi duodenuma geldiği zaman duodenumdaki alkali ortamda pankreastan salgılanan enzimler vasıtasıyla R-bağlayan protein kompleksi parçalanır ve serbest kalan kobalamin intrinsik faktör (İF) ile bağlanır. Aktif olmayan kobalamin türevleri İF molekülüne bağlanamazlar.
4. Kobalamin ve İF proteini terminal ileumda yer alan mukozal hücre membranının yüzeyindeki İF-B12 reseptörü ile birleşir. Bu basamakta pH'nın 6,4-8,4 arasında olması ve ortamda kalsiyum iyonunun olması gerekmektedir.
5. B12 vitamini-İF protein kompleksi hücre membranında cep oluşturarak hücre içerisine geçer. Hücre içerisine alınan kobalamin buradan hepatik dolaşıma alınır ve B12 vitaminiyle TCII proteini kompleks oluşturur. B12 vitamininden ayrılan İF ise emilmeden salınır.



Şekil 2.3. Vitamin B12'nin sindirimi ve emilimi (20)

İleal İF-Cbl reseptör sayısı, dağılımı kişiden kişiye farklılık göstermektedir. İnce bağırsakta tek seferde reseptöre bağlanabilen İF-Cbl kompleksi en fazla 1,5 mcg kadardır. Yemekten sonra ki 8-12. saatlerinde kobalaminle İF bağlanabilir. Kobalaminin hücre membranından emilimi için İF'e bağlanması gerekmektedir. İF'e bağlanan kobalaminin %70 kadarı emilmektedir. IF eksikliğinde ise fazla miktarda kobalamin (100-1000 mcg) ağızdan verildiğinde özgün olmayan mekanizma aracılığıyla düşük bir oranda (%0.1-%1) ince bağırsaktan emilmektedir (10, 18, 24, 25).

Kobalamin Bağlayıcı Proteinler

İntrensek Faktör (İF): Mide fundus mukozal yüzeyindeki pariyetal hücrelerinde hidroklorik asit (HCl) ile birlikte salgılanan, ısıya dayanıksız ve alkali ortamda stabil olan 45 k-Da ağırlığında bir glikoproteindir. Kobalamin mideye ulaşınca basit formundan dimer formuna dönüşür ve kobalamini bağlayabilir. 1 mg İF ortalama 30 mcg kadar kobalamini bağlayabilir. Bir günde salgılanan İF 40-80 mcg kadar kobalamini bağlamak için yeterli miktardadır (10, 21).

Transkobalamin II (TC II): İntestinal sistem mukoza hücrelerinden ya da vücutta hali hazırda bulunan B12 vitaminini alarak vitamini kullanacak bölgelere taşımakla görevlidir. TC II plazmada, beyin omurilik ve seminal sıvılar gibi vücut sıvılarında bulunur. Kobalamine bağlandığında aracısız veya diğer proteinlerle birlikte polimerize olur. Plazmada ise TCII molekülüne MeCbI ve AdCbI bağlanır, TCI molekülüne ise yalnızca MeCbI bağlanabilir (18, 26, 27).

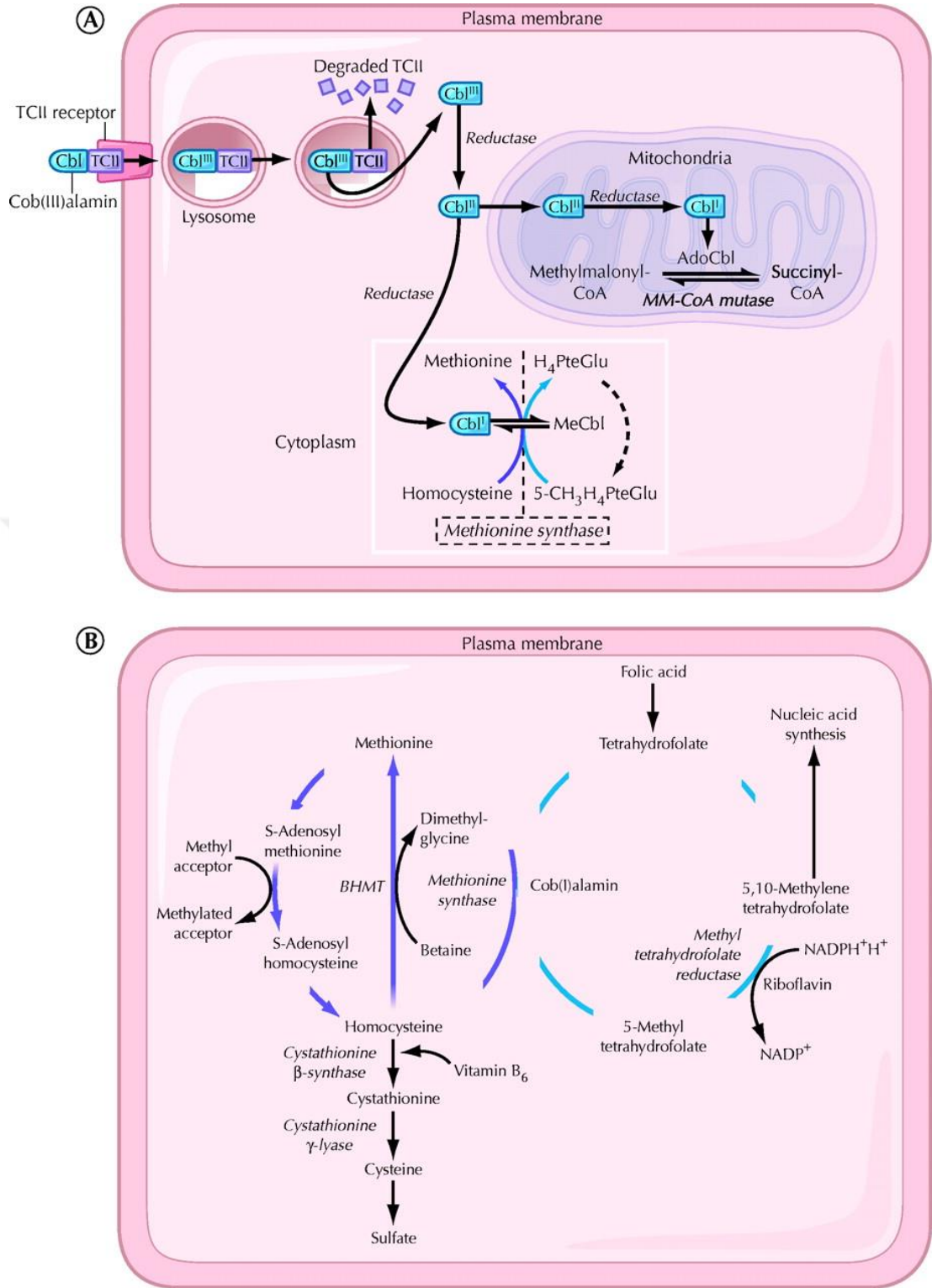
Haptokorrin (HC): 46-kDa ağırlığında farklı derecede glikolize olmuş, farklı şekillerde, TCO, TCIII, R- bağlayan protein ve kobalofilin, isimlendirilen glikoproteindir. Haptokorrin geni 11. kromozomda kodlanmaktadır (TCN I; 11q12.1). Haptokorinler miyeloid hücreler ve diğer birçok hücreler tarafından sentez edilebilmektedir. Plazmadaki haptokorrinlerin ana kaynağı granülosit hücreleridir. Bunun dışında daha az oranda ekzokrin bezlerin epitel ve duktal hücrelerinde sentezlenmektedir. Gözyaşı, safra, anne sütü, tükürük, fetal sıvı, testis sıvısı gibi salgılarda, trombositlerde, karaciğer hücreleri de haptokorrinler için kaynak sağlamaktadır (28, 21). Plazma kobalaminlerinin yaklaşık % 70-90 kadarı haptokorrinler ile bağlanmaktadır. Kobalamin bağlayan proteinler içerisinde kobalamine en fazla ilgiyi gösteren haptokorrinlerdir (29, 23). Haptokorrinler aynı zamanda B12 vitamininin mikroorganizmalar tarafından kullanılmasını engeller ve üriner sistemden atılmasını azaltır. Konakçı savunmasında önemli göreve sahiptir. Bu koruyucu özelliklerine rağmen vücutta haptokorrinlerin önemi tam anlaşılamamıştır. Gastrik salgılar, tükürük kaynaklı haptokorrinleri ve gastrik pariyetal hücrelerinden sekrete edilen haptokorrinleri içermektedir (27). Beslenmeyle alınan kobalaminler ve kobalamin türevleri haptokorrinlerle bağlanıp karaciğere taşınır. Bu kobalaminlerin bir kısmı safra yoluyla atılırlar. Gerçek kobalaminler ise İF'e bağlanır, bağırsak mukozasından yeniden emilir, kobalaminlerin analoglarıysa bağıraktan atılır (30).

Doğuştan haptokorrin eksikliği saptanan hastaların birçoğunda B12 vitaminine yanıt vermeyen atipik nörolojik semptomların geliştiği gösterilmiştir (21).

Kobalaminlerin Dokuya Taşınması

Kobalamin plazmaya geçtikten sonra burada 2 ayrı proteine bağlanmaktadır. Plazmadaki taşıyıcı proteinlerden birini TCII oluşturmaktadır. İntestinal sistem mukozalarından veya vücutta hali hazırda depolanmış olarak bulunan dokulardan, B12 vitamin ihtiyacı bulunan hücelere, kobalamin TCII ile taşınmaktadır. Böyle fizyolojik öneme sahip olan TCII, plazmada bulunan toplam B12 vitamininin sadece % 10-30'luk kısmını bağlayabilmektedir. Bunların dışında yer alan kobalamin vitamini ise haptokorrinlere bağlanır, en çok TCI ile bağlanmaktadır. TCII insan serumundaki doymamış kobalamin bağlayan protein yükünün büyük kısmından sorumlu tutulmaktadır. TCII farklı dokulara hızlı bir şekilde kobalaminin taşınmasını sağlamaktadır. Bu farklı dokuların hücre membranlarında TCII-CbI protein kompleksi için reseptör bulunmaktadır (Şekil 4.4 A-B) (21, 29).

Karaciğer TCII-B12 protein kompleks reseptörü, endotelial hücre membranlarında bulunur iken karaciğer hücresi ve kupffer hücre membranlarında bulunmaz. TCII-B12 vitamini kompleksi reseptöre bağlanması kalsiyuma bağımlı, geri dönüşümlü ve doyurulabilir bir olaydır; ancak ısı ve enerjiye bağımlı bir olay değildir. Reseptöre bağlandıktan sonra, TCII-CbI protein kompleksi hücre membranından cep oluşturarak, geri dönüşümsüz olarak, hücre içerisine alınması gözlenir. TCII-CbI protein kompleksi gerekli hücreye ulaştığı zaman lizozomlar tarafınca hücre içine alınır, protein kompleksi lizozomal enzimlerce ayrıştırılır ve vitamin OHCbI şeklinde TCII üzerinden ayrılır. OHCbI bu basamak sonrası MeCbI ve AdoCbI formlarına dönüşür. Lizozomlar tarafından ayrıştırılan kobalamin proteinin sitoplazma kısmına geçmesi taşıyıcı sistem tarafından sağlanır. Bu taşıyıcı sistemde herhangi bir kusurun ortaya çıkması halinde kobalamin-F (CbI-F) adında hastalık ortaya çıkar (31-33).

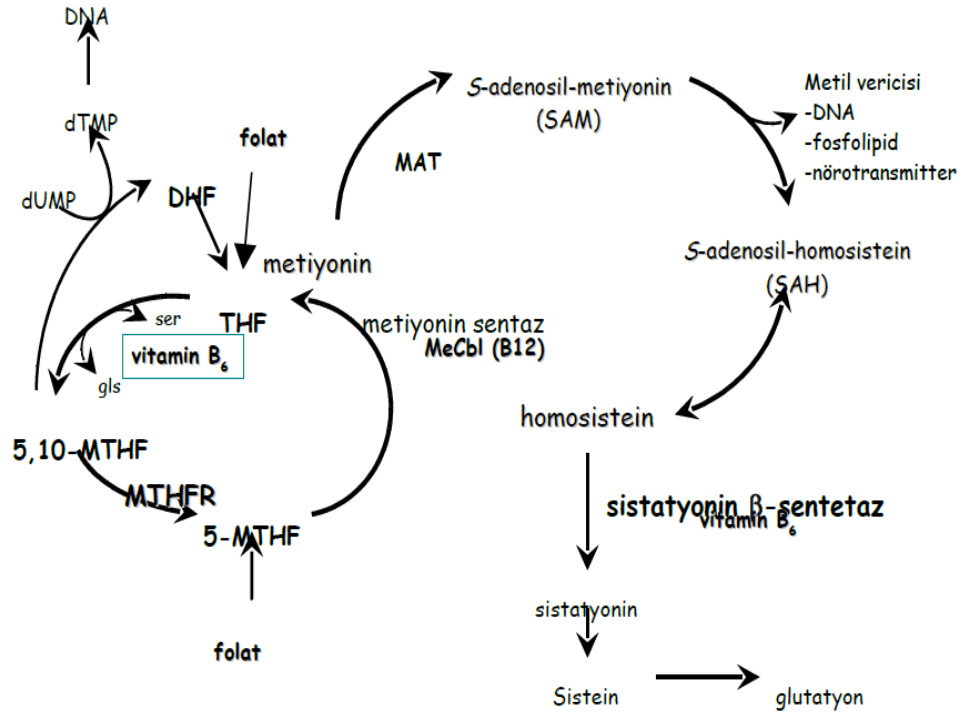


Şekil 2.4. A. Kobalamin transporthu ve hücresel emilimi (32) **B.** Kobalaminin intrastoplazmik basamakları

2.1.7. B12 Vitamininin Biyokimyasal Özellikleri

Enzim aktifleştiricisi bakımından görev alan B12 vitamini bileşiklerinin hücre içinde sentezi için birkaç enzimatik reaksiyona ihtiyaç duyulmaktadır. Kobalt atomu plazmadaki kobalamin bileşiklerinde +3 değerlikli ve stabil durumdadır. B12 vitamini aktif koenzim formuna dönüşmeden önce kobalt iyonu +1 veya +2 değerlikli labil formuna dönüştürülmelidir. Sitoplazmik kobalamin redüktaz enzimiyle Cbl-Co^{+3} Cbl-Co^{+2} 'ye ve mitokondride yer alan kobalamin redüktaz enzimiyle Cbl-Co^{+2} Cbl-Co^{+1} 'e dönüşmesinde görev almaktadır. Bu intrasellüler değişimin konjenital defektleri homosistinüri ve metilmalonik asidüriye sebebiyet vermektedir (21, 34, 35). İnsan vücudunda vitamin B12 iki önemli reaksiyonda koenzim olarak görev almaktadır (36, 37).

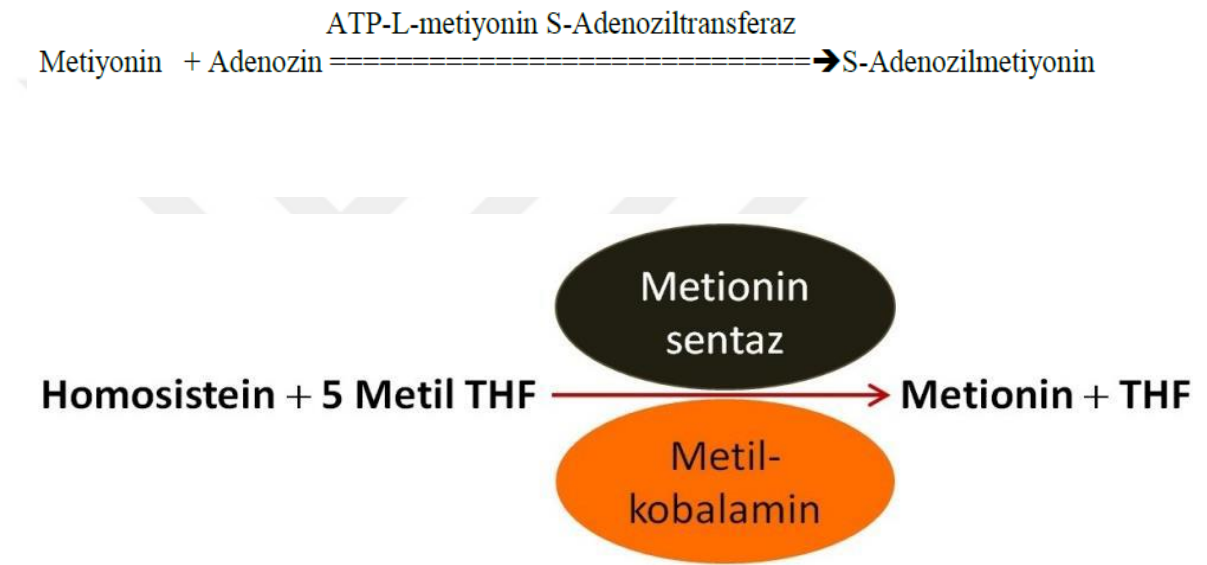
Birinci Reaksiyon: Metiyonin sentaz enzimi aracılığı ile, homosistein proteininden metiyonin aminoasit sentez etmektir. Sitoplazmada oluşan bu reaksiyonda koenzim olarak MeCbl görev almaktadır. Bu tepkimede eş zamanlı koenzim olarak folat (N5-metiltetrahidrofolat) (5-metil-THF) da gerekmektedir. MeCbl eksikliğinde folik asit, metil-THF formunda kalmaktadır (Şekil 4.5) (36).



Şekil 2.5. Homosistein döngüsü (36)

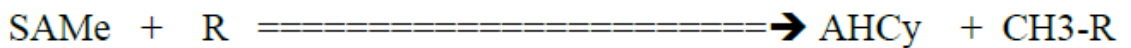
d TMP= Deoksitimidin monofosfat, d UMP= Deoksiüridin monofosfat, gls= glisin, ser= serin, DHF= Dihidrofolat, THF= Tetrahidrofolat, MTHFR= Metilentetrahidrofolat redüktaz, 5-MTHF= 5-Metil tetrahidrofolat, 5,10-MTHF= 5,10-Metilen tetrahidrofolat, MAT= Metiyonin Adenozil Transferaz

Metiyonin sentezi: Besinlerle alınan metiyonin, transport sistemi aracılığıyla hücre içerisine taşınmaktadır. Hücrede bulunan metiyonin adenozinleştirilerek S-Adenozilmetiyonin (SAM) oluşmaktadır. Bu reaksiyonun gerçekleşmesinde adenozin trifosfat (ATP)-L-Metiyonin S-Adenoziltransferaz enzim görev almaktadır (Şekil 4.6) (18).

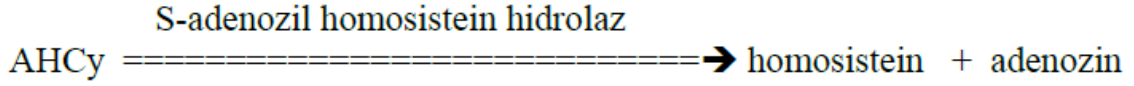


Şekil 2.6. Metiyonin Sentezi

S-Adenozilmetiyonin: Reaksiyonların büyük bir kısmında metil grubu vericisi bakımından görev almaktadır. Metil grubunun bırakılmasıyla S-Adenozilhomosistein (AHCy) proteini oluşur. Fosfatidilkolin, miyelin, melatonin, katekolaminler, deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) sentezindeki tepkimelerde görev alır (18).

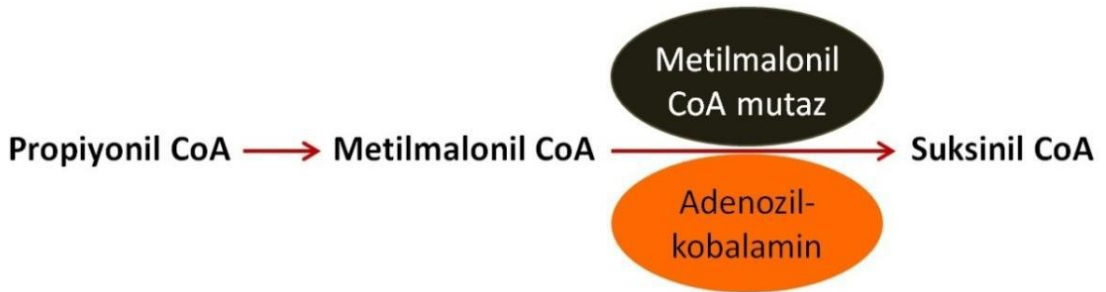


Adenozilhomosistein: Hidrolaz enzimiyle S-Adenozilhomosistein, homosistein ve adenozin şeklinde hidroliz edilir. Bu basamak sonrasında homosistein, metiyonin sentaz enzimiyle yeniden metiyonin formuna dönüştürülür (re-metilasyon) (18).



İnsanlarda metiyoninin tekrar sentez edilebilmesi için bu reaksiyon ana rolü oynamaktadır. Bu reaksiyonun özelliğini kaybetmesi durumunda metiyoninin plazma seviyelerinde düşme gözlenir ve bunu sonucunda büyüme, gelişme geriliği ortaya çıkar. Folat ve kobalamin eksikliğinde ise bu reaksiyonda bozulma olduğundan megaloblastik anemi ile sonuçlanan ciddi hematolojik bozukluklar ortaya çıkabilmektedir (18,21,38).

İkinci Reaksiyon: Propiyonat katabolizmasındaki basamak olarak metil malonil koenzim A'dan (CoA) süksinil Co sentezini gerçekleştirmektedir (Şekil 4.7). Metil malonil CoA mutaz enzimi tarafınca oluşmaktadır. Bu reaksiyon için enzim yardımcılığı açısından AdoCbI rol almaktadır. Kobalamin eksikliğine bağlı ikinci basamağın hasarlanması sonucunda, istenmeyen bazı biyokimyasal tepkimeler meydana gelmektedir. İdrarda ve plazmada yükselmiş metilmalonikasit (MMA) seviyeleri gözlenir. Artan MMA'lerdeki birikime bağlı olarak ikincil bir takım istenmeyen etkiler görülebilir. Bu yan etkiler arasında kemikiliğinde kök hücre proliferasyonunun inhibe edilmesi, asidoz, hiperglisemi ve olasılıkla diğer enzimlerin inhibe edilmesi sayılabilir (35, 39, 40, 41, 42).



Şekil 2.7. Süksinil CoA sentezi (39)

2.1.8. B12 Vitamininin Fizyolojik Önemi ve Fonksiyonu

Vitamin B12'nin hayati görevi folik asitle birlikte hücre çoğalması ve bölünmesi nde ihtiyaç duyulan DNA yapımını sağlamaktır. Folik asit vitamininin aktif formu olarak tetrahidrofolat (THF) aracılığıyla hücre içinde sentez edilen THF analogları, pürin ve pirimidin bazlarının senteziyle DNA sentezinde ihtiyaç duyulan karbon birleştirme tepkimelerini gerçekleştirmektedirler. Bu analogların sentez edilmesi vitamin B12'nin enzim yardımcısı türevi olan MeCbl tarafından sağlanmaktadır. Metiltetrahidrofolatın folat ko-faktörüne (5,10 –metilentetrahidrofolat ve benzeri gibi), diğer adı ile tek karbon dönörüne, dönüşmesi için ilk olarak metil grubunu kaybedip tetrahidrofolat formuna dönüştürülmesi sağlanmalıdır. Bu reaksiyon homosisteinden metiyonin senteziyle gerçekleşmektedir. Bu tepkime metiyonin sentez tepkimesi olarak adlandırılmaktadır (43, 44, 45). Folat kofaktörleri belli bir sırayla (folat kofaktörleri siklusu) ilk önce birbirlerine sonrasında ise THF'a dönüşmektedir. Bu dönüşüm DNA sentezi için ihtiyaç duyulan pürin ve pirimidin baz sentezi, timidilatın sentezi ve serinden glisin sentezi tepkimelerine bağımlı şekilde sürdürülmektedir (1,46,47). B12 vitamini eksikliği durumunda, folik asidin etkin formu olan THF hücre içinde azalır iken diğer taraftan THF'nin MeCbl aracılığıyla metil grubu eklenmesiyle meydana gelen metil THF formuysa hücre içerisinde biriktiği gözlenir. Bu duruma metil-folat tuzağı adı verilmektedir. Bu tepkimenin sonucu olarak folik asit siklusu ve buna bağımlı DNA sentezlenmesi bozulur. RNA sentezi için, DNA'nın aksine, timidilat sentezine ihtiyaç duyulmamaktadır. Bunun sonucunda folat ko-faktörleri siklusu ve siklusa bağımlı DNA sentezi bakımından tepkimelerinde hızında yavaşlama görülür veya kesilir. Bunların hepsi kemik iliğindeki megaloblastik değişikliklerin yapısını oluşturmaktadır. Kırmızı kan hücre öncüsü olan temel hücrelerin çekirdeklerindeki bölünmenin yavaşlamasına rağmen stoplazmanın gelişme hızında bozulma olmamaktadır. Sonuç olarak normal olmayan yapıda iri hücreler meydana gelir ve normo-blastların yerine geçmektedir (megaloblastik eritropoez). Bu basamakta hücrelerin bir kısmı hasar görür, ayrışır takibinde ölüm gerçekleşir (inefektif eritropoez) (1, 48).

Santral ve periferik sinir sistemi içerisinde yer alan bir takım nöronların yapılarını ve fonksiyonlarını devam ettirebilmeleri için B12 vitaminine ihtiyaç duyulmaktadır. B12 vitamini eksikliğinde metiyonin ve onun türevi olan S-adenozilmetiyoninin azalması ile miyelin ve nöron membranı fosfolipidlerinin

transmetilasyonu bozulmaktadır ve bunun sonucunda da asıl olarak spinal kord ve serebral kortekste hasara neden olan, demiyelinizasyonla birlikte nöron yıkımının birlikte görüldüğü nörolojik hastalık olan subakut kombine dejenerasyon meydana gelmektedir (49,50,51,52).

Hematoloji ve sinir sistemi üzerindeki etkileri birbiri üzerine etkisi olmadan, bağımsız bir patogenezele oluştuğu düşünülmektedir.

Bu durumun desteklendiğini gösteren esas bulgular:

1) Pernisyöz anemi ve B12 vitamini eksikliği sonucunda ortaya çıkan megaloblastik anemili hastalarda kansızlıkla beraber sinir sistemine ait patolojide her zaman birliktelik görülmez. Sinir sistemine ait patoloji bazı durumlarda hematolojik hasar oluşmadan da ortaya çıkabilir

2) Böyle iki grubun beraber görüldüğü hastalarda hasarın şiddeti arasında çoğunlukla bir benzerlik bulunmamaktadır.

3) Folik asit verildiği zaman B12 vitamin eksikliği saptanan anemilerde hematoloji sistemine ait bozuklukların düzelmesine rağmen sinir sistemine ait bozukluklar çoğunlukla düzelmez, bazı durumlarda çok daha kötüleştiği gözlenmiştir (1).

2.1.9. B12 Vitamin Eksikliği

B12 Vitamin Eksikliğini Prevalansı

Vitamin B12 eksikliği dünya üzerinde çok sık rastlanılan bir problem olarak görülmektedir (53). Prevalansının genel popülasyonda yaklaşık %20 olduğu belirtmektedir (29). Ülkemizde yapılan bir çalışmada çocuk ve adolesanlarda B12 vitamin eksikliği prevalansı %5.9 rapor edilmiştir (54). Gelişme aşamasında olan ülkelerde ve geri kalmış ülkelerde bu rakam çocuklarda %40 ile %80 arasında değişiklik göstermektedir (53). B12 vitamini eksikliğini görülme oranı yaş ile beraber artış göstermektedir (4). B12 vitamin eksikliği görülme oranı B12 vitamin ölçümünde kullanılan tekniğe ve normal aralık değerlerine göre değişmektedir (55-57).

B12 Vitamini Eksikliği

Çocuklarda B12 vitaminin eksiklik sebepleri dört alt sınıfta incelenebilir;

1) Yetersiz alım

- 2) Emilime ait problemler
- 3) Transport sistemine ait problemler
- 4) Metabolizmaya ait problemleri

B12 Vitamininin Yetersiz Alımı

Erken çocukluk çağındaki eksikliğin asıl sebebi annenin B12 vitamininin yetersiz oluşudur. Doğumdan önce plasenta yolu ile doğumdan sonra öncelikli olarak anne sütü ile beslenen bebeklerde beslenme boyunca B12 vitamini alımı yetersiz olduğu için, erken dönemde eksiklik bulguları gözlenmektedir (58-62).

Başlıca B12 vitamininin besinsel kaynağını hayvansal ürünler oluşturmaktadır. Tüm yaş gruplarında yirmidört saat içerisindeki alım 2 µg/24 sa'den az olduğu zaman B12 vitamini eksikliği gözlenir. Diyetel B12 vitamininin eksikliği, hayvansal proteinleri hiçbir şekilde almayan katı vejetaryenlerde veya sosyoekonomik durumu kötü olan topluluklarda görülmektedir. Öte yandan ekonomik açıdan kötü koşullar altında olan topluluklarda, temizlik esaslarına uyulmadan hazırlanmış olan besinlerde bulunan küçük organizmalar B12 vitamini bakımından kaynak oluşturarak şiddetli eksiklik gelişimine sebebiyet vermektedir (58, 63). B12 vitamininin büyük kısmı (2-5 mg) vücutta depolandığı için önemli emilim bozuklukları durumlarında dahi ortalama 2-5 sene sonrasında vitamin B12 yetersizliği gözlenir. Çocuklar, yaşlılar, alkol bağımlıları, yoğun vejeteryan diyeti yapanlar ve protein açısından yetersiz beslenen fenilketonüri hastalarında B12 vitamin eksikliği bakımından oldukça riskli kabul edilmektedirler (64, 65).

B12 Vitamini Emilim Bozuklukları

Besinlerle yeterli miktarda B12 vitamini alınmasına rağmen emiliminin sağlanamaması durumunda B12 vitamini eksikliği gelişmektedir. Fonksiyon bozukluğu veya intrinsek faktör eksikliği bunların başlıca nedenidir.

Doğumsal İntrinsek Faktör Eksikliği

GIF; 11q13 geninin (intrinsic faktörü kodlayan gen) mutasyonu sonucu meydana gelen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Mutasyon sonucunda mide pariyetal hücrelerinden IF salgılanamaması veya IF fonksiyon bozukluğu gözlenmektedir. Fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak, IF'nin bağırsak lümeninden geçerken hızlı yıkıma uğraması, kobalamine veya IF reseptörüne karşı ilgisinin düşük

olmasına bağılı olarak B12 vitamininin emiliminde azalma gözlenir. Doğumsal IF eksikliği-fonksiyon bozukluğu olan hastalarda mide mukoza yapısı ve asit sekresyonunda herhangi bir anormallik saptanmaz. Laboratuvar tetkiklerinde metilmalonik asit ve homosistein düzeylerinde hafif artış gözlenir. Doğumsal durumlarda IF'e ya da mide pariyetal hücrelerine karşı gelişen antikorlar görülmez (2, 36, 43). Doğum öncesi anneden geçen B12 vitamin miktarına göre klinik bulguların gelişimi 6-8 ay arasında ortaya çıkabilmektedir. Ancak parsiyel eksiklik olduğu zaman klinik bulgularda 12 yaşa kadar gecikme görülebilir (44-46).

Mide mukozasında hasarlanma (koroziv hasar, atrofik gastrit), midenin bir kısmının çıkartıldığı durumlarda, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında, terminal ileumun çıkartıldığı durumlarda; İntrensek faktör üreten mukozanın kaybının olduğu durumlar da B12 vitamininin emiliminde bozukluk görülebilir (29,66,67). B12 vitamininin emilimini egelleyen diğer etkenler ise; *H. pylori* enfeksiyonu, ince bağırsaklarda bakteriyel aşırı çoğalma, çölyak hastalığı, pankreas yetmezliği, *Diphyllobothrium latum* (serbest Cbl ya da IF-Cbl'yle beslenir), *Giardia lamblia*, *Strongyloides stercoralis* gibi parazit hastalıkları ve şelatörler yer almaktadır (fitat, etilendiamin tetraasetik asit-EDTA, kalsiyum) (29, 66).

Imerslund-Grasbeck Sendromu (IGS)

İlk kez Imerslund tarafınca Norveç hastalarında, Grasbeck ve ark. olarak da Finlandiya hastalarında tespit edilmiştir (68). Otozomal resesif geçişli, intestinal selektif kobalamin emilim kusuru ve idrarda protein kaybıyla seyreden bir hastalık olarak ortaya çıkmaktadır. Imerslund-Grasbeck Sendromu tüm dünyada görülmekte olup Finlandiya, Norveç ve Ortadoğu ülkelerinde daha fazla saptanmaktadır. İleumdaki kubilin-amnionless reseptör kompleksi kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Kubilin genindeki (CUBN; 10p13) mutasyonlarda Fin tipi megaloblastik anemi, Amnionless genindeki (AMN; 14q32.32) mutasyonlarda ise Norveç tipi megaloblastik anemi gözlenir. Ortadoğu kökenli hastalarda ise her iki gen mutasyonları nadir rastlanılmaktadır.

Kubilin ve amnionless proteinleri terminal ileumun mikrovillus membranlarında birlikte yer almaktadır. Kobalamin-IF kompleksi epitelyal 'Apoprotein A1, high density lipoprotein' metabolizmasında ve ileum epitel hücrelerinde endositozisinde reseptör rolüne sahiptir. Böbrek proksimal tubülüslerinde ve yolk kesesinde de salgılanmaktadır. CUBAM kompleksinin alt birimlerini Kubilin ve amnionless proteinleri

oluşturmaktadır. Bu yüzden kubilin ve amnionless proteinlerdeki mutasyona bağlı olarak CUBAM kompleks proteinin fonksiyonunda bozulma olmakta ve B12 vitamininin emiliminin bozukluğunda rol almaktadır (29, 69, 70). CUBAM reseptörü böbrek proteinlerinin yeniden emiliminde de rol almaktadır ve hastaların yaklaşık %85-90'ında böbrek tübul hücrelerinde protein emilim hasarına bağlı olarak idrarda protein gözlenirken bunun haricinde böbrek fonksiyonlarında bozukluk görülmez (68). 25-hidroksi vitamin D proteinini bağlayan kompleksin tekrar emilimi de kubilin proteini tarafından sağlanmaktadır. Bu yüzden Imerslund-Grasbeck sendromunda da D vitamini yetersizliği görülebilmektedir. Imerslund-Grasbeck sendromunda mide yapısı, asit salgısı ve IF sentezi normaldir. Çoğunlukla 1-5 yaş arasında başlayarak, büyüme-gelişme geriliği, megaloblastik anemi ve tekrarlayan enfeksiyonlar gibi B12 vitamini eksikliğine bağlı bulgular gözlenmektedir. Homosistein ve Metilmalonik asit düzeylerinde hafif artış saptanır. Parsiyel defektler daha geç başlangıçlı olup ve hafif bulgular ile semptom verebilir.

B12 Vitamini Transport Bozuklukları

B12 vitaminin kanda ve dokularda taşınma aşamasında ihtiyaç duyulan proteinlerin sentezindeki çeşitli bozukluklardan kaynaklanabilir ve buna bağlı olarak B12 vitamini eksikliği gelişebilir.

Haptokorrin (Transkobalamin I) Eksikliği

Haptokorrin sentezleyen gendeki (TCN1; 11q12.1) mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Serum vitamin B12 seviyeleri düşük olmasına rağmen TC II'nin bağladığı B12 vitamin seviyeleri normal olduğu için eksikliğe bağlı bulgular saptanmaz. Metilmalonik asit ve homosistein serum düzeyleri normaldir. Psödokobalamin eksikliği olarak da bilinmektedir.

Transkobalamin II Eksikliği

Otozomal resesif geçişli, kobalamin taşıyan proteinlerden TC II sentezleyen gendeki (TCN2; 22q12.2) heterozigot ya da homozigot mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. TC II, kobalaminin bağırsaktan kana taşınmasında ve hücrelere alınmasında görev almaktadır. Haptokorrin düzeyleri normal olduğu için ölçülen serum vitamin B12 seviyeleri de normaldir. Fakat kobalaminin hücreye geçişi bozulduğu için eksiklik bulgularına rastlanabilir ve bu bulgular erken dönemde gözlenir. Serum B12 vitamini düzeyi normal olmasına rağmen ağır megaloblastik anemi, büyüme-gelişme

geriliği, pansitopeni, metilmalonik asidüri ve immun yetmezlik ile beraber tekrarlayan enfeksiyonlar gibi B12 vitamini eksikliğine bağlı bulgular gözlenmektedir. Kemik iliği hiposellülerdir. Tedavi edilmeyen hastalarda 6-30 ay kadar bir süre içerisinde mental gerilik ve nörolojik bozukluk gibi bulgular görülebilir (71, 72, 73).

B12 Vitamini Metabolizma Bozuklukları

B12 vitamini, hücreler içerisinde aktif olan AdoCbl ve MeCbl formuna dönüşür ve bu kofaktörler birbirinden farklı reaksiyonda enzim yardımcısı olarak yer alır (Şekil 4.8) (34, 74).

1. Homosistein ve THF proteininden metiyonin sentez enzimiyle metiyonin sentezi
2. Metilmalonil CoA molekülünden metilmalonil CoA mutaz enzimiyle süksinil CoA sentez edilmesi

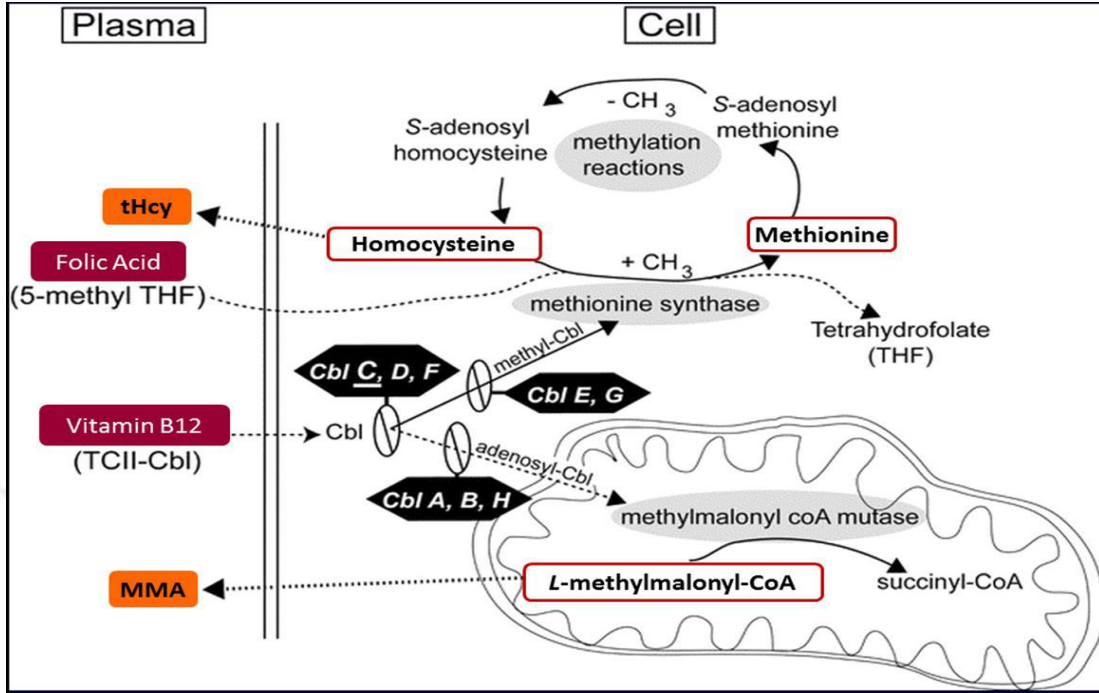
Adenozilkobalamin Eksikliği (Metilmalonik Asidüri)

Metilmalonil CoA'dan süksinil CoA sentezlenmesinde görev alan metilmalonil CoA mutaz enziminin aktivitesi için koenzim olarak AdoCbl gerekmektedir. AdoCbl eksikliğinde plazmada ve idrarda metilmalonik asit (MMA) seviyelerinde yükseklik saptanır, MMA birikir ve yüksekliğe bağlı sekonder yan etkiler görülür. AdoCbl sentezinde yetersizlik olan hastalar da B12 vitamini tedavisi sonrası düzeylerde yükselme gözlenir. AdoCbl eksikliği klinik olarak CblA ve CblB olarak idrarda metilmalonik asit atılımıyla iki sınıfta incelenir (75, 76).

CblA Tipi Metilmalonik Asidüri: AdoCbl sentezlenmesindeki son iki basamak mitokondride gerçekleşen kobalaminin redüksiyonu ve AdoCbl sentezinde gerekli adenozilasyonunu içermektedir. Kobalaminin mitokondriye girişinde kusur gelişmesine bağlı olarak AdoCbl sentezlenemez ve sonuçta metilmalonik asidüri gözlenir (77).

CblB Tipi Metilmalonik Asidüri: AdoCbl sentezinde görev alan kobalamin transferaz enzimi kodlayan MMAB geninde (12q24.11) mutasyonuna bağlı olarak AdoCbl sentezlenemez ve idrarla metilmalonik asit atılımı ortaya çıkar. Doğum sonrası 6. Ay civarına kadar ortaya çıkan, proteinden zengin besinler ile beslenmeyi takiben, hipotoni, beslenme bozukluğu, tekrarlayan kusma, dehidratasyon, büyüme ve gelişme geriliği, hepatomegali gibi hızlı ilerleyen bulgular görülür. Mortalitesi çok yüksektir. Serum

kobalamin düzeyleri normal olmasına rağmen metabolik asidoz, metilmalonik asidüri, ketonüri, hiperglisinemi hiperamonyemi ve pansitopeni gözlenir (78).



Şekil 2.8. Metiyonin ve süksinil CoA sentezi (75)

Kombine Adenozilkobalamin ve Metilkobalamin Eksikliği (Metilmalonik Asidüri ve Homosistinüri)

AdoCbl ve MeCbl koenzimlerin seviyelerinde düşmeye bağlı olarak metilmalonil CoA mutaz ve metiyonin sentaz enzimlerindeki aktiviteler etkilenir. Homosistinüri ve kombine metilmalonik asidüri gözlenir. Hastalığın farklı alt sınıfları hücre içinde olan mekanizmalarına göre CblC, CblD, CblF olarak üç grupta sınıflandırılır (79, 80).

CblC Tipi Metilmalonik Asidüri ve Homosistinüri: Vitamin B12 metabolizmasında gözlenen doğumsal hastalıdır. MMACHC genindeki (1p34.1) homozigot ve heterozigot mutasyonlar sonucunda gözlenir. Erken başlangıçlı CblC hastalığında, ilk bir yaşta hipotoni, gelişme geriliği, beslenme bozuklukları gibi bulgular ortaya çıkar. Mikrosefali, hafif yüz anomalileri, ilerleyici perimaküler dejenerasyonlu pigmenter retinopati, doğumsal kalp hastalıkları ve nörolojik sekellerle birlikte metabolik asidoz, trombotik mikroanjyopati, pansitopeni, anemi, metilmalonik asidüri ve homosistinüride gözlenen diğer bulgular arasındadır. Hastaların üçte birinde ilk bir ay içinde ölüme sebep olur. Geç başlangıçlı CblC hastalığı sonucunda ise dört yaşını geçince, daha zayıf

mutasyonlarda 20 yaşını geçince bulguların ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu hastalarda akut nörolojik bozukluklar (spastisite, deliryum, psikoz ve ekstrapiramidal bulgular) tespit edilmiştir. İleri dönemlerde ki CblC hastalığında hastaların aldığı tedavinin cevabı ve uzun dönem yaşam süreleri daha iyi olup erken başlangıçlı hastalarla kıyaslandığında daha nadir nörolojik hasar geliştiği gözlenmiştir (81, 82).

CblD Tipi Metilmalonik Asidüri ve Homosistinüri: MMADHC genindeki (2q23.2) mutasyon sonucunda kobalamin molekülündeki +3 formundaki kobalt atomu +2 formundaki kobalamin redüktaz enzim hasarı sonucunda metilmalonik asidüri ve homosistinüri gözlenir. Sadece homosistinüri olan hastalar varyant 1, sadece metilmalonik asidüri olan hastalar varyant 2 şeklinde sınıflandırılır. Tromboemboliye bağlı serebrovasküler hastalık, megaloblastik anemi, sinir sistemine ait patolojiler (konvülsiyon, beyin dokusunda azalma gibi) ortaya çıkabilir (83).

CblF Tipi Metilmalonik Asidüri ve Homosistinüri: LMBRD1 genindeki (6q13) heterozigot ve homozigot mutasyon sonucu görülen metilmalonik asidüri ve homosistinüriyle giden bir hastalıktır. Kobalaminin lizozomdan sitoplazmaya salgılanmasında sorun vardır. Lizozomlarda vitamin B12 depolanması gözlenir. Olgularda doğum tartısında düşüklük, ağız içi lezyonlar, beslenme bozuklukları, ciltte kızarıklık, sık ortaya çıkan enfeksiyon gibi bulgular gözlenmektedir. Makrositik anemi, trombositopeni ve nötropeni gibi hematolojik bulguların çıkmasına sebep olur. Kan ve idrarda metilmalonik asit ve homosistein düzeylerinde yükseklik gözlenir (84).

Metilkobalamin Eksikliği (Homosistinüri)

Metilkobalamin koenzim sentezinin bozukluğu sonucunda metiyonin sentaz enzim aktivitesinde azalmaya bağlı olarak homosistinüri ve hipo metiyoninemi gözlenmektedir. Hücre içi grupları açısından CblE, CblG olmak üzere iki sınıfa ayrılır (85).

CblE Tipi Homosistinüri: Metiyonin sentaz redüktaz genindeki (5q15.31) mutasyona bağlı olarak görülen otozomal resesif geçişli hastalıktır. Metiyonin sentaz aktivitesinde defekt yoktur. AdoCbl sentezi normal iken MeCbl sentezinde eksiklik gözlenir (86).

CblG Tipi Homosistinüri: Metiyonin sentaz genindeki (1q43) mutasyona bağlı olarak gözlenen otozomal resesif geçişli hastalıktır. CblG hücrelerine SAM bağlanmasında bozukluk vardır. Klinik olarak CblE tipi homosistinüriye benzer bulgular görülür, CblE'den komplementasyon analizleri ile ayrılabilir. Hastalarda klinik olarak 2 hafta ile

3 yaş arasında başlayan letarji, kusma, beslenme bozuklukları, spastisite, hipotoni, ataksi, psikomotor retardasyon görülür. Megaloblastik anemi, homosistinüri ve hipometiyoninemi saptanır (87).

ABCD4 Gen Mutasyonu

ABCD4 geni, peroksizomal membranlarda transport ile (import-export) görevli olan ABC proteinlerini kodlar. ABC proteinlerinin eksikliğinde, B12 vitamininin lizozomdan salınmasında defekt ile sonuçlanır. Bu hastalık yeni tanımlanmış olup, ‘ATP-Binding Cassette, Sub-Family D -ALD-4’ geninde (ABCD4; 14q24.3) kusur vardır. Lizozomal membran proteinlerinden LAMP1 ve LMBD1 de ABC sınıfında proteinlerdir. Cb1F Tipi Metilmalonik Asidüri ve Homosistinüride LMBD1 eksik olduğu için iki hastalıkta benzer klinik bulgular saptanır (83, 88).

2.2. Yenidoğan Döneminde Vitamin B12 Eksikliği

Erişkinlerde ortalama 2-3 mg vitamin B12 deposu bulunmaktadır. B12 vitamin deposu normal olan annelerin yenidoğan bebeği 25 mcg vitamin B12 deposu var iken, vitamin B12 eksikliği tespit edilen annelerin bebeklerinde vitamin B12 deposu ortalama 3 ile 5 mcg kadardır. Doğum sonrası ilk saatlerdeki süt ve/veya hayatın ilk haftalarındaki anne sütü, diğer günlerdeki sütlerden daha fazla oranda B12 vitamini içermektedir (1,72). Anne sütünde bulunan vitamin B12 düzeyi, annenin depolarından daha çok diyet ile alınan B12 vitamini miktarına bağlıdır. Doğumdan sonra bebeğin vitamin B12 deposu yetersiz olmasına rağmen, hayatının en az birkaç haftasının ihtiyacını karşılayacak düzeydedir (89, 90).

Vitamin B12 deposu yeterli, herhangi bir sağlık problemi olmayan erken çocukluk döneminde, plazma vitamin B12 düzeyleri 6 ayın sonlarında azalma gözlenir fakat tamamlayıcı beslenmeye başlamayla birlikte, serum vitamin B12 seviyeleri yeniden yükselişe geçer. Eğer ek gıda alımında gecikme olur veya ek gıda verilmez ise 6.aydan sonra B12 vitamini eksikliği görülme oranında artış olur (91).

Doğum öncesi üçüncü 3 aylık dönemde ve doğum sonrası 3-6 aylık dönemde beyin gelişimi ve myelinizasyon hızının en fazla olduğu dönemdir. Eğer annenin B12 vitamininde eksiklik var ise bebekte vitamin B12 eksikliği erken dönemde gözlenir. B12 vitamin eksikliği olan annenin bebeğinde, gebeliğin son üç ayında beyin miyelinizasyonu yavaş olacağından doğumda beyin dokusunda kayıplar ve gelişim geriliği gözlemlenebilir. Doğumu takiben birinci yılda beyin miyelinizasyonu çok hızlı

olmaktadır. Vitamin B12 düzeyi düşük olarak doğan bebeklerde beyin miyelinizasyon hızı çok yavaşlamıştır (92). B12 vitamin deposu yetersiz olan bebeklerde, hayatın ilk dönemlerinde tespit edilip tedavi edilmediği takdirde, geri dönüşü olmayan nörolojik hasara sebebiyet verebilir (93).

B12 vitamini düzeylerinde eksiklik saptanan bebeklerin, doğumdan sonraki ilk 1 aydaki gelişimlerinde herhangi bir anormallik gözlenmeyebilir. Bu bebeklerin yaklaşık %70 kadarında semptomlar 3-6. aylarda saptanabilir. Çoğunluklu olarak tespit edilen semptomlar hipotoni, uykuya meyil ve nöbetlerdir. Bunlara ek olarak ara sıra koma gibi ağır bulgular görülebilir. Tedaviye başladığımız yaşamın 3.-4. aylarında nörolojik semptomlar da tamamen düzelme görülebilir, devam edebilir veya önceki nörolojik bulgular daha da kötüleşebilir. Hastaların çoğunda miyelinizasyon tedavi başladıktan sonra 12.-13. aydan sonra tamamlanmış olmaktadır; ancak kraniyal MRI ile demiyelinizasyona bağlı semptomların 3 yıl kadar sürebildiği gözlenmiştir. Erken dönemde teşhis ve tedavi oldukça önem arz etmektedir (92, 94).

2.3. Annelerde Vitamin B12 Eksikliği

Pernisyöz anemi, gelişmiş ülkelerdeki vitamin B12 eksikliğinin saptanan yaygın sebebidir. Genç bayanlarda ve doğum sonrası annelerde daha sık gözlenmektedir. B12 vitamin eksikliği, erken dönemde tanı alıp tedavisinin başlanması halinde çocuklarda eksiklikten etkilenme çok beklenmez. Ancak klinik olarak anlamlı bulguları ve kansızlığı olmayan pernisyöz anemili gebeler de teşhis zor olduğundan tedavi edilememekte, sonuç olarak hem serum hem de sütte düşük seviyelerde B12 vitaminine sahip, kobalamin depolarında yetersizlik olan bebekler dünyaya getirirler. Özellikle sadece anne sütü ile beslenmeye bağlı olarak, bebekteki vitamin B12 deposu istenilen düzeyde seyredemez ve erken dönemlerde vitamin B12 eksikliğine bağlı semptomlar gözlenebilir. Eğer annenin plazmasında IF karşı oluşmuş antikorlar var ise, var olan bu antikorlar plasentadan bebeğe geçebilir ve fetüsteki antikor değerleri yüksek seyrederse doğum sonrası birkaç hafta boyunca intestinal kobalamin emiliminde defekt olur (21, 95, 96).

Gelişmekte olan ülkelerde annelerde B12 vitamin eksikliğinin bir başka önemli sebebi de *Diphyllbothrium latum*, *Giardia intestinalis* vb paraziter hastalıklar ya da intestinal sistemde beklenenin dışında mikroorganizma üremesi ayrıca terminal

ileumdan vitamin B12 malabsorpsiyona neden olan diğer paraziter enfeksiyonlar oluşturmaktadır (18).

IF üreten intestinal mukozanın kaybına neden olan ülseratif kolit, midenin rezeksiyonu, crohn hastalığı, terminal ileumun büyük bir kısmının rezeksiyonu gibi farklı durumlarda da B12 vitaminin emiliminde bozukluk gözlenmektedir. B12 vitamininin enterohepatik dolaşımdaki problemlerden dolayı ortaya çıkan emilim eksikliğine bağlı, safra kanalından bağırsak lümenine geçen vitamin yeniden emilemez ve sonuçta vitamin B12 eksikliğine bağlı bulgular daha erken dönemde ortaya çıkmaktadır (22).

2.4. B12 Vitamini Eksikliğinin Bulguları

B12 vitamini eksikliğinde DNA sentez bozukluğu sonucunda özellikle hızlı proliferen olan intestinal ve hematolojik sistemlere ait bulgular gelişmektedir. Metiyonin sentez bozukluğu sonucunda isemerkezi sinir sistemi miyelinizasyonu etkilenmektedir (34, 97).

Hematolojik Sistem Bulguları: B12 vitamini eksikliğine bağlı anemi gelişen hastalarda özellikle nötrofil ve trombosit sayılarında düşüklüğün beraber gözleendiği makrositer anemi saptanır. Ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) düzeylerinde artış saptanır. Kan yaymaları incelendiğinde nötrofillerin segment sayılarında artış ve oval makrositler görülür, kemik iliği hipersellülerdir. Kansızlığa bağlı bulguların başlangıcı sinsi ve yavaştır. Genellikle hastalar halsiz, iştahsız, kilo kaybetme, kilo alamama gibi bulgular dışında asemptomatiktir. Kansızlığa bağlı olarak kalp yetmezliği görülebilir. Bununla birlikte pozisyona ve aktiviteye bağlı solunum yetersizliği de görülebilir (66, 98).

Gastrointestinal Sistem Bulguları: Hastaların bir kısmında ise nörolojik ve hematolojik sisteme ait semptomlar belirgin değildir ve asıl gastrointestinal sisteme ait bulgular vardır. Bu bulgular iştah kaybı (%14-65), kiloda azalma (% 5-10), mide bulantısı, kabızlık, belirli aralıklarla ishal (%7-50), ağız yaraları ve pamukçuğu içermektedir. Bazı çalışmalarda pernisiyöz anemi tanısı alan hastaların ortalama % 50'sinde kırmızı, ağrılı dil (glossit) gözleendiği bildirilmiştir (21).

Nörolojik Bulguları: Sinir sistemi bulgularının şiddeti ile anemi derecesi arasında herhangi bir ilişki bulunmamaktadır. Anemi gözlenmeden de B12 vitamin eksikliği saptanan olguların % 25'inden daha fazlasında, sinir sistemine ait semptomlar ortaya

çıkıştır (21). Sinir sistemine ait semptom ve bulguların asıl sebebi sinir hücrelerinde artarak ilerleyen demiyelinizasyondur (4).

B12 vitamini eksikliği sonucunda oluşan sinirlerdeki hasar üç temel teori ile raporlanmıştır.

1. Kobalamin eksikliğine bağlı SAM'e dönüşecek olan metiyoninin sentezine defekt vardır. SAM, myelinin belirli kısmını oluşturan fosfotidilkolinin (sinirlerden elde edilen yağ asidi) üretiminde büyük rol almaktadır (99).
2. MetilmalonilCoA'nın (üç karbonlu molekül) süksinil CoA 'ya (dört karbonlu molekül) dönüşümündeki defekt sonucunda, propiyonil CoA (üç karbonlu molekül) ve metilmalonil CoA (üç karbonlu molekül) moleküllerinde birikimi gözlenir. MetilmalonilCoA, yağ asit üretiminde malonil CoA'nın rekabetçi inhibitörü olarak yer alır. Yağ asitleri, normal sırayla dizilmiş karbon molekülüne ikişer adet karbon eklenmesi sonucunda ortaya çıkar. Yağ asit oluşumunda malonil CoA'nın dışında, metilmalonilCoA geçtiği zaman yani üç karbonlu moleküllerin eklenmesiyle 15 ya da 17 karbona sahip normal yapıda olmayan yağ asitleri sentezlenmiş olur ve bunlar sinir hücrelerinin zarında birtakım yapısal değişiklikler meydana getirir (4, 100).
3. B12 vitamini eksikliği sonucunda, dokularda orantısız şekilde sentezlenen sitokinler, tümör nekrozis faktör ve bazı büyüme faktörleri hormona benzeyen moleküller aracılığıyla sinirlere zarar verebilir (101). Öncelikle miyelin kılıflarında şişme, intramiyelin vakuoller ve miyelin lamellerinde kopma ortaya çıkar. Hasar süreci devam eder ise miyelin dejenerasyonundan sonra gliosis ve akson hasar gözlenir.

Sinir sistemine ait belirtiler yavaş ilerlemesine rağmen uzun süren vakalarda B 12 vitamini tedavisiyle bulgularda gerileme görülmeyebilir. Beraberinde megaloblastik anemi bulunmayabilir. Yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde (<3 ay) görülen bulgular uykuya eğilim, emme güçlüğü, hipotoni veya hipertoni, nöbetler ve komayı içermektedir. Geç süt çocukluğu (>3 ay) ve erken çocukluk (<10 yaş) döneminde görülen bulgular, nöromotor gelişimde yavaşlama ve gerileme, uykuya eğilim, ekstrapiramidal bulgular, zihinsel gerilik, huzursuzluk, nistagmus, nöbetler, ensefalopati, spastik parezi (subakut kombine dejenerasyon) ve nöropatidir. İleri

çocukluk çağında (>10 yaş) görülen bulgular ise önceki dönemlere ait hafif gelişimsel gerilik, davranış bozuklukları, zihinsel gerilik, ensefalopati, miyelopati (subakut kombine dejenerasyon) ve nöropatidir (20). Manyetik rezonans bulguları ise spinal kord T2 görüntülerinde sinyal artışı, beyin atrofsi ve miyelinizasyonda gecikmedir (102).

B12 vitamini eksikliği sonucunda görülen nörolojik sendrom, spinal kordun subakut kombine dejenerasyonu şeklinde adlandırılmaktadır. 1900 yılında Russel tarafından tanımlanmıştır. Spinal kordun arka ve yan kolonlarının dejenerasyonuna bağlı olarak özellikle alt ekstremitelerde belirgin olan periferik sinir sistemi hasarı sonucunda oluşur. Ekstremit distallerinde her iki tarafta simetrik karıncalanma ve uyuşma hissine neden olabilir. Derin ve yüzeysel duyularda kayıp gözlenir. Bunların dışında alt ekstremitelerde güç kaybı, hiperrefleksi, hiporefleksi/arefleksi ve patolojik refleksler ise sık tespit edilen bulgulardır. Halüsinasyon, kişilik ve mizaç değişiklikleri, apati de gözlenebilir. Bununla birlikte optik sinir dejenerasyonu ve serebral semptomlar gelişebilir. Vitamin B12 eksikliği tedavi edilmediği takdirde ise nörolojik hasar ilerleyici olur ve hasarın şiddeti ile semptomların süresi doğrudan ilişkilidir (97, 103, 104).

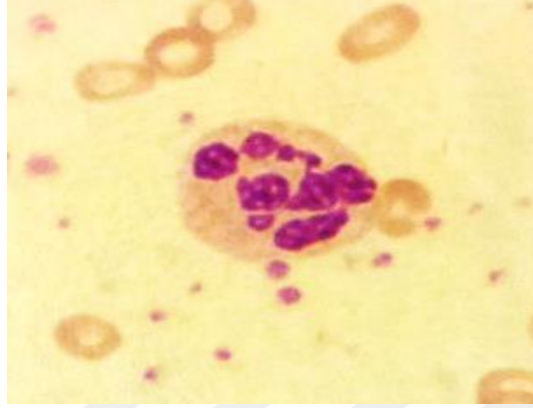
Tanı almamış B12 vitamini eksikliği olan bir hasta anestezi olarak nitrik oksite maruz kalırsa nörolojik bozukluklar ortaya çıkabilir. Beyinde metil transferaz enzim aktivitesi için gerekli olan B12 vitamininin aktif şekli inaktif hale nitrik oksit tarafından getirilmektedir. Nitrik oksit maruziyeti sonrasında nörolojik bulgular ortaya çıkan hastalarda B12 vitamini eksikliği akla getirilmelidir (105, 106).

2.5. B12 Vitamini Eksikliğinin Tanısı

B12 vitamini eksikliğinin tanısında anamnezin güvenilir olması büyük önem taşımaktadır. Annelerin ve çocukların beslenme şekli, çocukların ek gıdaya başlama zamanı, birlikte seyreden hastalıklar, sürekli kullanılan ilaçlar ayrıca paraziter hastalıklara ait bulgular veya gastrointestinal sisteme yönelik cerrahi müdahale olup olmadığı anamnezde mutlaka sorgulanmalıdır.

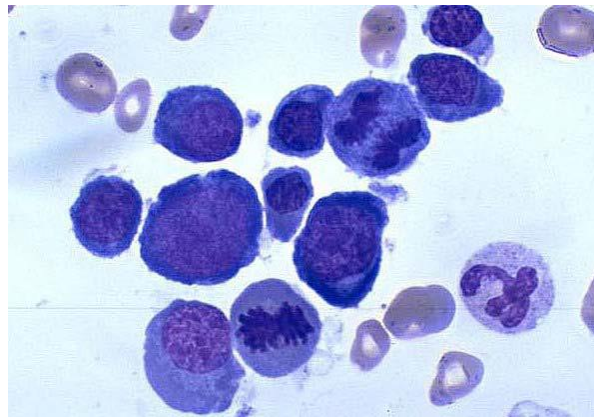
Tam Kan Sayımı: Makrositik anemi görülebilir ancak eksiklik düzeyi az olan hastalarda çok duyarlı ve spesifik bulgu olarak görülmemektedir. Anizositozun göstergesi olan eritrosit dağılım genişliği (RDW) artmıştır. Genellikle makrositik anemi ile birlikte nötropeni ve trombositopeni görülür. Nötrofiller hipersegmentasyon gösterir ve %5'inden fazlasında çekirdeklerinde beşten fazla lob içerir(98). MCV ve MCH artış

gösterir. Periferik yayma incelemesinde hipersegmente nötrofiller, poikilositoz, makrositler, anizositoz, Howell-Jolly cisimcikleri ve bazofilik noktalanma görülebilir (Şekil 4.9). B12 vitamini eksikliğinin yanında talasemi taşıyıcılığı, kronik inflamatuvar hastalık anemisi veya demir eksikliği anemisi de var ise MCV'deki artış baskılanabilir (22, 107).



Şekil 2.9. Periferik kan yaymasında hipersegmente nötrofil

Kemik iliği incelemesi: Kemik iliğindeki hücre sayısı artmıştır ve çoğunlukla üç hücre elemanlarının hepsinde megaloblastik değişimler gözlenir (Şekil 4.10). Megaloblastlar olgunlaşmamış çekirdeği gösteren ağsı nükleer kromatinler ve geniş bir sitoplazma içerir. Mitoz sık ve ara ara anormaldir. Eritroid seride ki hücrelerde hiperplazi ve ileri evrelerde çekirdekli megaloblastik eritrositler, çekirdek sitoplazma uyumsuzluğuna bağlı olarak iri metamiyelositler, artmış hipersegmente ve dev megakaryositler görülmektedir (2, 98, 108).



Şekil 2.10. Kemik iliği aspirasyonunda megaloblastik hücreler ve artmış mitoz

Biyokimyasal bulgular: İnefektif eritropoeze bağlı olarak, demir, transferrin satürasyonu, bilirubin, laktat dehidrogenaz ve seviyelerinde artış saptanır. Serum potasyum, kolesterol, lipit, immunglobulin ve alkalen fosfataz seviyelerinde azalma gözlenebilir. Gözlenen değişiklikler kobalamin eksikliğine özgü değildir. Ancak kobalamin tedavisi verildikten sonra tabloda düzelmelerin olması kobalamin yetersizliğiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (21). Serum homosistein ve metilmalonik asit düzeylerinde artış saptanır. İdrarda metilmalonik asit atılımının artmış olması (normali 0-3,5 mg/gün) B 12 vitamini eksikliğinin hassas bir göstergesidir (2, 109).

Serum B12 vitamini düzeyi: Kobalamin eksikliğinin kesin tanısı serum kobalamin seviyelerinin düşük saptanması ile konulur. Çalışılan laboratuvara ve kullanılan metoda bağlı olarak serum ve plazma vitamin B12 seviyesinde farklılık görülebilir. Çoğunlukla normal kabul edilen serum değerleri 200-900 pg/ml aralığındadır. Megaloblastik anemi tespit edilen hastalarda B12 vitamini değeri çoğunlukla 100 pg/ml'nin altındadır. Vitamin B12 seviyesi 100 pg/ml'nin çok daha altında ölçülen olguların %20-30'da kemik iliği aspirasyonlarında megaloblastik değişimler gözlenmiştir. Kan kobalamin değeri, karaciğerde depolanan kobalamin rezervini göstermektedir. Megaloblastik anemiyle takip edilen olgularda kan folat değerinin normal veya sınırın üstünde olması kobalamin eksikliğinin dolaylı yoldan güçlü bir göstergesidir (1,22).

Hastaların çok azında (% 5'inde), kansızlık ve plazma kobalamin düzeyinde düşüklük saptanmadan fonksiyonel kobalamin yetersizliği gözlenebilir. Fonksiyonel kobalamin yetersizliğinin tespitinde kullanılan yüksek serum MMA ve total homosistein düzeyleri kobalamin düşüklüğünün tanısında da kullanılabilir. B12 vitamin emiliminde yetersizlik olan olgularda, toplan kan kobalamin seviyelerinde düşüklükten önce, kobalamin bağlayan TCII düzeylerinde düşme saptanır. TCII-Cb kompleksinde azalma, vitaminin B12 emilimindeki eksikliğin bir göstergesi olabilir.

Serum Metil Malonik Asit ve Total Homosistein Seviyesi

Dokular, kobalamin seviyelerinde düşüklük olması halinde, kobalamin bağımlı enzimlerin (metilmalonik asit gibi) substratlarını uygun bir şekilde yıkıma uğratamazlar. Pernisyöz anemi tanısı almış hastaların bazılarında idrarda metilmalonik asit pozitif saptanır. Kobalamin düzeylerinde düşüklük saptanan çocukların ve yetişkin bireylerin tamamında, plazmada MMA düzeyinde artış olduğu gözlenir. Artan plazma MMA

düzeyi makrositoz, anemi veya kobalamin eksikliğinin diğer bulgularından önce laboratuvar olarak ölçülebilir. Yüksek saptanan MMA seviyelerinde kobalamin tedavisini takiben birkaç gün sonra normal değerlere düşer (36, 94).

Total homosistein düzeyi, folat eksikliği tespit edilen hastalarda olduğu gibi kobalamin düşüklüğü ile takip edilen olguların plazmalarında da yüksek gözlenir. Plazma homosisteini serbest sülfidril (SH) gruplarıyla (proteinler üzerindeki) bağlı halde bulunmaktadır. Bu yüzden plazmada düşük miktarlarda olduğunda seviyesi ölçülemeyebilir. Kobalamin eksikliği veya folat eksikliği tespit edilen hastaların yaklaşık % 80'inde, plazmada total homosistein düzeyi yüksek olarak bulunur. Total plazma homosistein değerleri, kobalamin tedavisini takiben günler veya haftalar sonra normal düzeyine ulaşır. Fakat kobalamin eksikliği gözlenmeyen hastalara kobalamin vitamini verilirse, yüksek olan plazma total homosistein seviyesinde düşme görülmeyebilir. Yüksek plazma total homosistein düzeyinin, kardiovasküler hastalıklar, nöral tüp defekti, serebral hastalıklar, kanser görülme oranının arttırdığı gibi etkileri henüz netlik kazanmamıştır (36, 65, 94).

Homosistein metabolizması, B12 vitaminiyle beraber, folat ve B6 vitamininden de etkilendiği için B12 vitamini yetersizliği olanlarda, yükselmiş MMA düzeyleri, yükselmiş homosistein düzeylerinden çok daha anlamlıdır. Bundan dolayı serumda MMA ve total homosistein düzeylerinin ölçülmesi, B12 vitamini ve folat eksikliği tanısının ayırımında önemlidir. B12 vitamin yetersizliği tablosunda yüksek MMA ve total homosistein düzeylerine göre düşük serum B12 vitamin düzeylerinin tanıda daha anlamlı olduğu tespit edilmiştir (110).

Schilling Testi: B12 vitamin absorpsiyon testleri içerisinde en popüler ve standardize olanıdır ve test üç aşamadan oluşmaktadır.

Birinci aşamada hastaya açlık sonrası radyoaktif ile işaretli vitamin B12 (CNCbl) verilir. Gastrointestinal sistemden emildikten sonra idrarla atılım miktarı ölçülür. Hastaya 1000 µg B12 vitamini, radyoaktif olmayan, intramusküler olacak şekilde yapılır, böylece B12 vitamininin dokulardaki bağlanma bölgeleri kapanmış olur. Normal, sağlıklı insanlara ağızdan verilen radyoaktif B12 vitamininin idrardan atılımı %15'den daha fazla saptanırken, emilimde bozukluk olan hastalarda bu oran %5'den daha düşük saptanır (111).

B12 vitamini emilimi yeterli olmayan hastalarda etiyolojiyi belirlemek için testin ikinci basamağı uygulanır. İlk basamaktan 72 saatten sonra radyoaktif ile işaretli B12 vitamini, kapsül içerisinde 30 mg IF ile birlikte ağızdan içirilir. Hastada IF eksikliği varsa radyoaktif B12 vitaminin idrardan atılımının normal sınırlara gelmiş olması beklenir. Ancak emilim olmaz ise barsaklarda B12 vitamini emilim bozukluğu (Imerslund-Grasbeck sendromu) veya TC II eksikliği açısından araştırma yapılması gerekmektedir (70, 72).

Üçüncü basamak Schilling testinde ise bağırsakta mikroorganizmaların aşırı çoğalması sonucu gözlenen B12 vitamini eksikliği saptamak için yapılır. B12 vitamini kullanan mikroorganizmaları ortamdan uzaklaştırmak için antibiyotik tedavisi ile bağırsaklar temizlendikten sonra B12 vitamininin idrardan elimine edilmesinin normal sınırlara düşmüş olması beklenmektedir.

Deoksiüridin Supresyon Testi: DNA senteziyle ilişkili olarak folat ve/veya B12 vitamini seviyelerini değerlendirmek için kullandığımız, hücre içi testlerden biridir. İnsan vücudundaki folat ve/veya kobalamin eksikliğinde, timidilat sentaz enzim aktivitesinde azalma olduğunu göstermektedir. Çünkü timidilat DNA sentezlenmesindeki basamaklarda, folat ve kobalamin koenzim olarak görev almaktadır. Bu test lenfositler, kemik iliği hücrelerinde veya tam kanda yapılabilmektedir. Timidin sentezi, deoksiüridin ve metilasyonu açısından folat gerekmektedir. Folat eksikliği durumunda bu metilasyon aşamasında aktif olarak görev alamaz. Folat ve/veya B12 vitamin eksikliğinde hücre içinde timidilat sentaz enzimindeki azalmış aktiviteyi, deoksiüridinin birikimini göstermektedir. Bu test her laboratuarda yapılamamaktadır.

Diğer Testler: Fekal atılım testi, traskobalamin II seviyelerinin tespiti, aminoasit ölçümü, fibroblastlarda komplementasyon çalışmaları, mide pariyetal hücrelerineve intrinsek faktöre karşı antikorların tespitinde kullanılan diğer testleri oluşturmaktadır (4).

2.6. B12 Vitamini Eksikliğinin Tedavisi

Ciddi kansızlık ve kardiyak yetmezlik gibi bulgularla başvuran hastalarda, hastanın hayati fonksiyonları acilen stabilize edilmeli, yavaş bir şekilde kan transfüzyonu uygulanmalıdır. Kobalamin düzeyleri transfüzyondan fazla etkilenmese de transfüzyon öncesinde bazal kan tetkikleri alınmalıdır. Transfüzyon takiben ilk saatler içerisinde kemik iliğindeki eritroid seride hiperplazi azalır, hücre morfolojisinde

değişme olacağı için megaloblastik aneminin varlığını göstermek için kemikiliği incelemesinin erken dönemde yapılması daha uygun olacaktır. Hızlı transfüzyon yapılması kalp yetersizliğine neden olabileceği ayrıca var olan yetmezliği daha da ağırlaştırabileceği için dikkatli olunmalıdır. Kobalamin tedavisinde de acele edilmemelidir. Hızlı tedavi bazen kliniği daha da bozabilmektedir (36, 98).

B12 vitamin (CNCbl) eksikliği tespit edilen çocuklarda tedavi dozu 25-100 µg/24sa olacak şekilde ondört gün boyunca verilir. B12 vitamini emiliminde bozukluk olduğu durumlarda ayda bir kez 1000 µg, doğumsal B12 vitamini metabolizmasında bozukluk olması halinde haftada 2-3 kez 1000 µg uzun süreli tedavi verilir ve tedavinin takibini serum metilmalonik asit, homosistein düzeyleri ile yapılır. Ancak nörolojik bulgular var ise en az iki hafta süreyle günlük 1000 µg B12 vitamini verilmelidir. İdame tedavisi için ise ayda 1000 µg yeterlidir. B12 vitamininin parenteral ve oral yolla verilmesinin karşılaştırıldığı araştırmalarda tedavi etkinliği açısından anlamlı fark bulunmamıştır (112, 113).

B12 vitamin ile tedaviye başlamayla birlikte hematolojik, biyokimyasal ve nörolojik bozukluklarda iyileşme gözlenmektedir. Yirmi dört saat içerisinde serum demirinde %50'den fazla azalma olması, tedaviden ortalama bir hafta sonra retikülosit sayısında artış olması, iki hafta sonra nötrofil ve trombosit sayılarında artış olması, MCV'de 5 birim veya daha fazla düşme olması, 2-4 hafta içinde aneminin düzelmesi, nötrofillerdeki artmış segment sayılarının normale gelmesi, yükselmiş homosistein ve plazma metilmalonik asit seviyelerinde normale gelmesi beklenen bulgular içerisinde yer almaktadır. Hemogloblin üretimi ve hücre çoğalmasının artması folik asit ve demir ihtiyacını arttırmaktadır. Bundan dolayı B12 vitaminiyle birlikte folik asit ve demir takviyesi de önerilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tipi

Araştırma kesitsel nitelikte prospektif bir çalışmadır.

3.2. Çalışma Evreni

Çalışma Haziran 2018-Nisan 2019 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisindeyeni doğum yapmış anneler ve onların doğumda komplikasyon gelişmeyen sağlıklı bebekleri ve yenidoğan polikliniğine doğum sonrası kontrol muayene için başvuran, fizik muayenesi doğal olan, yaş dağılımı 1 gün ile 30 gün arasında olan toplam 100 bebek ve anneleri alınmıştır.

Çalışmaya alınan bütün bebekler ve annelerinden hemogram, vitamin B12, homosistein ve metilmalonik asit düzeyine bakıldı. .EDTA'lı tüpe alınan tamkan sayımı örnekleri aynı gün içinde çalışıldı. B12 vitamini, homosistein ve metilmalonik asit için EDTA'sıztüpe alınan örnekler 4000 devirde 5 dakika santrifüj edilip serumlarıayrılarak -20 °Cderecede çalışılana kadar saklandı. Anneler ve yenidoğanların tam kan sayımları İnönü Üniversitesi Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında Coulter LH 780 Hematoloji Analizörü (Beckman Coulter/USA) cihazında çalışıldı. B12 vitamini için örnekler toplu olarak İnönü Üniversitesi Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında 'ADVIA Centaur XPT SIEMENS'cihazıyla ve homosistein 'TSQ QUANTUM ACCCESS MAX (Thermo scientific)'cihazıyla kimyasal immün analiz yöntemi ile çalışıldı.

Annelerinyaş, gebelik sayısı (gravida), doğum sayısı (parite), gestasyonel haftası, eğitimdüzeyi, mesleği, kronik hastalık öyküsü, sürekli kullandığı ilaç, kırmızı et ve balık tüketim sıklığı, sakatat tüketimi, bebek beslenmesi, hamilelikte demir ilacive vitamin kullanma durumu, sosyo-ekonomik düzeylerini içeren anket formu dolduruldu (Ek-4). Bebeklerindoğum tartıları, boyları, cinsiyetleri not edildi.

Kan değerleri; İnönüÜniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda ölçülmüş olan tam kan sayımı, homosistein, vitamin B12 ve metilmalonik asit düzeyleri incelendi. Serum vitamin B12 için normal değerleri tüm yaş grupları için 211-911 pg/mL, serum metilmalonik asit normal değerleri 73-271 nmol/L, serum homosistein düzeyi 5-15 µmololarak kabul edildi. Serum vitamin B12 için 211

pg/mL”nin altı, serum metilmalonik asit için 73 nmol/L altı, serum homosistein düzeyi 5 µmol altında çıkan değerler düşük değerler olarak değerlendirildi.

Hemoglobin normal değerleri; doğumda 14,5-22,5 g/dL, 0-1 ay için 10-18 g/dL anneler için ise 12-15,5 g/dL normal aralık olarak yorumlandı. Yaşa göre hemoglobin değerinin 2 sds düşük olması anemi diye adlandırıldı.

MCV normal değerleri; doğumda 95-121 fL, 0-1ay için 85-123 fL anneler için ise 80,7-95,5 fL olarak kabul edildi. Yaşa göre MCV değerinin düşük olması mikrositoz, yüksek olması ise makrositoz şeklinde yorumlandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede, veriler medyan (min-maks), ortalama (standart sapma) ve sayıyla (yüzdeyle) hesaplandı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testiyle uygulandı. İstatistik analizlerde Mann-Whitney U testi, Pearson ki-kare testi, Yatesin düzeltilmeli ki-kare testi, Fisher kesin ki-kare testi, Kruskal Wallis testi, Spearman korelasyon katsayısı uygun olan yerlerde kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS Statistics 25.0 programı kullanıldı. Gruplar içi analizlerde; normal dağılım gösterenlerde bağımlı gruplarda t testi, normal dağılım göstermeyenlerde ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ve değişkenler arası ilişki değerlendirilmesinde Spearman ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma (SS) ve ortanca [minimum(min)-maksimum(maks)] değerleri verildi. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak seçildi ve Kruskal Wallis varyans analizi sonrasında yapılan Mann Whitney U testi sonuçlarının değerlendirmesinde ise Bonferroni düzeltmesi yapılarak anlamlılık sınırı k karşılaştırma sayısı olarak (k/α) alındı. Korelasyon katsayısı değerlendirmesinde; $r = 0-0,30$ arasında ilişki olmadığı, $r = 0,31-0,40$ arasında çok zayıf bir ilişki olduğu, $r = 0,41-0,50$ arasında zayıf bir ilişki olduğu, $r = 0,51-0,75$ arasında orta güçte bir ilişki olduğu, $r = 0,76-0,85$ arasında güçlü bir ilişki olduğu, $r = 0,86-1$ arasında ise çok güçlü bir ilişki olduğu kabul edildi.

3.4. Etik Durum ve İzinler

Yeni doğum yapan ve yenidoğan polikliniğine gelen çalışmaya katılmayı kabul eden annelerden ‘Gönüllü bilgilendirme onay formu’ (Ek-1) ile yazılı onam alındı.

3.5. Etik Kurul Onayı

T.C. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 16.05.2018 tarih ve 2018/64 nolu kararı (Ek-2) ile izin alınmıştır.

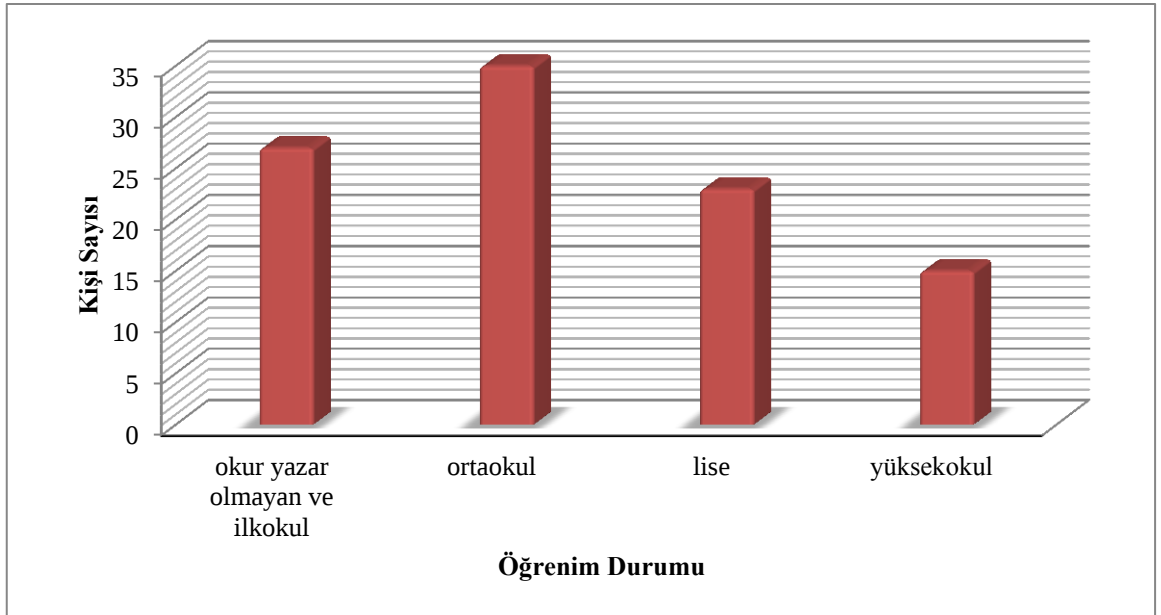


4. BULGULAR

Çalışmaya alınan annelerin %41'i 25 yaş altı, %59'u 25 yaş üstü idi.

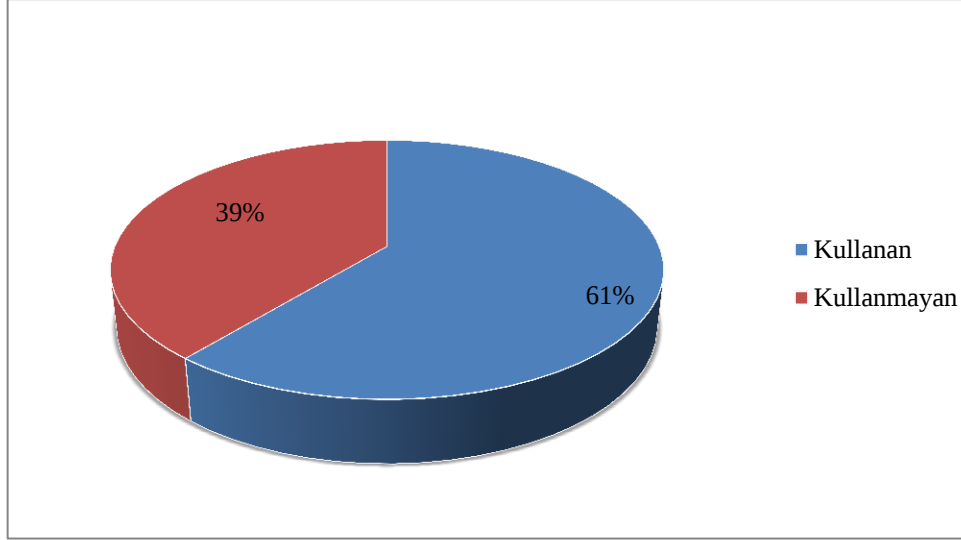
Annelerin 22 (%22)'sinin ilk, 31 (%31)'nin ikinci, 28 (%28)'inin üçüncü, 12 (%12)'sinin dördüncü, 7 (%7)'sinin beşinci veya daha fazla doğumuydu.

Annelerin 4 (%4)'ü okuryazar değildi. 23 (%23)'ü ilköğretim, 35 (%35)'i ortaöğretim, 23 (%23)'ü lise, 15 (%15)'iyüksek öğretim düzeyinde eğitimgörmüştü (Şekil 4.1).



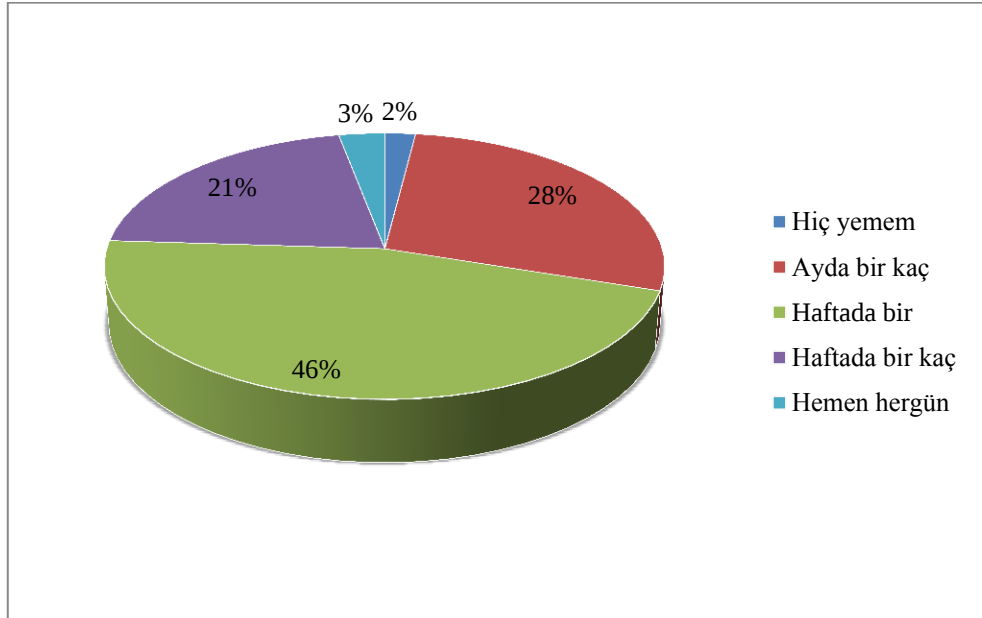
Şekil 4.1. Annelerineğitim durumuna göre dağılımı

Annelergebelikte vitamin kullanımı yönünden sorgulandığında; 18 (%18)'nin demir kullandığı, 27 (%27)'sinin multivitaminkullandığı, 3 (%3)'ünün B12 vitamini kullandığı, 4 (%4)'ünün folik asitkullandığı, 9 (%9)'unun D vitamini kullandığı öğrenildi. 39 (%39)'unun herhangi bir vitamin almadığı öğrenildi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Annelerin vitamin kullanım yüzdeleri

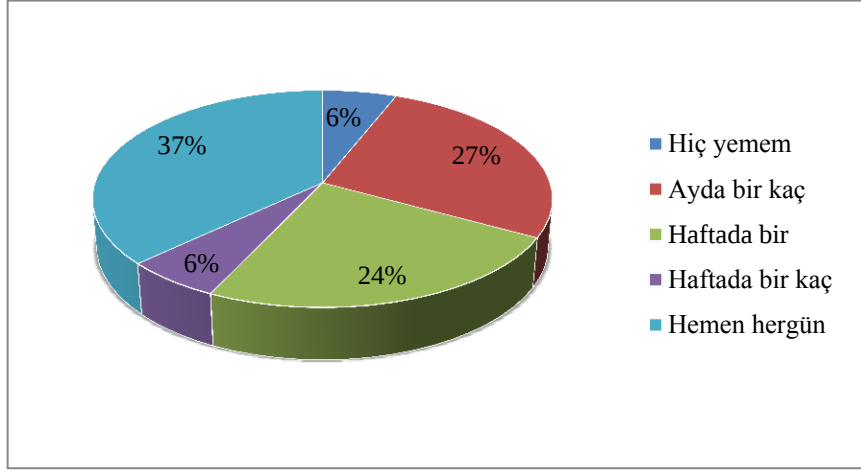
Anneler kırmızı et tüketimi açısından sorgulandıklarında; 2 (%2)'sinin hiç tüketmediği, 28 (%28)'inin ayda 1-2 kez tükettiği, 46 (%46)'sının haftada 1 kez tükettiği, 21 (%21)'inin haftada birkaç kez tükettiği, 3 (%3)'ünün hemen hergün tükettiği öğrenildi (Şekil 4.3). Sakatat tüketimi sorgulandığında; 40 (%40)'ının hiç tüketmediği, 32 (%32)'sinin nadiren tükettiği, 21 (%21)'inin ayda 1 kez tükettiği, 7 (%7)'sinin haftada 1 kez tükettiği öğrenildi.



Şekil 4.3. Annelerin kırmızı et tüketim oranı

Annelerin deniz ürünleri tüketimi açısından sorgulandıklarında; 6 (%6)'sının hiç tüketmediği, 27 (%27)'sinin nadiren tükettiği, 24 (%24)'ünün haftada 1 kez tükettiği, 6

(%6)'sının haftada birkaç kez tükettiği, 37 (%37)'sinin ayda 1 kez tükettiği öğrenildi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Annelerin deniz ürünleri tüketim oranı

Annelerin kronik hastalığı sorgulandığında; 6 (%6)'sında karaciğer ile ilgili patoloji olduğu, 1 (%1)'inde İTP, 1(%1)'inde hipofiz adenomu, 2 (%2)'sinde hipotiroidi, 1 (%1)'inde romatoid artrit, 1 (%1)'inde FMF, 3(%3)'ünde kalp kapaklarında patoloji olduğu saptanmıştır. Gaitada parazit öyküsü sorgulandığında daha önce tetkik edilmedikleri öğrenildi.

Annelerin kahvaltısındaki yiyecek tüketimi sorgulandığında 1. sıklıkta peynir, yumurta, yoğurt, 2.sıklıkta yumurta, zeytin, peynir, 3.sıklıkta zeytin, tereyağı, yumurta tükettikleri öğrenildi. Süt ve süt ürünleri tüketimi açısından incelendiğinde 2 (%2)'si haftada bir, 30 (%30)'u haftada birkaç defa, 68 (%68)'i ise hemen hergün süt ve süt ürünleri tüketmekteydi. Gazlı içecekler açısından ise 6 (%6)'sı asla, 28 (%28)'i nadiren, 38 (%38)'i ayda bir, 27(%27) haftada bir, 1(%1)'i günlük tüketmekteydi.

Çalışmamıza alınan annelerin 56 (%56)'sında, bebeklerin 31 (%31)'inde vitamin B12 düzeyi düşük saptandı. Vitamin B12 düzeyi düşük olan 56 annenin bebeklerinin vitamin B12 düzeyine bakıldığında 24 (%42,6)'sının da düşük olduğu, 32 (%57,4)'ünün ise normal sınırlarda olduğu izlendi. B12 vitamini düzeyi normal saptanan 44 annenin bebeklerine bakıldığında 7 (%15,9)'unda düşük düzeyde olduğu gözlemlendi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Anne-bebek vitamin B12 düzeyi ilişkisi

Anne B12 Vitamini Düzeyi	Bebek B12 Vitamini Düzeyi		
	Normal [N]	Düşük [N]	Toplam [N (%)]
Normal	37	7	44
Düşük	32	24	56

Annelerin vitamin B12 düzeyi ile bebeklerinin istatistiksel olarak analiz edildiğinde orta seviyede bir ilişki olduğu tespit edildi ($r= 0,534$, $p=0,001$).

Annelerin 50 (%50)'sinde hemoglobin düşüktü. Hemoglobin ortalaması 11,9 g/dL ortanca değer 12 g/dL en düşük 7,9 g/dL ve en yüksek değerler 16,6 g/dL idi (Tablo 4.2). MCV değerlerine bakıldığında 16 (%16)'sında mikrositoz, 14 (%14)'ünde makrositoz saptandı.

Tablo 4.2. Annelerin tam kan sayımı analizi

Değişken	Ortalama $\pm$ SS (n=100)	Ortanca (Min-Maks)
Hemoglobin (g/dl)	11,9 $\pm$ 1,6	12 (7,9–16,6)
Hematokrit (%)	37,1 $\pm$ 5,2	37,2 (24,9–56,4)
Kırmızı küre (milyon/mm ³)	4,16 $\pm$ 0,5	4,11 (2,71–5,52)
MCV (fl)	88,7 $\pm$ 8,1	88,7 (70,5–116,4)
RDW (%)	14,9 $\pm$ 2,1	14,9 (11,8–23,1)

SS: Standart sapma; **Min-Maks**: En düşük-en yüksek.

B12 vitamini açısından annelerin serumları incelendiğinde 2 (%2)'sinde <100 pg/ml, 54 (%54)'ünde 100-211 pg/ml arasında, 44 (%44)'ünde ise >211 pg/ml saptandı.

Annelerin ortalama metilmalonik asit değeri 199,8nmol/L, ortanca değer ise 202,3 nmol/L, min- max değerler ise 65,7-249,7 nmol/L idi. Düşük vitamin B12 düzeylerine rağmen metilmalonik asit düzeylerinde en yüksek 249,7 nmol/L saptandı. Vitamin B12 değeri 218,8 pg/ml, ortanca değer ise 199,5 pg/ml, min-max değerler ise 80-503 pg/ml idi. Homosistein ortalama değeri 7,69 μ mol/L, ortanca değer 5,17 μ mol/L, min-max değerler ise 7,3-45,7 μ mol/L idi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Annelerin vitamin B12, homosistein, metilmalonik asit düzeylerinin en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri

	Ortalama $\pm$ SS (n=100)	Ortanca (min-maks)
Vitamin B12	218,87 g/ml $\pm$ 86,9	199,5(80-503)
Homosistein	7,69 μ mol/L $\pm$ 8,3	5,17(7,3-45,7)
MMA	199,8 mol/L $\pm$ 32,1	202,3(65,7-249,7)

SS: Standart sapma; **Min-Maks**: En düşük-en yüksek.

Annelerin vitamin B12 ile hemoglobin ve MCV değerleri istatistiksel olarak analiz edildiğinde anlamlı sonuç bulunmamıştır (sırası ile $r=0.398$ $p=0.001$, $r=270$ $p=0.007$).

Annelerin B12 vitamini ve hemoglobin değerleriyle sosyoekonomik seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.813$, $p=0.125$). Sosyoekonomik düzeye göre vitamin B12 ve hemoglobin düşüklüğünün sıklığı tabloda gösterilmiştir. Doğum sayısı ile anne vitamin B12 ve hemoglobin seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklar bulunmamıştır (Tablo 4.4) (sırasıyla $r=-0.05$ $p=0.594$, $r=-0,101$ $p=0.316$).

Tablo 4.4. Annelerin vitamin B12 ve hemoglobin düzeyi ile doğum sayısı arasındaki istatistiksel analizi

Değişken	Vitamin B12		Hemoglobin	
	r	p	r	p
Parite	-0,05	0,594	-0,101	0,316

Spearman Rho korelasyon testi ile, $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı fark

Annelerin vitamin B12 düzeyi ile metilmalonik asit düzeyi arasında istatistiksel olarak negatif yönde çok güçlü bir ilişki olduğu tespit edildi ($r=-0.831$, $p=0.001$). Vitamin B12 düzeyi ile homosistein arasında ise istatistiksel olarak pozitif yönde zayıf bir ilişki tespit edildi ($r=0.232$ $p=0.020$).

Annelerin eğitim durumu ile vitamin B12 ve hemoglobin düzeyleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki elde edilmemiştir (Tablo 4.5) (sırasıyla $p=0.359$, $p=0.345$).

Tablo 4.5. Annelerin eğitim durumu ile vitamin B12 ve hemoglobin düzeylerinin en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri

Eğitim düzeyi	Vitamin B12 (pg/ml)	Hemoglobin (g/dl)
	Ortalama $\pm$ SS (n=100) Ortanca (Min-Maks)	Ortalama $\pm$ SS (n=100) Ortanca (Min-Maks)
Okuryazar olmayan veya ilkokul mezunu	234 $\pm$ 76 (124-431)	11,5 $\pm$ 1,8 (7,9-14,5)
Ortaöğretim mezunu	208 $\pm$ 102 (80-503)	11,8 $\pm$ 1,3 (8,5-15,1)
Lise mezunu	217 $\pm$ 69 (120-376)	12,4 $\pm$ 1,82 (8,7-16,6)
Yüksekokul mezunu	222 $\pm$ 95 (124-457)	11,9 $\pm$ 1,5 (9,1-13,6)
	$p=0,359^*$	$p=0,345^*$

SS: Standart sapma; **Min-Maks**: En düşük-en yüksek. *: Kruskal Wallis Varyans Analizi, $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı fark

Annelerin kırmızı et tüketimi ile vitamin B12 seviyelerinin karşılaştırıldığı analizde istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p=0.083$). Sakadat tüketimi ile vitamin B12 arasında da yine istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Deniz ürünleri tüketimi ile B12 düzeyleri arasında Kruskal-Wallis testine göre istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p=0.013$). Mann Whitney testi ile yapılan ikili kıyaslamalarda ise hiç deniz ürünü tüketmeyenlerle ayda bir tüketenler arasında nadir tüketenlerle birkaç günde bir tüketenler arasında, birkaç günde bir tüketenlerle ayda bir tüketenler arasında, nadir tüketenlerle ayda bir kez tüketenler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Deniz ürünleri tüketim sıklığı arttıkça vitamin B12 düzeyinde de artma olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.6. Annelerin kırmızı et tüketim sıklığı ile vitamin B12 ve hemoglobin düzeylerinin en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri

Et tüketimi	Vitamin B12		Hemoglobin	
	Ortalama±S S (n=100)	Ortanca (Min- Maks)	Ortalama±SS (n=100)	Ortanca (Min- (Maks)
Hiç et tüketmeyen (n=2)	322 ± 65	322 (368–276)	13,3 ± 0,21	13,3 (13,2–13,5)
Ayda bir kaç defa et tüketen (n=28)	193 ± 75	174 (431–102)	11,6 ± 1,89	11,6 (7,9–16,6)
Haftada bir et tüketen (n=46)	238± 98	250 (80–503)	11,8± 1,58	11,8 (8,5–14,7)
Haftada bir kaç defa et tüketen (n=21)	199± 55	185 (135–334)	12,2 ± 1,52	12,5 (8,7–15,1)
Her gün et tüketen (n=3)	247 ± 118	258 (124–360)	12,3± 1,05	12,3 (11,3–13,4)

SS: Standart sapma; **Min-Maks**: En düşük-en yüksek

Annelerin gazlı içecek tüketimi ile vitamin B12 arasında yapılan analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0.765$). Süt ve süt ürünleri tüketimi ile B12 düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edilmiştir ($p=0.043$). (r değeri?)

Çalışmaya alınan bebeklerin 3(%3)'ünün ağırlığı 1000-2000 gr arasında, 31(%31)'i 2000-3000 gr, 61(%61)'i 3000-4000 g, 5(%5)'i 4000-5000 g aralığında idi. Yenidoğanların boy ortalaması 50,58 cm, en düşük 47 cm en yüksek 55 cm idi. Bebeklerin 78(%78)'i 1-10 günlük iken 15(%15)'i 10-20 günlük, 7(%7)'si 20-30 günlüktü. Bebeklerin en küçüğü 1 günlük, en büyüğü ise 30 günlüktü, yaş ortalaması ise 6 gündü. Bebeklerin 50(%50)'si kız, 50 (%50)'si erkek cinsiyette idi. Annelerin eğitim durumu, aylık geliri ile bebeklerin tartıları arasında istatistiksel yönden anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $r=0,079$ $p=0,437$, $r=0,163$ $p=0,104$)

Bebeklerin hemoglobin değerlerine bakıldığında ortalama hemoglobin 17 g/dl, ortanca 16,9 g/dl, min-max 10,7-23,4 g/dl idi. MCV düzeyleri açısından bakıldığında ortalama 102,5 fl, ortanca 102,7 fl, min-max 86,1-124,3 fl idi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Bebeklerin tam kan sayımı analizi

Değişken	Ortalama±SS (n=100)	Ortanca (Min-Maks)
Hemoglobin (g/dl)	17 ± 2,4	16,9(10,7-23,4)
Hematokrit (%)	50 ± 7,4	51,1 (32,2-66,7)
Kırmızı küre (milyon/mm ³)	4,85± 0,5	4,85 (2,99-6,08)
MCV (fl)	102,5±7,2	102,7 (86,1-124,3)
RDW (%)	16,7 ± 2,5	16,2 (11,8-23,8)

SS: Standart sapma; **Min-Maks**: En düşük-en yüksek.

Bebeklerin 31 (%31)'inde vitamin B12 düzeyi 100-211 pg/ml arasında, 69 (%69)'unda (>211 pg/ml) normal düzeylerde saptandı. Bebeklerde 100 pg/ml'nin altında değer saptanmadı. Metilmalonikasit ortalama değeri 186,2 nmol/L, ortanca değer 195,6 nmol/L, min-max 15,2-240,5 nmol/L idi. Homosistein ortalama değer 11,01 µmol/L, ortanca değer 6,06 µmol/L, min-max 0-53,08 µmol/L idi (Tablo 4.8).

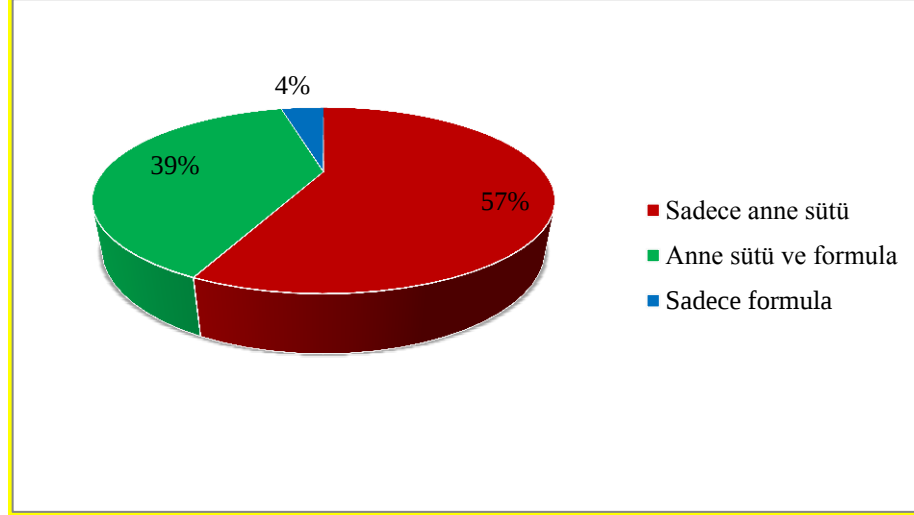
Tablo 4.8. Bebeklerin vitamin B12, homosistein, metilmalonik asit düzeylerinin en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri

Değişken	Ortalama±SS (n=100)	Ortanca (Min-Maks)
B 12 vitamini (pg/ml)	268,1 ±98,9	251 (110-612)
Homosistein (µmol/L)	11,01 ± 1,26	6,06 (0-53,08)
Metilmalonikasit(nmol/L)	186,2 ± 4,4	195,6 (15,2-240,5)

SS: Standart sapma; **Min-Maks**: En düşük-en yüksek.

Bebek vitamin B12 düzeyi ile metilmalonikasit düzeyi arasında istatistiksel açıdan negatif yönde yüksek bir ilişki olduğu saptandı ($r=-0,933$ $p=0,001$). Vitamin B12 ve homosistein düzeyi arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç tespit edilmedi ($r=0,472$ $p=0,477$).

Bebeklerin %57'si yalnızca anne sütüyle beslenir iken %39'u anne sütü ve formül mama, %4'ü ise sadece formül mama ile beslenmekteydi (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Bebek beslenmesi

Bebek beslenmesi ile vitamin B12 düzeyi arasında bakılan ilişkide Kruskal-Wallis analizine göre istatistiksel açıdan anlamlı olabilecek sonuçlar raporlanmıştır ($p=0,040$). Mann Whitney testi ile yapılan ikili kıyaslamalarda anne sütüyle beslenenlerle formül mama ile beslenenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,037$). Anne sütüyle beslenenler ile anne sütü ve formül mama ile beslenenler arasında Mann Whitney testi ile yapılan ikili kıyaslamada istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,065$). Sadece formül mama ile beslenenler ile formül mama ve anne sütü ile beslenenler arasında Mann Whitney testi ile yapılan ikili kıyaslamada istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,280$). Formül mama ile beslenenlerde en yüksek B12 vitamin değeri tespit edilmiştir.

Tablo 4.9. Bebeklerin beslenmesine göre B12 vitamini düzeylerinin en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri

Değişken	Ortalama $\pm$ SS (n=100)	Ortanca (Min-Maks)
Anne sütü	247 $\pm$ 85	232 (110–530)
Formül süt	350 $\pm$ 92	380 (216–423)
Anne sütü ve formül süt	291 $\pm$ 111	263 (143–612)

SS: Standart sapma; **Min-Maks**: En düşük-en yüksek.

Annelerin kırmızı et tüketimi ile bebeklerin vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı sonuç bulunamamıştır ($p=0,569$). Sakatat tüketimi ile bebeklerin vitamin B12 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı sonuç bulunamamıştır ($p=0,120$). Annelerin deniz ürünü tüketme sıklığı ile bebeklerin vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan pozitif yönde anlamlı sonuç elde edilmiştir ($p=0,030$). Mann Whitney testi ile yapılan ikili kıyaslamalarda deniz ürünü hiç tüketmeyen grup ile haftada bir, birkaç günde bir, ayda bir tüketen gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. (Tablo 4.10). Yine annelerin süt ve süt ürünleri tüketimi ile bebeklerin vitamin B12 düzeyleri kıyaslandığında Kruskal-Wallis testi ile istatistiksel açıdan anlamlı sonuç bulunmuştur ($p=0,003$). Mann Whitney testi ile yapılan ikili kıyaslamalarda süt ürünlerini hemen hergün tüketen grup ile hiç tüketmeyen ve nadir tüketen grup arasında ayrıca haftada birkaç defa tüketen grup ile haftada bir tüketen grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

Tablo 4.10. Annelerin deniz ürünü tüketim sıklığı ile bebeklerin vitamin B12 düzeylerinin en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri

Balık-Deniz Ürünü	Vitamin B12 (pg/ml)	
	Ortalama $\pm$ SS (n=100)	Ortanca (Min-Maks)
Hiç yemem	170 $\pm$ 33	171 (129-205)
Nadiren	284 $\pm$ 95	283(110-462)
Haftada bir	259 $\pm$ 82	240(110-446)
Birkaç günde bir	274 $\pm$ 170	222(156-612)
Ayda bir	278 $\pm$ 101	260(118-530)

SS: Standart sapma; **Min-Maks**: En düşük-en yüksek. $p=0,030^*$

Gün olarak bebek yaşı ile vitamin B12 düzeyi arasında Kruskal-Wallis testi ile bakılan ilişkide istatistiksel açıdan anlamlı sonuç bulunmuştur($p=0,039$).Mann Whitney testi ile yapılan ikili kıyaslamada ilk 10 gün ile 2. 10 gün arasında istatistiksel açıdan anlamlı sonuç elde edilmiştir($p=0,013$). Bebeklerin ilk 10 gününde bakılan değerleri daha yüksek olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada, özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde beslenme yetersizliği ile birlikte birçok eser element ve vitamin eksikliği ortaya çıkmaktadır. Vitamin eksiklikleri özellikle çocukluk döneminde büyümenin ve gelişmenin normal sınırlarda tamamlanması ve sağlıklı bir nesil yetiştirilmesi bakımından çok büyük önem taşımaktadır. Sağlıklı bireyler yetişmesinde önemli görevi olan vitaminlerden birisi de B12 vitamini. B12 vitamini eksikliğinin neden olduğu sinir sistemi ve hematolojik sisteme ait sorunlar erken tanı alıp tedavi edilmesiyle önlenabilmektedir. Bu yüzden eksikliğe ait bulguların erken dönemde farkedilmesi oldukça önem arz etmektedir ve bu konuda tüm toplum kesitlerini kapsayan çalışmaların yapılması gereklidir.

Vitamin B12 yetersizliği ilk olarak 1962 yılında Jadhav ve ark. (114) tarafından tanımlanmış ve bu aşamadan sonra da bilim adamlarının araştırmaları B12 vitamin eksikliğindeki nedenlere ve eksikliğe bağlı olarak görülen klinik bulgular üzerine olmuştur. Sütçocukluğu dönemindeki B12 eksikliği çoğunlukla annede var olan eksikliğe bağlı olarak, alım azlığı veya juvenilpernisyöz anemiye bağlı olarak gelişir ve bebeklerde yaşamlarının ilk oniki ayında bulgu vermektedir. Gebelik ve laktasyon dönemindeki eksiklik anne sütünde B12 vitamini içeriğinde azalmayaneden olur ve bunun sonucunda fetüs ve yenidoğanda B12 vitamini eksikliği gözlenir. Büyüme döneminde olan bebeklerin tahmini günlük kobalamin gereksinimi 0,06 ile 0,1 mcg arasındadır. Yenidoğmuş bir bebek ortalama 20-25 mcg kobalamin deposuna sahip olduğu için doğumdan sonra ki 6-8 aylık süre içerisindeki ihtiyacı B12 vitamin deposundan sağlayabilir. B12 vitamini eksikliği olan annelerin bebeklerinde ise yaklaşık 2-5 mcg kadar depo bulunmaktadır. Anne sütüyle beslenen bebekler anne sütündeki miktarlar düşük olduğundan dolayı ihtiyaçları kadar B12 vitamini alamazlar. Sonuçta bu süt çocuklarında hayatın ilk altı ayında eksiklik bulguları gözlenebilir (114).

B12 vitamini eksikliği değişik ülkelerde %3'ten %40'a kadar değişen oranlarda gözlenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre, dünyada ki çeşitli ülkeler tarafından yapılan B12 vitamini eksikliğine ait çalışmalar yerel sonuçlar içermektedir ve geniş kapsamlı olmadığı ifade edilmiştir. Özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerin çalışma sonuçları değerlendirildiğinde B12 vitamin düzeylerinin ciddi bir küresel sorun oluşturabilecek düşüklükte olduğu bildirilmiştir (115).

Yapılan çalışmalar B12 vitamini düzeylerinin coğrafik bölge, ırk ve sosyoekonomik konuma göre değiştiğini ortaya çıkarmaktadır. Orta ve Güney Amerika ülkelerinde yapılan çalışmaların analiz edildiği çalışmada Guatemala, Meksika, Kolombiya ve Venezuela'da B12 vitamini eksikliğinin yaşam alanlarına ve yaş dağılımına göre değişmekte olduğu özellikle hamilelerde, yenidoğanlarda ve okul çağı çocuklarında görülme sıklığının yüksek bulunduğu ifade edilmiştir. Ayrıca kadın erkek arasında fark gösterilmemiştir (116,117). Çin'de vitamin eksikliklerine yönelik yapılan araştırmaların sonucunda, B12 vitamini eksikliğinin kırsal alanlarda daha yüksek değerlerde görüldüğü bildirilmiş ve görülme sıklığı %4.5 ile %10.5 arasında, Hindistan'da ise B12 vitamini eksikliği sıklığı %62 ile %67.2 arasında olduğu tespit edilmiştir (118). Bizim çalışmamızda B12 vitamini eksikliğinin sıklığını annelerde %56 bebeklerde ise %31 olarak tespit edilmiştir.

Analiz edilen çoğu çalışma yeni doğmuş bebeklerde ve erken çocukluk döneminde görülen yetersizliğin birinci nedeni annede var olan eksikliğe bağlı olduğunu göstermiştir (62, 92, 94, 97, 119). Ülkemizde farklı bölgelerde vitamin B12 eksikliğinin sıklığını tespit etmek amacıyla farklı yaş gruplarında yapılmış çalışmalar mevcuttur. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Koç ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada, B12 vitamin eksikliğinin görülme oranı, doğum sonrası annelerde %72, yenidoğan bebeklerde ise %41 olarak raporlanmıştır. Edirne bölgesinde Sayar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada gebelerde B12 vitamini yetersizliği sıklığı %73.6, yenidoğan bebeklerde %42.8 olarak raporlanmıştır. Özdemir ve ark. (120) İstanbul'da 50 gebede yaptığı çalışmada gebelerin %72'sinde B12 vitamini eksikliği ve bu gebelerden doğan yenidoğanların ise %56'sında B 12 vitamini eksikliği tespit etmiştir. Öner ve ark.'nın İstanbul' da yaptığı bir çalışmada gebelerde B 12 vitamini eksikliği sıklığı %82, yenidoğan bebeklerde %42 olarak raporlanmıştır. Sesli'nin 0-18 yaş arasında 3297 çocuk ile yapmış olduğu bir çalışmada vakaların 453 (%13.2)'ünde vitamin B12 düzeyinde düşüklük saptanmıştır. Wetherit ve ark Türkiye'nin kentsel ve kırsal kesimlerinde rastgele örneklem yoluyla 7 ile 17 yaş arasında toplam 960 okul çağı çocuklarını kapsayan çalışmalarında vitamin B12 eksikliği sıklığı %5.9 olarak rapor edilmiştir. Taşkesen ve ark'nın 2009 yılında Diyarbakır'da yaptıkları bir çalışmada 3-15 yaş grubu arasında 665 anemili olgunun %19'unda vitamin B12 eksikliği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda ise annelerde %56, yenidoğan bebeklerde %31 oranında vitamin B12 eksikliği tespit edilmiştir. Annelerin vitamin B12 düzeyi ile bebeklerinin istatistiksel olarak analiz edildiğinde pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,534$, $p=0,001$). Koç ve ark. (119), Monagle ve ark. (121), Guerra-Shinohara ve ark. (122), Frery ve ark. (123), Monsen ve ark. (53), Giugliani ve ark. (124), Balcı ve ark. (125), Özdemir ve ark. (120), Öner ve ark. (126) ve Hazar ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda benzer şekilde anne ve yenidoğan bebek B12 vitamini düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır. Demir ve ark.'nın (92) 6-24 aylık 30 çocukta yaptığı bir çalışmada annelerinde de vitamin B12 eksikliği sık olmasına rağmen düzeyler arasında ilişki bulamamıştır. Bütün çalışmalar ve bizim çalışmamızdaki sonuçlar değerlendirildiğinde, gebelerin B12 vitamini düzeyleri ile yenidoğanların ve süt çocuklarının B12 vitamini düzeyleri arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Bu nedenle B12 vitamin eksikliğinin sık görüldüğü bölgelerdeki gebelere B12 vitamini profilaksisi rutin uygulamaya geçilmelidir.

Çalışmamızda yenidoğan bebeklerin vitamin B12 ortalama değerlerini ($268,1 \pm 98,9$ pg/ml) annelerden ($218,87 \pm 86,9$ pg/ml) daha yüksek tespit ettik. Literatürde de birçok çalışmada, yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde, eksiklik saptanan hastaların vitamin B12 düzeyleri annelerin vitamin B12 düzeylerinden daha yüksek bulunmuştur (127). Specker ve ark (127), Schulpis ve ark. (3) Yunanistan'da 1933 gebe ve yenidoğanda, Monsen ve ark. (53) Norveç'te 173 gebe ve yenidoğanda, Guerra-Shinohara ve ark. (122) Brezilya'da 69 gebe ve yenidoğanda, Koç ve ark. (119) Şanlıurfa'da 180 gebe ve yenidoğanda, Giugliani ve ark. (124) Brezilya'da 51 gebe ve yenidoğanda, Öner ve ark.(126) 250 gebe ve yenidoğanda, Hazar ve ark.250 gebe ve yenidoğandada benzer şekilde yenidoğan bebeklerin vitamin B12 ortalamasının annelerden daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. B12 vitamini eksikliği tanısı için çalışılan yöntem ve kitlelere göre farklı referans aralıkları bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar laboratuvarların kullandığı referans değer alındığında yaklaşık %50 oranında yanlış pozitiflik veya negatiflik olabileceğini göstermiştir. Bu yüzden tanı koyulurken metilmalonik asit ve homosistein düzeylerinin ölçülmesi tanıya yardımcı olacaktır (128, 129).

Gebelik sayısı ile vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; Ataş ve ark.'nın Şanlıurfada yaptıkları çalışmanın aksine bizim çalışmada istatistiksel açıdan anlamlı sonuç bulunamamıştır. Ataş ve ark.'nın çalışmasına göre gebelik sayısı arttıkça

vitamin B12 seviyesinde azalma tespit edilmiş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (130).

Çalışmamızda anne yaşı ile vitamin B12 seviyesi kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmamıştır. Bizim çalışmamızın aksine Ankara’da 310 hasta ile yapılan bir çalışmada yaştan vitamin B12 eksikliğine sebep olabilecek bağımsız bir risk faktörü olabileceği tespit edilmiştir (131). Bizim çalışmamızda yaş ile vitamin B12 arasında anlamlı fark saptanmaması; ilimizdeki nüfusun farklı beslenme alışkanlıkları ve sosyoekonomik durum ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda annelerin ortalama hemoglobin değeri 11,9 g/dl olarak bulundu. Annelerde ortalama Hb değerlerini İstanbul’da Büyükyazı ve ark. (132) 11,7±1,47 g/dl, Pehlivanoglu ve ark.(133) 12,0±1,24 g/dl, Özdemir ve ark. (120) 11,6±1,47 g/dl, İzmir’de Akça ve ark. (134) 11,89±1,16 g/dl, Erzurum’da Eryılmaz ve ark. (135) 12,3±1,49 g/dl, Ankara’da Erdoğan ve ark. (136) 11,2±0,15 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise diğer bölgelere benzer şekilde ortalama Hgb 11,7±1,2 g/dl saptadık. B12 vitamini eksikliğine bağlı anemi tanısında MCV çoğu zaman yol gösterici olmayabilir, genellikle B12 eksikliğine demir eksikliğinin eşlik ettiği durumlarda MCV normal sınırlarda olabilir (137). Lindenbaum J ve ark. (52). B12 vitamin eksikliği bulunan 141 çocuktan 40 (%28)’inde MCV değerini normal bulmuştur. Vitamin B12 ve folik asit eksikliğine bağlı oluşan anemilere demir eksikliği anemisi, talasemi taşıyıcılığı, hereditör eliptositoz ve enfeksiyon gibi durumlar eşlik ettiğinde MCV değerinde yükselme görülmeyebilir. Bazı çalışmalarda B12 vitamin ve folat eksikliğinin beraber olduğu durumlarda MCV de normal değerler hatta düşme olabileceği ifade edilmiştir (138).

Çalışmamızda annelerin sosyoekonomik düzeyi, eğitim durumu, doğum sayısı, kronik hastalık öyküsü, sürekli ilaç kullanımı, gazlı içecek tüketimi ile vitamin B12 düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı sonuç bulunamamıştır. Öncel ve ark yaptığı çalışmada bizim çalışmamız benzer şekilde anne eğitim durumu ile vitamin B12 düzeyi arasında ilişki bulunamamıştır (139).

Çalışmamızda kırmızı et tüketimi, sakatat tüketimi, kahvaltıda yumurta tüketimi ile vitamin B12 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızın aksine Christel ve ark. (140) vejeteryan çocuklarda, et ile beslenen çocuklara göre daha düşük vitamin B12 eksikliği tespit etmiş ve beslenmenin vitamin

B12 üzerine olan etkisini vurgulamışlardır. Pakistan Karaçi de yapılan bir çalışmada genç vejetaryanlarda vitamin B12 seviyelerinde düşüklük istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (141).

Çalışmamızda hiç balık tüketmeyenlerle ayda bir tüketenler arasında, nadir tüketenlerle birkaç günde bir tüketenler arasında, birkaç günde bir tüketenlerle ayda bir tüketenler arasında, nadir tüketenlerle ayda bir kez tüketenler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

USDA (United States Department of Agriculture) 2007 yılında hazırladığı raporda yumurtanın pişirme şekliyle içeriğindeki demir değerinin değişmediği fakat folat ve vitamin B12 değerlerinde değişiklik olduğunu bildirmiştir. Deniz ürünlerinin ve etin tüketim şeklinin vitamin B12 içeriğini etkilediği görülmektedir (142). Exler ve ark. (143) 2010 yılında yaptıkları çalışmada geçmiş yıllara göre yumurta içeriğindeki standart referans B12 değerlerinde %31’lik bir düşüş tespit etmişlerdir. Bu düşüşün tavukların hayvansal gıdalar yerine bitkisel kaynaklı gıdalarla beslenmesiyle ilgili olabileceğini düşünmüşlerdir.

Besinlerin tüketilirken miktarı ve sıklığıyla beraber nereden temin edildiği, hazırlanış şeklinin de önemli olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda vitamin B12 yetersizliği annelerde %56 bebeklerde %31 oranında bulunmuştur. Vitamin B12 yetersizliğinin yüksek olması beslenme alışkanlıklarının düzensizliğine dikkat çekmektedir.

Bebek beslenmesi ile vitamin B12 düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında; anne sütüyle beslenenlerle formül mama ile beslenenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,037$). Anne sütüyle beslenenler ile anne sütü + formül mama ile beslenenler arasında Mann Whitney testi ile yapılan ikili kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,065$). Sadece formül mama ile beslenenler ile formül mama ve anne sütü ile beslenenler arasında Mann Whitney testi ile yapılan ikili kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,280$). Sadece anne sütü ile beslenenlerde ortalama vitamin B12 düzeyi 247 pg/ml, anne sütü ve formül mama ile beslenenlerde ortalama değer 291 pg/ml, sadece formül mama ile beslenenlerde 350 pg/ml olarak tespit edildi. Çalışmamızın sonucuna göre sadece formül mama ile beslenen bebeklerde vitamin B12 düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Böylece B12 vitamini eksikliği olan annelerden doğan bebeklerde, özellikle yalnız anne sütüyle besleniyorsa, hem doğum öncesinde plasenta yoluyla, hem de

doğum sonrası anne sütüyle B12 vitamini alımı yetersiz olduğu için ağır derecede B12 vitamini eksikliği gözlemlendiğini desteklemiş oldu. Bazı çalışmalarda anne sütü ile beslenmeye devam edilen iki yaşına kadar olan çocuklarda ek gıda alımı ile birlikte B12 vitamini eksikliğinin belirgin ölçüde azaldığı rapor edilmiştir(60, 144). Sayar ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada yenidoğan döneminde B12 vitamini eksikliği oranı %42,8 saptanırken aynı hastaların 6-9 ay aralığındaki kontrollerinde bu oranın %17'ye düştüğü bildirilmiştir(145). Sesli ve ark.'nın (146) yaptığı çalışmada 6 ay-2 yaş grubundaki 490 hastanın 90'ında (%18.3) B12 vitamini eksikliği tespit edilmiş ve bu oranın 0-6 ay yaş grubuna kıyasla daha düşük olduğu izlenmiştir. Bu sonuçlar 6 ay-2 yaş aralığındaki çocuklarda, uyumlu ek gıda alımı ile B12 vitamini eksikliğinin belirgin ölçüde azaldığını göstermiştir.

Çalışmamızda alınan olguların homosistein düzeyleri bebeklerde ortalama $11,01 \pm 1,26$, annelerinde $7,69 \text{ mmol/L} \pm 8,3$ olarak saptanmıştır.

Homosistein düzeyi ile vitamin B12 arasındaki ilişki incelendiğinde; bebeklerde vitamin B12 eksikliği ile homosistein düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç tespit edilmedi, annelerin Vitamin B12 düzeyi ile homosistein arasında ise istatistiksel olarak pozitif yönde zayıf bir ilişki tespit edildi ($r=0.232$ $p=0.020$). Bunda bebeklerde ağır B12 vitamini eksikliği ($B12 < 100 \text{ pg/dl}$) olmamasının katkısı olabilir.

Homosistein düzeyi üzerinde folat ve vitamin B12 düzeyi eksikliğinin yanı sıra bozuk böbrek fonksiyonları, genetik yüksek homosistein düzeyi gibi risk faktörlerinin de etkisi vardır. vitamin B6 düzeyinden etkilenmektedir. Ayrıca olgularımızın çevresel ve genetik faktörler açısından eşit dağılım göstermemesi, anne ve babada kardiyoovasküler risk faktörlerinin bilinmemesinin sonuçları etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamıza alınan bebek ve annelerin vitamin B12 seviyeleri ile MMA düzeyleri arasında istatistiksel açıdan negatif yönde anlamlı ilişkileri bulunduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $r=-0,933$ $p=0,001$ $r=-0.831$, $p=0.001$). B12 düzeyi arttıkça MMA düzeyi azalmaktadır. Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar literatürdeki çalışmalarla örtüşmektedir(149).

Sonuç olarak; ülkemizde mikrobeyinlerden biri olan B12 vitamini eksikliği önemli bir sorun teşkil etmektedir. Gelişmiş ülkelerde mikrobeyin eksikliğinin kontrol

altına alınmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Her ne kadar çalışmamızda vitamin B12 eksikliği ile sosyoekonomik düzey ve eğitim durumu arasında ilişki saptanmasada sosyoekonomik koşulların iyileştirilmesi, ailelere beslenme eğitimi programlarının verilmesi, alım gücünün arttırılması B12 vitamin ekikliği sıklığını azaltacaktır. Çalışmamızınsonucunda yenidoğan dönemindeki henüz semptom vermemiş vitamin B12 eksikliğinintespit ve tedavisi, nörolojik bozuklukların geçmesini önleyerek nörolojik açıdan tamamen normal çocukları toplumumuzakazandırmaya yardımcı olacaktır. Çalışmamızın sonucuna göre ülkemizde uygulanmaya başlanmış olan gebelikte folik asit vedemir desteğine benzer şekilde, gebelere B12 vitamininin de profilaktik olarak verilmesi bebeklerdeki B12 düşüklüğü sıklığını belirgin şekilde azaltacaktır. B12 vitamininin gebelikte bilinen hiçbir teratojenik etkisiyoktur aksine valproik asit ve deksametazon gibi ajanların teratojenik etkisini azalttığıve hayvan deneylerinde malformasyon sıklığını düşürdüğü tespit edilmiştir (150).

Postnatal dönemde bebeklere K vitamini uygulanması gibi B12 vitamininin profilaktik olarak uygulanması veya neonatal tarama programları içinde B12 vitamini eksikliğinin de taranması gündeme getirilebilir. Vitamin B12, demir ve folat eksikliklerinin tespit edilmesinde harcanan maliyetlerinin, tedavi maliyetindençok daha düşük olduğu bir gerçektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisine doğum amacıyla başvuran ve 100 anne ile bunların bebeklerinde B12 vitamini eksikliği, sıklığı varsa bu eksikliğin homosistein ve metilmalonik asit düzeyi ile ilişkisi beslenme sosyoekonomik düzeyin vitamin B12 üzerine etkisi araştırıldı ve aşağıdaki sonuçlara varıldı:

1. Çalışmaya alınan annelerin %56'sında vitamin B12 eksikliği tespit edildi. Annelerde ortalama vitamin B12 düzeyi 218,87 pg/ml olarak bulundu.
2. Çalışmaya alınan bebeklerin %31'inde vitamin B12 eksikliği tespit edildi. Bebeklerde ortalama vitamin B12 düzeyi 268,1 pg/ml olarak bulundu.
3. Annelerin vitamin B12 düzeyi ile metilmalonik asit düzeyi arasında negatif yönde çok güçlü bir ilişki ($r=-0.831$, $p=0.001$) saptanırken, homosistein arasında pozitif yönde zayıf ilişki tespit edildi. ($r=0.232$ $p=0.020$).
4. Bebeklerin vitamin B12 düzeyi ile metilmalonik asit düzeyi arasında negatif yönde çok güçlü bir ilişki ($r=-0,933$ $p=0,001$) saptanırken, homosistein arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç tespit edilmedi ($r=0,472$ $p=0,477$).
5. Annenin yaşı, eğitim durumu, kronik hastalık öyküsü, sürekli kullandığı ilaç, aylık gelir, kırmızı et tüketimi, sakatat tüketimi, gazlı içecek tüketimi, çocuk sayısı ile vitamin B12 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
6. Annelerin vitamin B12 düzeyi ile bebeklerinininki arasında orta düzeyde bir ilişki olduğu saptandı ($r= 0,534$, $p=0,001$).
7. Annelerin balık ve süt ürünleri tüketimi ile vitamin B12 düzeyi arasında anlamlı ilişki elde edildi (sırasıyla $p=0.013$, $p=0.043$).
8. Çalışmamızın sonucunda önerilerimiz;
 - a. Yenidoğan bebeklerde, rutin kontrollerde tarama testi olarak B12 vitamin düzeyinin bakılması
 - b. Annelerde B12 vitamin düzeyinin mümkünse gebelik planlanmadan önce değerlendirilmesi ve eksiklik durumunda tedaviye başlanması, mümkün değil

ise gebelik sırasında rutin kontrol parametrelerinden biri olarak bakılması ve eksiklik varsa takviye edilmesi

- c. Bebek ve annede B12 vitamini rutin olarak bakılamıyor ise anneye ve bebeğe profilaktik olarak B12 vitamini uygulanması
- d. B12 vitamin eksikliği şüphesi durumunda serum kobalamin düzeyi normal olsa dahi hastada doku düzeyinde olan eksikliği göstermek amacıyla metilmalonik asid ve homosistin düzeyine bakılması
- e. Anne adaylarına gebelikten önce başlanmak üzere gebelik boyunca ve emzirme döneminde alınması gereken besinler hakkında eğitim verilmesi.



KAYNAKLAR

1. SO K. Antianemik ilaçlar II:Megaloblastik Anemilere Karşı Kullanılan İlaçlar. Sekizinci. Ankara: Hacettepe –Taş Kitabevi,; 1998. 1580–1588 p.
2. Aslinia F, Mazza J, research SY-C medicine &, 2006 undefined. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. Marshf Clin.
3. Schulpis K, Spiropoulos A, Gavrili S, Karikas G, Grigori C, Vlachos G, et al. Maternal - neonatal folate and vitamin B12 serum concentrations in Greeks and in Albanian immigrants. J Hum Nutr Diet. 2004 Oct;17(5):443–8.
4. Coşkun T. No Title. Katkı Pediatr Derg. 2003;25:419–33.
5. T. S. Megaloblastik Anemiler. In: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu. İstanbul; 2001. p. 33–47.
6. Rickes E, Brink N, Koniuszy F, 1948 U. Crystalline vitamin B12.
7. Minot Gr. Treatment Of Pernicious Anemia By A Special Diet. J Am Med Assoc. 1926 Aug 14;87(7):470.
8. Leal N. B12 Metabolism in Humans. 2004;
9. Maralcan M. EE. Vitamin B12 Eksikliği. Güncel Gastroenteroloji. 2004;8:199–204.
10. Lee R, Herbert V. Clinical hematology: Nutritional factors in the production and function of erythrocytes. 1999;
11. Değirmenci Y, Hayrettaş Örs C, Yılmaz Y KH. B12 Vitamini Eksikliğinde Görsel Uyandırılmış Potansiyeller: Ön Çalışma Sonuçları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2012;19(2):96–9.
12. Özcan T, Baysal S. Vejetaryen Beslenme ve Sağlık Üzerine Etkileri. Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Derg. 2016 Dec 5;30(2):101–16.
13. Herbert V. Vitamin B-12: plant sources, requirements, and assay. Am J Clin Nutr. 1988 Sep 1;48(3):852–8.
14. Gökhan N ÇH. Tıbbi fizyoloji (Guyton). 3. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1989. 1253-1254. p.

15. GFM. B. Vitamins: their role in human body. First Edition. Oxford, Wiley-Blackwell. 383–392 p.
16. Fak E, Ders Y, Ser T. Vitaminler Ve Enzimler.
17. Vitamin and mineral requirements in human nutrition Second edition.
18. Whitehead VM, Rosenblatt DS CB. Megaloblastic anemia. In: In Nathan DG, Orkin SH, Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood WBSaunders Co. 15th ed. Philadelphia; 1998. p. 385–415.
19. nutrition VH-TA journal of clinical, 1987 U. Recommended dietary intakes (RDI) of vitamin B-12 in humans. academic.oup.com.
20. V: H. Vitamin B12 Present knowledge in nutrition. 7th ed. Ziegler EE FL, editor. International Life Sciences Institute (ILSI) Press, Washington, DC,; 1996. 191–205 p.
21. Lee GR, Foerster J, Lukens J et al: Wintrobe's clinical Hematology; Nutritional Factors in the Production and Function of Erythrocytes. 10th ed. 1999. 228–266 p.
22. Sonja AR, Paul MF KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. J Pediatr 2001. 2001;138:10–7.
23. Cigdem Altay, Mualla Cetin ID. Vitamin B12 Absorption Test And Oral Treatment In 14 Children With Selective Vitamin B12 Malabsorption. Pediatr Hematol Oncol. 1999 Jan 9;16(2):159–63.
24. Doscherholmen A, Hagen PS. Delay of absorption of radiolabeled cyanocobalamin in the intestinal wall in the presence of intrinsic factor. J Lab Clin Med. 1959 Sep 1;54(3):434–9.
25. Pletsch Q, Chemistry JC-J of B, 1971 U. Intracellular Distribution Of Radioactive Vitamin B12 In Rat Liver. ASBMB.
26. Quadros E, Rothenberg S, YP-J of B, 1986 undefined. Purification and molecular characterization of human transcobalamin II. ASBMB.
27. Lee E, Seetharam B, 1989. Immunohistochemical Survey Of Cobalamin-Binding Proteins.
28. Said H, Gastroenterology ZM-C opinion in, 2006 U. Intestinal Absorption Of Water-Soluble Vitamins: An Update.

29. Andr s E, Loukili N, Noel E, Cmaj GK-, 2004. Vitamin B12 (Cobalamin) Deficiency In Elderly Patients. Can Med Assoc.
30. Kanazawa S, Herbert V, Herzlich B, Lancet GD-T, 1983. Removal Of Cobalamin Analogue In Bile By Enterohepatic Circulation Of Vitamin B12.
31. Rosenblatt D, Reviews BC-B, 1987. Inherited Disorders Of Vitamin B12 Metabolism.
32. Sennett C, Biochemistry LR review of, 1981 U. Transmembrane Transport Of Cobalamin In Prokaryotic And Eukaryotic Cells.
33. Kishimoto T, Tavassoli M, RG and Biophysical Research, 1987 Undefined. Receptors For Transferrin and Transcobalamin II Display Segregated Distribution On Microvilli Of Leukemia L1210 Cells.
34. Giedyk M, Goliszewska K, Gryko D. Vitamin B12 Catalysed Reactions. Chem Soc Rev. 2015 Jun 7;44(11):3391–404.
35. Chan CQH, Low LL, Lee KH. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. Am Fam Physician. 2003;67(5):979-86.
36. Watkins D, Whiteheat VM RD. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Orkin S, Nathan David G, Gingsburg D LT, editor. Philadelphia; 2009. 467–520 p.
37. Rosenblatt D, hematology VW-S in, 1999 undefined. Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorders in children.
38. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 3rd ed. New York: Academic Pres; 1999. 51-72. p.
39. Coulombe J, Shih V, Pediatrics HL-, 1981 undefined. Massachusetts metabolic disorders screening program. II. Methylmalonic aciduria. Am Acad Pediatr.
40. Kinnally K, Science HT-, 1982 undefined. Adenosine triphosphate synthesis coupled to K⁺ influx in mitochondria. science.sciencemag.org.
41. Montgomery J, ... OM-TJ of clinical, 1983 undefined. Metabolism of methylmalonic acid in rats. Is methylmalonyl-coenzyme a racemase deficiency symptomatic in man Am Soc Clin Investig.
42. Quadros E, Biochimie JS-, 2013 Cellular Uptake Of Cobalamin: Transcobalamin And The Tcblr/CD320 Receptor.

43. Transactions KB-D, 2006 . The Enzymatic Activation Of Coenzyme B12.
44. Neil E, biochemistry GM-E in, 1999. Coenzyme B12 (Cobalamin)-Dependent Enzymes.
45. Obeid R, Fedosov SN, Nexo E.Cobalamin Coenzyme Forms Are Not Likely To Be Superior To Cyano- And Hydroxyl-Cobalamin In Prevention Or Treatment Of Cobalamin Deficiency. *Mol Nutr Food Res*. 2015 Jul;59(7):1364–72.
46. Scott J, Weir D. The Methyl Folate Trap: A Physiological Response In Man To Prevent Methyl Group Deficiency In Kwashiorkor (Methionine Deficiency) And An Explanation For Folic-Acid-Induced Exacerbation Of Subacute Combined Degeneration In Pernicious Anaemia. *Lancet*. 1981 Aug 15;318(8242):337–40.
47. Guyton AC HJ, editor. Textbook of Medical Physiology. Philadelphia: W.B.Saunders, Co; 1996. 845–847 p.
48. Murray RK, Granner DK, Mayes PA et al. Harper's Biochemistry. 24th ed. Appleton & Lange; 2003. 313–318 p.
49. Goraya JS, Kaur S, Mehra B. Neurology of Nutritional Vitamin B₁₂ Deficiency in Infants. *J Child Neurol*. 2015 Nov 7;30(13):1831–7.
50. Rannelli L, Watterson R, Pandya R, Leung AA. Vitamin B12 Deficiency With Combined Hematological And Neuropsychiatric Derangements: A Case Report. *J Med Case Rep*. 2014 Dec 15;8(1):277.
51. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Elsevier; 2011.
52. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JCM, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric Disorders Caused by Cobalamin Deficiency in the Absence of Anemia or Macrocytosis. 1988 Jun 30 [cited 2019 Oct 7];318(26):1720–8.
53. Bjørke-Monsen A-L, Ueland PM. Cobalamin status in children. *J Inherit Metab Dis*. 2011 Feb 27;34(1):111–9.
54. Wetherilt H, Ackurt F, Brubacher G, journal for vitamin, 1992. Blood Vitamin And Mineral Levels In 7-17 Years Old Turkish Children.
55. Wolters M, Ströhle A, medicine AH-P, 2004. Cobalamin: A Critical Vitamin In The Elderly.

56. Schrempf W, Neumeister V, Eulitz M, Siegert G, Reichmann H, Bergmann S, et al. Utility of measuring vitamin B12 and its active fraction, holotranscobalamin, in neurological vitamin B12 deficiency syndromes. *Aktuelle Neurol.* 2009 Sep 7;36(S 02).
57. Shobha V, Tarey S, Singh R, journal of, 2011 undefined. Vitamin B12 Deficiency & Levels Of Metabolites In An Apparently Normal Urban South Indian Elderly
58. Haddad E, Berk L, A journal of, 1999. Dietary Intake And Biochemical, Hematologic, And Immune Status Of Vegans Compared With Nonvegetarians.
59. Watanabe F. Vitamin B₁₂ Sources and Bioavailability. *Exp Biol Med.* 2007 Nov 26;232(10):1266–74.
60. Antony A. Vegetarianism And Vitamin B-12 (Cobalamin) Deficiency. 2003;
61. Akcaboy M, Malbora B, Zorlu P, Altinel E, Oguz MM, Senel S. Vitamin B12 Deficiency in Infants. *Indian J Pediatr.* 2015 Jul 5;82(7):619–24.
62. Roed C, Skovby F, laeger AL-U for, 2009. Severe Vitamin B12 Deficiency In Infants Breastfed By Vegans.
63. Gille D, reviews AS-N, 2015. Vitamin B12 In Meat And Dairy Products.
64. Markle H V, Greenway DC. Cobalamin. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1996 Jan 27;33(4):247–356.
65. Snow CF. Laboratory Diagnosis Of Vitamin B12 And Folate Deficiency: A Guide For The Primary Care Physician. *Arch Intern Med.* 1999 Jun 28;159(12):1289–98.
66. Mtvarelidze Z, medical, 2009. Megaloblastic-Vitamin B12 Deficiency Anemia In Childhood.
67. Neumann W, Coss E, 2013. Autoimmune Atrophic Gastritis—Pathogenesis, Pathology And Management.
68. Gräsbeck R. Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B12 malabsorption with proteinuria). *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Dec 19;1(1):17.
69. Owczarek-Lipska M, Jagannathan V, Drögemüller C, Lutz S, Glanemann B, Leeb T, et al. A Frameshift Mutation in the Cubilin Gene (CUBN) in Border Collies with Imerslund-Gräsbeck Syndrome (Selective Cobalamin Malabsorption). Wade C, editor. *PLoS One.* 2013 Apr 16;8(4):e61144.

70. Laxminarayana K, SY-J of laboratory, 2011. Unusual cause of childhood anemia: Imerslund grasbeck syndrome.
71. Seetharam B. Receptor-Mediated Endocytosis Of Cobalamin (Vitamin B₁₂). *Annu Rev Nutr.* 1999 Jul;19(1):173–95.
72. Teplitzky V, Huminer D, Zoldan J, 2003. Hereditary Partial Transcobalamin II Deficiency With Neurologic, Mental And Hematologic Abnormalities In Children And Adults.
73. Seetharam B, Medicine RY-E Reviews In Molecular, 2003. Cobalamin Transport Proteins And Their Cell-Surface Receptors.
74. Bicakci Z. Growth retardation, general hypotonia, and loss of acquired neuromotor skills in the infants of mothers with cobalamin deficiency and the possible role of succinyl-CoA and glycine in the pathogenesis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Mar;94(9):e584.
75. Gebelerde Ç, Vitamini B, Sıklığı E. Prevalence of Vitamin B12 Deficiency among Pregnant Women in Samsun Province of Turkey. 2014;36.
76. Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. Isolated Methylmalonic Acidemia. *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle; 1993.
77. Girisha K, Shrikiran A, AB-I journal of, 2012. Novel Mutation In An Indian Patient With Methylmalonic Acidemia, Cbla Type.
78. Liu Y, Wang H, Wu T, Li X, JS- dang dai er ke za zhi, 2015. A Chinese Boy With Methylmalonic Aciduria Cblb Type And A Novel Mutation In The MMAB Gene.
79. Jiménez I, Bueno M, Dios E, CD-N, 2015. Combined Methylmalonic Acidemia And Homocystinuria; A Case Report.
80. Yu Y, Li F, Chinese HM-Z dang dai er ke za zhi, 2015 . Relationship Of Genotypes With Clinical Phenotypes And Outcomes In Children With Cobalamin C Type Combined Methylmalonic Aciduria And Homocystinuria.
81. Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Jan 12;35(1):91–102.

82. Froese D, Zhang J, Healy S, and RG-M genetics, 2009. Mechanism Of Vitamin B12-Responsiveness In Cblc Methylmalonic Aciduria With Homocystinuria.
83. Coelho D, Suormala T, Stucki M, Lerner-Ellis JP, Rosenblatt DS, Newbold RF, et al. Gene Identification for the cblD Defect of Vitamin B₁₂ Metabolism. *N Engl J Med*. 2008 Apr 3;358(14):1454–64.
84. Rutsch F, Gailus S, Suormala T, Fowler B. LMBRD1: The Gene For The Cblf Defect Of Vitamin B12 Metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2011 Feb 6;34(1):121–6.
85. Watkin D, Rosenblatt DS. Functional Methionine Synthase Deficiency (Cble And Cblg): Clinical And Biochemical Heterogeneity. *Am J Med Genet*. 1989 Nov;34(3):427–34.
86. Fowler B, Schutgens R, DR-J of inherited, 1997. Folate-Responsive Homocystinuria And Megaloblastic Anaemia In A Female Patient With Functional Methionine Synthase Deficiency (Cble Disease).
87. Harding CO, Arnold G, Barness LA, Wolff JA, Rosenblatt DS. Functional Methionine Synthase Deficiency Due To Cblg Disorder: A Report Of Two Patients And A Review. *Am J Med Genet*. 1997 Sep 5;71(4):384–90.
88. Coelho D, Kim J, Miousse I, Fung S, M du M-N, 2012 Mutations In ABCD4 Cause A New Inborn Error Of Vitamin B12 Metabolism.
89. Michaud JL, Lemieux B, Ogier H, Lambert MA. Nutritional Vitamin B12 Deficiency: Two Cases Detected By Routine Newborn Urinary Screening. *Eur J Pediatr*. 1992 Mar;151(3):218–20.
90. Mittal V, Research KA-IJ of M, 1969. Observations On Nutritional Megaloblastic Anemias In Early Childhood.
91. Grange DK, Finlay JL. Nutritional Vitamin B₁₂ Deficiency in a Breastfed Infant Following Maternal Gastric Bypass. *Pediatr Hematol Oncol*. 1994 Jan 9;11(3):311–8.
92. Demir N. 6-24 Ay Arası Çocuklarda B12 Vitamini Eksikliğinin Nöromotor Gelişim Üzerindeki Etkisi. Harran Üniversitesi; 2003.
93. Kuzminski A, Giacco E Del, Allen R, Blood SS-, 1998. Effective Treatment Of Cobalamin Deficiency With Oral Cobalamin. *Am Soc Hematol*.

94. Allen LH. Vitamin B12 Metabolism and Status During Pregnancy, Lactation And Infancy. In 1994. p. 173–86.
95. Lundgren J, Blennow G. Vitamin B12 Deficiency May Cause Benign Familial Infantile Convulsions: A Case Report. *Acta Paediatr.* 2007 Jan 2;88(10):1158–60.
96. Sanfilippo J, fertility YL-I journal of, 1991 . Vitamin B12 Deficiency And Infertility: Report of a Case.
97. Black MM. Effects of Vitamin B12 and Folate Deficiency On Brain Development In Children. *Food Nutr Bull.* 2008 Jun 22;29(2 Suppl):S126-31.
98. Lanzkowsky P, Lipton J, Fish J. Lanzkowsky's Manual Of Pediatric Hematology And Oncology. 2016;
99. Grattan-Smith PJ, Wilcken B, Procopis PG, Wise GA. The Neurological Syndrome Of Infantile Cobalamin Deficiency: Developmental Regression And Involuntary Movements. *Mov Disord.* 1997 Jan;12(1):39–46.
100. von Schenck U, Bender-Götze C, Koletzko B. Persistence Of Neurological Damage Induced By Dietary Vitamin B-12 Deficiency In Infancy. *Arch Dis Child.* 1997 Aug 1;77(2):137–9.
101. Experimental GS-J of N, 2001. Subacute Combined Degeneration One Century Later. The Neurotrophic Action of Cobalamin (Vitamin B12) Revisited.
102. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 Deficiency In Children And Adolescents. *J Pediatr.* 2001 Jan;138(1):10–7.
103. Yilmaz S, Serdaroglu G, Tekgul H, Gokben S. Different Neurologic Aspects of Nutritional B₁₂ Deficiency in Infancy. *J Child Neurol.* 2016 Apr 26;31(5):565–8.
104. Wang H, Wahlin Å, Basun H, Fastbom J, Neurology BW-, 2001 undefined. Vitamin B12 and folate In Relation To The Development of Alzheimer's Disease. AAN Enterp.
105. Neurology ER-T lancet, 2006. Vitamin B12, Folic Acid, and the Nervous System.
106. Lee P, Smith I, Piesowicz A, Lancet DB-T, 1999. Spastic Paraparesis After Anaesthesia.
107. Sarode R, Garewal G, NM and geographical, 1989. Pancytopenia in nutritional megaloblastic anaemia. A study from north-west India.

108. Hoffbrand V, Bmj DP-, 1997. ABC of Clinical Haematology: Macrocytic Anaemias.
109. Ohls RK CR. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Behrman RE, Kliegman RM JH (Eds.), editor. 2014. p. 1611-3.
110. Savage D, Lindenbaum J,SS-TA journal of, 1994. Sensitivity Of Serum Methylmalonic Acid and Total Homocysteine Determinations for Diagnosing Cobalamin and Folate deficiencies.
111. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 Deficiency As A Worldwide Problem. Annu Rev Nutr. 2004 Jul 14;24(1):299–326.
112. Bahadir A, Reis PG, Erduran E. Oral vitamin B12 treatment is effective for children with nutritional vitamin B12 deficiency. J Paediatr Child Health. 2014 Sep;50(9):721–5.
113. Lane LA, Rojas-Fernandez C. Treatment of Vitamin B₁₂ –Deficiency Anemia: Oral versus Parenteral Therapy. Ann Pharmacother. 2002 Jul 4;36(7–8):1268–72.
114. Jadhav M, Webb JKG, Vaishnava S, Baker SJ. Vitamin-B12 Deficiency In Indian Infants. Lancet. 1962 Nov;280(7262):903–7.
115. McLean E, de Benoist B, Allen LH. Review Of The Magnitude Of Folate And Vitamin B12 Deficiencies Worldwide. In: Food and Nutrition Bulletin. 2008.
116. Brito A, Mujica-Coopman MF, López de Romaña D, Cori H, Allen LH. Folate and Vitamin B12 Status in Latin America and the Caribbean: An Update. Vol. 36, Food and Nutrition Bulletin. 2015. p. S109–18.
117. Cuevas-Nasu L, Mundo-Rosas V, Shamah-Levy T, Méndez-Gómez Humaran I, Antonio Ávila-Arcos M, del Rosario Rebollar-Campos M, et al. Prevalence of Folate and Vitamin B12 Deficiency in Mexican Children Aged 1 To 6 Years in a Population-Based Survey.
118. Kapil U, Sareen N. Prevalence of Ferritin, Folate and Vitamin B12 Deficiencies Amongst Children in 5-18 Years Of Age in Delhi. Vol. 81, Indian Journal of Pediatrics. Springer India; 2014. p. 312.

119. Koc A, Kocyigit A, Soran M, Demir N, Sevinc E, Erel O, et al. High Frequency Of Maternal Vitamin B12 Deficiency as an Important Cause Of Infantile Vitamin B12 Deficiency in Sanliurfa Province of Turkey. *Eur J Nutr.* 2006 Aug;45(5):291–7.
120. ES Ö. Travaydaki Gebelerin Hemogram, Demir, Total Demir Bağlama Kapasitesi, Ferritin, B 12 Vitamini, Folik Asit Değerleri İle Kordon Kanı Değerlerinin Karşılaştırılması. İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi; 2008.
121. Monagle PT, Tauro GP. Infantile Megaloblastosis Secondary To Maternal Vitamin B12Deficiency. *Clin Lab Haematol.* 1997;19(1):23–5.
122. Guerra-Shinohara EM, Paiva AA, Rondó PHC, Yamasaki K átia, Terzi CA, D’Almeida V ânia. Relationship Between Total Homocysteine And Folate Levels İn Pregnant Women And Their Newborn Babies According To Maternal Serum Levels Of Vitamin B12. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2002 Jul;109(7):784–91.
123. Fréry N, Huel G, Leroy M, Moreau T, Savard R, Blot P, et al. Vitamin B12 Among Parturients And Their Newborns And İts Relationship With Birthweight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992 Jul 24;45(3):155–63.
124. Giugliani ERJ, Jorge SM, Goncalves AL. Serum Vitamin B12 Levels İn Parturients, İn The Intervillous Space Of The Placenta And İn Full-Term Newborns And Their İnterrelationships With Folate Levels. *Am J Clin Nutr.* 1985;41(2):330–5.
125. Balcı YI, Ergin A, Karabulut A, Polat A, Doğan M KK. Serum Vitamin B12 And Folate Concentrations And The Effect Of The Mediterranean Diet On Vulnerable Populations. *Pediatr Hematol Oncol.* 2104;31(1):62–72.
126. T Ö. Sağlıklı Yenidoğanlarda Ve Annelerinde Vitamin B12 Eksikliğinin Sıklığı. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastahanesi; 2008.
127. Specker B, Black A, nutrition LA journal of clinical, 1990. Vitamin B-12: Low Milk Concentrations Are Related To Low Serum Concentrations İn Vegetarian Women And To Methylmalonic Aciduria İn Their İnfants.
128. Johnston PL, Carell EF. Vitamin B12 and The Macromolecular Composition Of Euglena: II. Recovery From Unbalanced Growth İnduced By Vitamin B12 Deficiency. *J Cell Biol.* 1973 Jun 1;57(3):668–74.

129. Basu TK, Dickerson JWT. Vitamins in Human Health And Disease. Vitam Hum Heal Dis. 1996;
130. Ataş N. Şanlıurfa’da Anne ve Yenidoğan Bebeklerinde Vitamin B12 ve Folik Asit Eksikliğinin Vitamin B12 ve Folik Asit Eksikliğinin Sıklığı. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, 2016.
131. Gümürdülü Y, Serin E, Özer B, Kayaselçuk F, Kul K, Pata C, et al. Predictors Of Vitamin B-12 Deficiency: Age And Helicobacter Pylori Load Of Antral Mucosa Vitamin B12 Eksikliğinin Prediktörleri: Yaş Ve Antral Mukozanın Helicobacter Pylori Yüğü. Vol. 14, Turk J Gastroenterol. 2003.
132. Büyükyazı C, Özkan A, Bahar A, 1999. Annelerdeki Demir Eksikliğinin Yenidoğanlara Etkisi. Türk Hematol Onkol Derg. 1999;4:218–9.
133. FB. P. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Gebe Polikliniğine Başvuran Gebelerde Anemi Prevalansı ve Etyolojisi. İstanbul Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi; 2008.
134. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörlüğü Doç Mustafa Yenigün Tez Danışmanı Doç Mehmet Kendir Tcs. Gebelerdeki Aneminin Türkiye’deki Yöresel Dağılımı. İstanbul; 2007.
135. G. E. Erzurum Bölgesinde Miyadındaki Gebelerin Hemoglobin, Serum Ferritin Değerlerinin Bebeklerin Hemoglobin, Serum Ferritin Değerleri İle Bebek ve Plasenta Ağırlıkları Üzerine Etkileri. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu; 1996.
136. M E. Erken Gebelik Döneminde Folik Asit, B 12 Vitamini, Ferritin, Hemoglobin, Magnezyum, Çinko Değerleri ve Obstetrik Sonuçları. Ankara Üniversitesi; 2003.
137. Andrès E, Affenberger S, Zimmer J, Vinzio S, Grosu D, Pistol G, et al. Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. Clin Lab Haematol. 2006;28(1):50–6.
138. Au WY, Hui CH, Chan LC, Liang RHS, Kwong YL. Clinicopathological features of megaloblastic anaemia in Hong Kong: A study of 84 Chinese patients. Clin Lab Haematol. 1998;20(4):217–9.

139. Doğumevi Ş, Üniv Tıp Fak Çocuk Sağ ve Hast DA, Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Ç, Üniv Tıp Fak Halk Sağlığı DA, Öncel K, Nuri Özbek M, et al. Diyarbakır İlindeki Çocuklarda ve Adölesanlarda B12 Vitamin ve Folik Asit Düzeyleri B12 Vitamin and Folate Prevalence of Children and Adolescents in Diyarbakır. Vol. 3, Cilt. 2006.
140. Larsson C, Clinical GJ-TA journal of, 2002. Dietary intake and nutritional status of young vegans and omnivores in Sweden.
141. Kapoor A, Baig M, Tunio S, 2017. Neuropsychiatric And Neurological Problems Among Vitamin B12 Deficient Young Vegetarians.
142. USDA Table of Nutrient Retention Factors, Release 6. December 2007. Available from: <https://www.ars.usda.gov/ARSEUserFiles/80400525/Data/retn/retn06.pdf>.
143. Exler J, Patterson KY, Holden JM. Nutrient Data for Whole, Large Eggs from a USDA Nationwide Sampling Figure 2. Cholesterol Results From 3 İndependent Labs For Eggs From İndividual Locations.
144. Kliegman R NW. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2015. 1648 p.
145. Yöneticisi Betül Orhaner T, Hazar Sayar E. T.C Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ve Süt Çocukluğu Döneminde B 12 Vitamini, Demir, Folik Asit Eksikliğinin Sıklığı Ve Maternal Düzeylerle Olan İlişkisi (Uzmanlık Tezi).
146. Sesli E. AA. B12 Vitamini Eksikliği Olan Çocukların değerlendirilmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi; 2015.
147. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, Mcpartlin J, et al. Facts and Recommendations about Total Homocysteine Determinations: An Expert Opinion. 2004;
148. de Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. In: Food and Nutrition Bulletin. 2008.
149. Monsen A-LB, Refsum H, Markestad T, Ueland PM. Cobalamin Status and Its Biochemical Markers Methylmalonic Acid and Homocysteine in Different Age Groups from 4 Days to 19 Years. 2003;

150. Elmazar M, Thiel R, SciencesH Nau - Toxicological, 1992 . Effect of Supplementation with Folinic Acid, Vitamin B6, and Vitamin B12 on Valproic Acid-Induced Teratogenesis in Mice.



EKLER

EK-1. Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Bilgilendirici Gönüllü Onam Formu

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘Malatya ilinde 2018-2019 yıllarında yenidoğanlarda ve annelerinde vitamin B12 düzeyleri ’dir. Bu araştırmanın amacı, yenidoğan döneminde B12 vitamini eksikliğinin sıklığını ve maternal düzeylerle ilişkisini belirlemektir. B12 vitamini eksikliği çocuklarda halsizlik, yorgunluk, stomatit, ishal veya irritabilite gibi spesifik olmayan klinik bulgulara neden olabilir. Tanının geç konması halinde ağır kansızlık ile birlikte gelişme geriliği, mental ve motor fonksiyonların kaybı ve ileri dönemde koma görülebilir.

Bu araştırmada bebeğinizden doğum sonrası ilk 1 ay içinde, sizden ise doğumdan sonra tam kan sayımı, homosistein, metilmalonik asit ve B12 vitamini için kan alınacaktır. Araştırmada 100 bebek ve onların annesi yer alacaktır. Araştırmamızda bebeğiniz ve sizin için herhangi bir risk bulunmamaktadır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize en yakın zamanda bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0422 341 06 60-5315’den Dr. Zeynep Yamancan Yılmaz’a başvurabilirsiniz. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Bu araştırmada yer almak sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, bebeğin klinik durumuna bağlı olarak bebeğinizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, bebeğinizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir. Bebeğinize ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar

gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde bebeğe ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bebeğime ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı: Zeynep Yamancan Yılmaz

Görevi: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri A.D. Araştırma Görevlisi

Adresi: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri A.D.

Tel.-Faks: 0422 341 06 60-5315

Tarih ve İmza:

EK-2. Anket

ADI-SOYADI :

BOY :

DOSYA NO:

KİLO:

TELEFON NO:

DOĞUM TARİHİ:

CİNSİYETİ:

KAÇINCI ÇOCUĞUNUZ:

1-ANNENİN ÖĞRENİM DURUMU:

a)Okur-yazar değil b)İlkokul c)Ortaokul d)Lise e)Üniversite

2-BABANIN ÖĞRENİM DURUMU:

a)Okur-yazar değil b)İlkokul c)Ortaokul d)Lise e)Üniversite

3-ANNE MESLEĞİ:

a)Ev Hanımı b)Memur c)İşçi d)Diğer.....

4-BABA MESLEĞİ:

a)Çiftçi b)Memur c) İşçi d)Serbest meslek e)Diğer.....

5-AYLIK GELİRİNİZ NEDİR?

6-BİLDİĞİNİZ BİR HASTALIĞINIZ VAR MI?

a)Böbrek hast b)karaciğer hast c)mide hast d)kan hast e)Yok f)Diğer

7-BÜYÜK ABDESTİNİZDE SOLUCAN VB GÖRDÜNÜZ MÜ? a) Evet b)Hayır

TETKİK YAPILDI MI? a) Evet b)Hayır

7- SÜREKLİ KULLANDIĞINIZ BİR İLAÇ VAR MI?

8- SON ZAMANLARDA VİTAMİN KULLANDINIZ MI?

a) Hayır b) Evet ise adı nedir?.....

9-HANGİ SIKLIKTA KIRMIZI ET YERSİNİZ?

a) Hiç yemem b) Ayda 1-2 kere yerim c) Haftada bir yerim d) Haftada birkaç kez yerim e) Hemen her gün yerim

10-BALIK v.b. DENİZ ÜRÜNLERİNİ HANGİ SIKLIKTA YERSİNİZ?

- a) Deniz ürünü yemem b) Nadiren yerim
- c) Haftada bir yerim d) Birkaç günde bir yerim
- e) Ayda bir yerim

11- DÜN ET YEMEĞİ YEDİNİZ Mİ?

- a) Hayır b) Evet ise ne tür et yediniz (Balık, tavuk, kırmızı et):.....

12- GEÇEN 3 GÜN İÇİNDE ET YEMEĞİ YEDİNİZ Mİ?

- a) Hayır b) Evet ise ne tür et yediniz (Balık, tavuk, kırmızı et):.....

13- SAKATAT YER MİSİNİZ? YERSENİZ HANGİ SIKLIKTA?

- a) Hayır yemem b) Nadiren yerim
- c) Ayda bir yerim d) Haftada bir yerim
- e) Birkaç günde bir yerim

14- KAHVALTIDA EN ÇOK TÜKETTİĞİNİZ ÜRÜNLER HANGİLERİDİR? (Sıra numarası veriniz) –

Reçel/Bal -Yoğurt -Peynir -Yumurta -Tereyağı -Zeytin -Diğer.....

15- KAHVALTIDA EN ÇOK TÜKETTİĞİNİZ İÇECEKLER HANGİLERİDİR? (Sıra numarası veriniz) -Çay -Süt -Kahve -Meyve suyu -Ayran -Diğer.....

16. BEBEĞİNİZ NE İLE BESLENİYOR?

- Anne sütü -Formula mama -Anne sütü ve formül mama

EK-3. Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Term Yenidoğanlarda ve Annelerinde B12 Vitamini Eksikliği Sıklığı ve Anne Beslenmesi ile İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018/64

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye
	TELEFON	+90 422 341 06 60 / 1219
	FAKS	+90 422 341 00 36
	E-POSTA	inu.dhek@inonu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Arzu AKYAY			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları- Çocuk Hematolojisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Salim YOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.