

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNİN HEMOGRAM
PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi

Hazırlayan

Dr. Orhan Yazar

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Müjgan Gürler

BOLU, ARALIK-2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden her zaman istifade ettiğim başta Anabilim dalı başkanı çok kıymetli sayın Prof. Dr. Haluk Şavlı'ya ve çok kıymetli hocalarım; Doç. Dr. Ümmügül Üyetürk, Doç. Dr. Muhittin Ertılav, Doç. Dr. Hikmet Tekçe, Doç. Dr. Esra Nur Âdemoğlu Dilekçi, Doç. Dr. Gülali Aktaş, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ali Köseki, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Zahid Koçak'a eğitim hayatım boyunca verdikleri destek ve katkılarından dolayı; tez hocam Yrd. Doç. Dr. Müjgan Gürler'e tez aşamasında ve eğitimim boyunca yaptığı değerli katkılardan dolayı ve Uzm. Dr. Güray Can'a eğitimim süresindeki katkılarından ve tez sürecinde bana verdiği destekten ötürü sonsuz saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca bana hayatım boyunca verdikleri maddi, manevi desteğin yanı sıra benim bu günlere ulaşmamda her türlü katkılarından dolayı annem Hatice Yazar ve babam Nurullah Yazar'a; hayat arkadaşım, değerli eşim, meslektaşım Gülsüm Kocataş Yazar'a her türlü maddi ve manevi desteği ve katkılarından ötürü sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Orhan Yazar

i. İÇİNDEKİLER

i. İÇİNDEKİLER	i
ii. ÖZET	iv
iii. SUMMARY	vi
iv. TABLOLAR	viii
v. ŞEKİLLER	viii
vi. KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Vitamin B12 yapısı ve biyokimyasal bilgiler	2
2.2. Vitamin B12 emilim ve metabolizması	3
2.3. Vitamin B12 eksikliğinin tanısı	7
2.4. Vitamin B12 eksikliğinde olan biyokimyasal klinik ve değişiklikler	11
2.5. Vitamin B12 eksikliğinin tedavisi	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
3.1. Çalışma Grubu	18
3.2. İstatiksel Analiz	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	34
6. KAYNAKLAR	40

ii. ÖZET

Giriş ve Amaç: Vitamin B12 eksikliği toplumda sık görülmekle beraber subklinik (kuşkulu) eksikliklerin klinik bulgularının bazen silik olabilmesi, hemogram parametrelerine geç yansımaları ve laboratuvar vitamin B12 seviyesinin normal aralıklarına yakın saptanması tedavisinde gecikmelere yol açmaktadır. Vitamin B12 eksikliğinin yol açtığı nörolojik hastalıklar ve aterosklerotik değişikliklerin erken dönemde saptanarak tedavi edilmesi önem arz etmektedir.

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirdiğimiz bu çalışmamızda; vitamin B12 eksikliğinin erken dönemde tanı alabilmesinde hemogram parametreleri ve diğer laboratuvar verilerinin ne derecede katkı sağladığı ve erken tedavi ile geri dönüşümlü olabilecek nörolojik değişiklikler ve aterosklerotik değişikliklerin erken vitamin B12 tedavisiyle kalıcı hasar oluşmadan ortadan kaldırılabilme olasılığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 01.03.2017 ile 29.06.2017 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde vitamin B12 eksikliği nedeniyle araştırılan 18 yaş üstü vitamin B12 eksikliği olan 67 hasta ve vitamin B12 eksikliği olmayan 54 hasta olmak üzere toplamda 121 hasta dahil edildi. Serum vitamin B12 düzeyi laboratuvarımızın referans değeri olan 187 pg/ml üzerindeki değerler normal kabul edilirken, 187 pg/ml altındaki değerler eksiklik olarak kabul edildi. Anemi varlığı (WHO kriterlerine göre) erkeklerde 13 gr/dl ve kadınlarda 12 gr/dl altındaki değerler olarak kabul edildi. Diğer laboratuvar tetkiklerinden; üre, kreatinin, eGFR, sodyum, potasyum, ALT, AST, TSH, ferritin, demir, demir bağlama, TDBK, vitamin B12, folat, sedimentasyon, CRP, WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, NEU, EOS, BASO, LYM, MPV, PCT, PDW değerleri kaydedildi. Bakılan bu parametreler için hastanemiz laboratuvar normal aralıkları referans alındı.

Bulgular: Vitamin B12 eksikliği olan ve olmayan grupların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,334$). Hemogram dışı bakılan laboratuvar parametrelerinden tümünün benzer dağılıma sahip olduğu saptandı. Hemogram parametreleri arasından normal dağılan değerlerden PCT değeri gruplar arasında anlamlı olarak farklı tespit edildi ($p=0,017$). Hemogram parametreleri içinden normal dağılmayan değerlerden ise PDW değeri anlamlı olarak farklı bulundu ($p=0,030$).

Hemogram parametrelerinden hesaplanan değerlerden PDW/PLT oranı anlamlı olarak farklı saptandı ($p=0,037$). Diğer hemogram parametreleri gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu. Vitamin B12, HGB ve MCV değerleri istatistiksel olarak normal dağılım açısından değerlendirildi. HGB'nin normal dağıldığı saptandı. Diğer parametrelerin normal dağılmadığı saptandı. Vitamin B12, HGB, MCV değerleri kendi aralarında istatistiksel olarak korelasyon açısından değerlendirildi. HGB ve MCV anlamlı derecede korele olduğu bulundu ($p=0,0001$). Cinsiyete göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde, erkeklerde ve kadınlarda B12 eksikliğine göre gruplar arasında anemi varlığı açısından anlamlı fark bulunmadı. Anemi varlığı ile MCV değerleri kategorik olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark izlendi ($p=0,0001$). Cinsiyete göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise bu anlamlı fark kadınlarda devam ederken ($p=0,0001$), erkeklerde anlamlılık ortadan kalkmıştır ($p=0,451$). Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı bulunan PDW, PCT ve PDW/PLT oranının ROC analizi sonucunda; bu değerlerden PDW, en yüksek spesifite ve sensitivite ile kestirim değeri olan 17,650 alındığında, vitamin B12 eksikliği olup olmadığını %64,2 sensitivite ve %63,7 spesifite ile öngörmektedir.

Tartışma ve Sonuç: Vitamin B12 eksikliğinin hemogram parametreleri üzerine etkilerini konu alan çalışmamızda; PCT, PDW ve PDW/PLT oranı istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur ve daha önce yapılan diğer çalışmaların rehberliğinde; adı geçen parametrelerin vitamin B12 eksikliğine bağlı aterosklerotik sürecin erken aşamasının tespitinde yararlanılabilecek parametreler olduğunu düşünmekteyiz. Hemogram parametreleri üzerine vitamin B12 eksikliğinin etkilerinin açığa çıkarılması için daha geniş kapsamlı, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Vitamin B12, Anemi, MCV

iii. SUMMARY

Introduction and purpose: Vitamin B12 deprivation can be seen in common and in addition to that, sometimes subclinical (suspicious) deficiency of clinical evidences could be worn, reflection to hemogram parameters could be late and in labs, vitamin B12 level could result to normal range values, can cause delays in the treatment. The neurologic diseases and arteriosclerotic changes caused by the deprivation of vitamin B12, should be determined in earlier periods and be cured and this makes quite importance.

In the research that we carried in “Medical Faculty of Abant İzzet Baysal University”; the purpose is to find to what extent the hemogram parameters and other laboratory values can contribute to earlier diagnosis of deprivation of vitamin B12, and the neurological and arteriosclerotic changes that can be reversible with earlier treatment and their possibility of being overcome without any damage is determined with early vitamin B12 treatment.

Materials and Methodology: This research incorporates 67 patients over the age of 18 who are investigated with vitamin B12 deprivation and have vitamin B12 deprivation, and 54 patients who do not have vitamin B12 deprivation. As a result, 121 patients are included in the research in “Medical Faculty of Abant İzzet Baysal University” between dates of 01.03.2017 and 29.06.2017. Serum vitamin B12 level, above 187 pg/ml which is the reference value of our laboratory, is accepted as normal while below 187pg/ml accepted as deprivation. Anemia presence (according to WHO criteria) is accepted below the values of 13gr/dl in men and 12 gr/dl in women. The other laboratory examinations; urea, creatinine, eGFR, sodium, potassium, ALT, AST, TSH, ferritin, iron, iron chelation, TDBK, vitamin B12, folate, sedimentation, CRP, WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, NEU, EOS, BASO, LYM, MPV, PCT, PDW are recorded. For these parameters, our hospital laboratory normal ranges are taken as reference.

Findings: When the ages of two groups who have vitamin B12 deprivation and who do not is compared, no meaningful difference is observed ($p= 0,334$). All the

laboratory parameters that are excluded from hemogram have likely distribution. Between the hemogram parameters, in the normal distributed values, PCT value is observed meaningfully different between the groups ($p = 0,017$). In the not normal distributed values between the hemogram parameters, PDW value is observed meaningfully different ($p=0,030$). From the calculated values of hemogram parameters, the PDW/PLT ratio is found as meaningfully different ($p=0,037$). There was no meaningful difference between the other hemogram values comparison. Vitamin B12, HGB and MCV values are evaluated statistically by normal distribution. HGB is observed as normally distributed. The other parameters are found as not distributed normal. Vitamin B12, HGB, MCV values are evaluated statistically by correlation among themselves. HGB and MCV values are found to be meaningfully correlated ($p=0,0001$). When it is evaluated separately according to sex, in men and women according to deprivation of B12 there was no meaningful difference between the two groups in the sense of anemia presence. When anemia presence and MCV values are compared categorically, meaningful difference is observed ($p = 0,0001$). When it is evaluated separately according to sex, this meaningful difference is maintained in women ($p = 0,0001$), while in men this meaningfulness disappeared ($p = 0,451$). In the comparison of groups, values that are founded as the meaningful PDW, PCT and ratio of PDW/PLT, after the ROC analysis; from these values PDW, can predict vitamin B12 deprivation presence with 64,2% sensitivity and 63,7% specificity when the highest specificity and sensivity with estimate value 17,650 is taken.

Conclusion and Discussion: In our research that takes “the effect of hemogram parameters to vitamin B12 deprivation” as the topic; PCT, PDW and PDW/PLT ratio statistically made sense and with the guidance of former research; we think that the mentioned parameters can be used as parameters of diagnosing early period of atherosclerotic period caused by deprivation of vitamin B12. In order to uncover the effect of vitamin B12 deprivation on the hemogram parameters, more wide and prospective works are needed.

Keywords: Vitamin B12, Anemia, MCV

iv. TABLOLAR

Tablo-1. Çalışma grubunun demografik özellikleri

Tablo-2. Hemogram dışı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo-3. Hemogram parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması (düzgün dağılanlar değerler)

Tablo-4. Hemogram parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması (düzgün dağılmayan değerler)

Tablo-5. Hemogram parametrelerinden hesaplanan değerler

Tablo-6. Vitamin B12, hemoglobin ve MCV değerlerinin korelasyon değerlendirilmesi

Tablo-7. Vitamin B12 eksikliğinin anemi varlığı üzerine etkisi

Tablo-8. Vitamin B12 eksikliğinin MCV üzerine etkisi

Tablo-9. Anemi varlığına göre MCV karşılaştırılması

Tablo 10. Anlamli çıkan hemogram parametrelerinin ROC analizi

v. ŞEKİLLER

Şekil 1. PCT-ROC eğrisi

Şekil 2. PDW/PLT-ROC eğrisi

Şekil 3. PDW-ROC eğrisi

vi. KISALTMALAR

AH: Alzheimer Hastalığı

ALT: Alanin Amino Transferaz

AST: Aspartat Amino Transferaz

BASO: Bazofil

BEA: B12 Vitamin Eksikliği Anemisi

CBC: Sistatyonin Beta Sentaz

CI: Confidense İnterval (Güven Aralığı)

CRP: C Reaktif Protein

DM: Diyabetes Mellitus

DNA: Deoksi Ribo Nükleik Asit

DVT: Derin Ven Trombozu

EMG: Elektromiyografi

EOS: Eozinofil

FMF: Ailevi Akdeniz ateşi

FOLAT: Folik Asit

eGFR: Glomerular Filtration Rate (Glomerül Filtrasyon Hızı)

GİS: Gastro İntestinal Sistem

GUP: Görsel Uyandırılmış Potansiyel

HCT: Hematokrit (Kırmızı Kan hücrelerinin Yüzdesi)

Hcy: Homosistein

tHcy: Total homosistein

Holo TC: Holotranskobalamin

HP: Helicobacter Pylori

HVA: Homovalinik Asit

IF: İntrensek Faktör

IUGR: İntra Uterin Gelişme Geriliği

ITP: İmmun Trombositik Purpura

İM: İntramusküler

İV: İntravenöz

KAH: Koroner Arter Hastalığı

Kİ: Kemik İliği

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LYM: Lenfosit

MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin (Ortalama Eritrosit Hemoglobini)

MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu)

MCV: Mean Corpus Volume (Ortalama Eritrosit Hacmi)

MI: Miyokard İnfarktüsü

MMA: Metil Malonik Asit

MONO: Monosit

MPV: Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi)

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MTHFR: Metilen Tetra Hidro Folat Redüktaz

PCT: Plateletcrit (Trombosit Yüzdesi)

PDW: Platelet Distribution Width (Trombosit dağılım genişliği)

PLT: Plaketalet (Trombosit)

PO: Peroral (Ağızdan)

PPI: Proton Pompa İnhibitörü

RA: Romatoid Artrit

RBC: Red Blood Cell (Kırmızı Kan Hücresi)

ROC: Receiver Operating Characteristic (Karakteristik alıcı işletmesi)

RDW: Red Cell Distribution Width (Kırmızı küre Dağılım Genişliği)

RIA: Radioimmunassay

SAEI: Small Arter Elastikiyet İndex (Küçük Arter Elastikiyet İndeks)

SC: Subkutan

SD: Serbestlik Derecesi

SEDİM: Sedimantasyon

SKD: Subakut Kombine Dejenerasyon

TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi

THD: Türk Hematoloji Derneği

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

WBC: White Blood Cell (Beyaz Kan Hücresi)

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ZES: Zollinger Ellison Sendromu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitamin B 12 eksikliği sık karşılaşılan bir sağlık problemidir. Genellikle gıdalarda insan vücuduna gerekli olacak kadar B12 vitamini bulunmaktadır. Vitamin B12'nin DNA sentez aşamasında gerçekleşen reaksiyonlarda koenzim görevi vardır. B12 vitamini sinir sisteminde ve hematopoetik hücrelerin fonksiyonlarını sürdürebilmeleri için gereklidir (1).

Vitamin B12 eksikliğine yol açan sebepler olarak; diyetle B12 vitamin eksikliği (nadir), intrensek faktör yapım azlığı, pernisiyöz anemi, gastrektomi, helicobacter pylori enfeksiyonu, barsakta B12 vitamin kompetisyonu, kör lup sendromu, balık barsak kurdu (nadir), pankreas yetmezliği, B12 vitamininin ileal emiliminin azalması (cerrahi rezeksiyon veya Crohn hastalığına bağlı olarak), transkobalamin eksikliği (nadir) sayılabilir (2).

Vitamin B12 eksikliğinde hematolojik olarak; makrositer anemi, trombositopeni, nötropeni ve ciddi vitamin B12 eksikliklerinde pansitopeniye rastlanmaktadır (3, 4). Nörolojik olarak; parestezi, periferik nöropati, SKD, optik nöropati, inkontinans problemleri (fekal veya üriner), hafıza ile ilgili problemler görülebilmektedir (3, 5-7). Gastrointestinal Sistem ile ilgili olarak; iştahsızlık, dispepsi, bulantı-kusma, karın ağrısı, aftöz ülserler, atrofik glossit (Hunter dili), sarılık, ishal ve özellikle GİS epitelinde yenilenme hızında azalma görülebilir (8). Kardiyovasküler sistemde ise vitamin B12 eksikliğine bağlı hiperhomosisteinemi nedeniyle oluşan aterosklerotik süreç görülmektedir (9).

Çalışmamızda vitamin B12 eksikliğinin hemogram parametreleri üzerine etkisini incelediğimiz araştırmamızda istatistiksel olarak anlamlı tespit edilen sonuçlar vasıtasıyla literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitamin B12 Yapısı ve Biyokimyasal Bilgiler

Yapısında kobalt iyonu bulunduğu için kobalamin olarak adlandırılan Vitamin B12, B grubu vitamin türevlerindendir. Kobalamin kobalt iyonu ile yaptığı kimyasal bağlanma şekillerine göre farklı isimlendirmelere sahiptir. Kobalaminin farklı isimlendirilen formları Siyanokobalamin, Hidroksikobalamin, Metilkobalamin ve Adenozilkobalamindir. Kobalaminin bütün farklı formları insan ve hayvanlarda bulunmaktadır. Kobalamin aminoasit metabolizmasında Metiyonin sentaz enziminin katıldığı reaksiyonda önemli göreve sahiptir (10).

Kobalamin suda eriyebilen bir vitamindir. Kaynak olarak hayvansal gıdalarda (et, yumurta, süt ve süt ürünleri) ya da insan ile hayvanların bağırsaklarında bulunan bakteriler tarafından sentezlenmektedir.

Vitamin B12 iki önemli metabolik reaksiyona kofaktör olarak katılmaktadır. Bunlar: Homosisteinin, Metiyonine metilasyon reaksiyonu ve Metilmalonil-Koenzim A'nın, Süksinil-Koenzim A'ya konversiyon reaksiyonudur. Vitamin B12 eksikliğinde bu öncü (prekürsör) maddelerin birikmesi esasına dayanarak; Homosistein ve Metilmalonik asitin ölçümü ile Vitamin B12 eksikliğinin teşhisi yapılabilir. Vitamin B12, DNA sentezinde rol alan Tetrahidrofolat üretimi için gerekli olup, eksikliğinde gecikmiş DNA sentezi sonucu makrositik anemi ortaya çıkar (11). Vitamin B12 insan vücudunda sentezlenmediği için esansiyel bir vitamindir ve mutlaka diyetle alınmalıdır (12).

İnsan vücudunun günlük Vitamin B12 gereksinimi 2,5 mikrogramdır. Sağlıklı beslenmekte olan bir insan vücudunda yaklaşık 2-4 miligram Vitamin B12 depo şeklinde bulunmaktadır. Dolayısıyla Vitamin B12 eksikliğinde gerekli olan Vitamin B12, 3-6 yıl süreyle bu depo formdan karşılanabilmektedir (13).

Diyetle alınması gereken vitamin B12 on sekiz yaş üzeri erkeklerde 200 mcg/gün, on sekiz yaş üzeri kadınlarda 180 mcg/gün, hamilelerde 400 mcg/gün, emzirenlerde ise 280 mcg/gün kadardır (14).

Vitamin B12 lipid, karbonhidrat metabolizmasında ve eritropoezde mutlak suretle gerekmekte olan bir koenzimdir. Vitamin B 12 tüm hücrelerde etki etmekle beraber sinir sistemi, kemik iliği ve GİS başlıca rol oynadığı önemli sistemlerdir. Ayrıca KI'nde gerekli olan DNA sentezinde kofaktör olarak görevi vardır (15).

Kobalamin koenzimi olan metil grubu transferinde rol almaktadır (14). Ayrıca homosistein metabolizmasında rol almaktadır. Homosistein metabolizmasında vitamin B12 kofaktör olduğunda homosistein remetilasyon ile metiyonine; vitamin B6 kofaktör olduğunda ise transsülfürasyon ile sisteine metabolize olabilmektedir. Plazmada homosistein birkaç formda bulunmaktadır. %70-80' i albümine, geri kalanı ise proteinlere disülfid bağları ile bağlıdır (16).

2.2. Vitamin B12 Emilim ve Metabolizması

Vitamin B12 hücrelerin normal aktivitesi, çoğalması ve metabolizması için gereken esansiyel bir vitamindir (17). Hayvansal gıdalarda proteinlere bağlı olarak bulunmaktadır. Vücuda alındığında mide asiti ve pepsin tarafından bu proteinden ayrılması gerekmektedir. B12 vitamini serbestleşince haptocorrin tarafından bağlanarak ince barsağa taşınır ve pankreatik proteazlar tarafından tekrar haptocorrinden ayrılır. Serbestleşince IF adlı protein tarafından tekrar bağlanır. Vitamin B12 ve IF kompleksi membran reseptörlerine bağlanarak emilir. Oradan kan dolaşımına geçen vitamin B12'nin 2/3'ü haptocorrine tekrar bağlanır. Haptocorrin'in fonksiyonu hala tam olarak bilinmemektedir. Vitamin B12'nin 1/3' lük kısmı transkobalamin isimli proteine bağlanır. Holo Tc olarak isimlendirilen bu kompleks ihtiyaç duyulan hücrelerde transkobalamin membran reseptörleri tarafından hücre içine alınır (18).

Vitamin B12 temel iki reaksiyonda görev alır. Bunlardan ilki metilmalonik asitin süksinil coA'ya dönüşümünü sağlamaktır ve kofaktörü adenzilkobalamindir. İkincisi homosisteinden metiyonin sentezini sağlamaktır ve kofaktörü metil kobalamindir. Dolayısıyla Vitamin B 12 eksikliği bu iki metabolit olan MMA ve homosistein artışına neden olur (19).

Besinlerle alınan Vitamin B12 (kobalamin) proteinlere bağlı olduğundan emilim gerçekleşebilmesi için protein bağından ayrılması gerekmektedir. Midede tükürük R proteini ile kompleks kuran vitamin B12 pankreas enzimleri tarafından serbest hale geçer

ve mideden salınan IF ile birleşip, ardından terminal ileumdan emilerek dolaşıma verilir. Özellikle yaşlılarda vitamin B12 eksikliğine sık rastlanır ve atrofik gastrit, hipo/aklorhidri ya da *Helicobacter Pylori* ile ilişkilendirilmiştir (20). Fakat uzun süreli asit baskılayıcı ilaçların kullanımının vitamin B12 eksikliğine etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır. Valuck ve arkadaşlarının 1 yıldan uzun veya kısa süreli H2 reseptör antagonisti ya da PPI kullanmanın vitamin B12 eksikliğini farkedilir düzeyde (OR 4.45; CI 1.47–13.34) artırdığını ortaya çıkarmışlardır. Aynı zamanda bu çalışma vitamin B12 seviyesine etkisi olarak, kısa ya da uzun süreli asit baskılayıcı ajan kullanımı açısından fark saptanmamıştır (21). Dharmarajan ve arkadaşlarının 659 yetişkin hasta grubu (yaş aralıkları 60-102) üzerindeki çalışmada uzun dönem (ortalama 18.2 ± 16.0 (SD) ay) H2 reseptör antagonisti kullanımı ile serum vitamin B12 düzeyinde azalma saptanmış fakat PPI kullanımının vitamin B12 seviyesini belirgin şekilde düşürdüğü saptanmıştır (21). Bu çalışmalar baz alınarak uzun süre PPI kullananlarda vitamin B12 düzeyinin belli aralıklarda kontrolü faydalı olacaktır (22).

Vitamin B12 eksikliğine IF eksikliği veya daha az sıklıkta görülen emilim problemi oluşturan GİS patolojileri (çölyak hastalığı, geniş gastrik ve ileal rezeksiyonlar, barsak kör lopları vb.) *diphyllobothrium latum* enfeksiyonu, nitroz oksit zehirlenmesi gibi durumlar neden olmaktadır (23).

Vitamin B12 eksikliği vejetaryen tarzda beslenmeye bağlı, otoimmün ya da paraziter hastalıklar, emilime bağlı bozukluklar (pernisiyöz anemi), transkobalamin eksikliği ve GİS cerrahi gibi nedenlerle ortaya çıkabilir(12). Bunlardan başka gastrik disfonksiyon, IF eksikliği, mide asitini azaltan ilaçlar (PPI, H2 reseptör antagonistleri) ve ileal emilimi bozan ilaçlar (metformin, kolestiramin, kolşisin) vitamin B12 eksikliğine yol açabilir (13).

Vitamin B12 eksikliği anemisi (BEA) toplumda %3-40 arasında görülmekle beraber, 60 yaş üzerinde %10-15 arasında saptanmaktadır. Eksiklik yapan nutrisyonel nedenler (alkolizm, yaşlılık, vejetaryen beslenme), malabsorbsiyon (atrofik gastrit, uzun süreli ppi kullanımı) ve enterit ile bakteriyel aşırı çoğalma sayılabilecek diğer vitamin B12 eksikliği nedenlerindendir (24). Ayrıca gebelik (ihtiyacın artmasına bağlı), antikonvülzan ilaç kullanımı ve oral kontraseptif kullanımı da vitamin B12 eksikliğine yol açmaktadır (25).

Malabsorbsiyon değerlendirmesinde kullanılan *Schilling* testi vitamin B12 eksikliği etyolojisini saptamada kullanılmaktadır. *Schilling* testi 58 Co (kobalt) ile işaretlenmiş kobalamin ile yapılır ve eksikliğe yol açan neden ortadan kaldırılarak tekrarlanırsa tanıya götürür. Ülkemizde rutin kullanımı bulunmamaktadır (26).

Vitamin B12 absorbsiyonu için mide parietal hücrelerinden salınan IF gerekmekte olup, emilim ileumdan olmaktadır. Dolayısıyla bu doğal ortamı bozan durumlar vitamin B12 eksikliğine yol açmaktadır (27). Sindirim sisteminin asit ortamını değiştiren ilaçlar vitamin B12 emilimini etkilemektedir. Mide asidini baskılayan famotidin, ranitidin vb. H2 reseptör antagonistleri ile lansoprozol, pantoprozol, omeprozol, esomeprozol gibi PPI'lar vitamin B12 eksikliğine yol açmaktadır (28).

Protein ile kompleks halde bulunan B12 vitamininin ayrılması için pepsin ve gastrik asit gerekmektedir. Dolayısıyla asit baskılanması emilim bozukluğu ve vitamin B12 eksikliğine yol açabilmektedir. Gastrik asit supresyonu duodenumda bakteriyel aşırı büyümeyi artırabilir ama bu durum vitamin B12 eksikliği ile irtibatlandırılmamıştır (29, 30). Asit baskılanması protein ile kompleks yapmış vitamin B12 ile sınırlı olup protein ile kompleks yapmamış vitamin B12 eksikliğini etkilememektedir (31). PPI kullanımının yol açtığı vitamin B12 malabsorbsiyon ve eksikliği ile ilgili yapılan çalışma sonuçlarında uyumsuzluklar vardır. Yaklaşık 4,5 yıl omeprazol kulanmış olan Zollinger-Ellison Sendromlu (ZES) hastalarda yapılmış prospektif araştırmada Vitamin B12 düzeyinde bazale göre anlamlı sayılabilecek düşüş saptanmıştır (32). PPI kullanan yaşlı bireylerde vitamin B12 eksikliği saptanan çok sayıda vaka bildirimi mevcuttur. Normal diyet ile beslenenlerde az görülmekle birlikte yaşlılarda vitamin B12 eksikliğine daha sık rastlanmaktadır. Yapılmış iki adet retrospektif çalışmada ise yaşlı hastalarda uzun süreli PPI kullanımı ile vitamin B12 eksikliği arasında ilişki bulunmuştur (21, 33). Elzen ve arkadaşlarının yaptığı 65 yaş üstü hasta grubu baz alınarak yapılan çalışmada PPI kullanımı ile vitamin B12 eksikliği arasında bağlantı tespit edememişlerdir (34). Diğer taraftan Hirschowitz ve arkadaşlarının uzun süre PPI kullanan hastalarda serum vitamin B12 düzeyine ek olarak homosistein ve MMA seviyeleri de ölçülmüş, yalnız vitamin B12 seviyesi ölçülenlerin %10'unda düşüş seviyeler saptanırken vitamin B12 seviyesi normal anlamda %31'inde subklinik düzeyinde eksiklik saptanmıştır. Dolayısıyla bu konudaki uyumsuz sonuçlarda bu subklinik durumun tespit edilememesi etken olabilir (35). Uzun süreli PPI kullanımının vitamin B12 eksikliği ile ilişkisini gösteren veriler olmakla

beraber bu çalışmalar küçük non-randomize, retrospektif ve vaka bildirimlerinden elde edilen veriler olduğu için yetersizdir. Bu anlamda geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (36).

Ayrıca HP (+) hastalarda vitamin B12 emiliminde azalma saptanmıştır. HP ile olan enfeksiyonun vitamin B12 emilimini azaltarak megaloblastik anemiye sebep olabileceğini bildiren yayınlar vardır (37). Megaloblastik anemiler Kİ'nde oluşan megaloblastik değişiklikler ve kanda oluşan makrositoz, nötrofillerde saptanan hipersegmentasyon bulgularının olduğu anemi grubudur. Megaloblastik anemiler folat veya vitamin B12 eksikliğine bağlı DNA sentezinde oluşan aksamalar ile gelişmektedir (38).

*Helicobacter pylori*nin yaptığı enfeksiyonun vitamin B12 eksikliği gelişimindeki rolü yapılan son çalışmalarda belirtilmektedir. Vitamin B12 eksikliği atrofik gastrit yaparak oluşturduğu hipotezine rağmen yapılan çalışmalarda atrofik gastrit oluşturmadan da başka bir takım mekanizmalar aracılığı ile vitamin B12 eksikliğine neden olduğu düşünülmektedir (39).

Metformin tedavisi alan hastalarda %30 civarında vitamin B12 emiliminde problem olduğu bilinmektedir. 2006 yılında Çin'de yapılan bir araştırmada metforminin tedavideki süresi ve dozunun vitamin B12 eksikliği ile ciddi irtibatlı olduğu saptanmıştır (40). Wulfflee ve arkadaşlarının 353 Tip 2 DM tanılı hastada randomize ve plasebo ile kontrol edilerek yaptıkları çalışmada kısa sürede dahi vitamin B12 düzeyinde azalma saptamışlardır (41). Lin ve arkadaşları 2004 yılında 6 yıl boyunca metformin tedavisi alan DM tanılı hastada DVT saptamış ve buna neden olarak hiperhomosisteinemi ile vitamin B12 eksikliği saptamışlardır. Aynı hastada metformin kesilip vitamin tedavisi verildikten sonra tedavinin 2. yılında dahi vitamin B12 seviyesi normal aralıklarda saptanmıştır. Mashavi ve arkadaşlarının 60 DM tanılı metformin tedavisi alan hastadaki plasebo kontrollü ve çift kör araştırmada; gelişigüzel yapılan vitamin B12, vitamin B6 ve folat replasmanı sonrası küçük arter elastikiyet indeksinin (SAEI) belirgin ölçüde artış gösterdiği ve homosistein seviyesinde de yine belirgin ölçüde düşüş saptamışlardır. Metforminin oluşturduğu vitamin B12 eksikliğinin terminal ileumda oluşan emilim kusuruna bağlı olduğu düşünülüyordu. DM tanılı hastalara günde 1,2 gr kalsiyum karbonat replasmanı yapıldığında metformin nedeniyle oluşan holo Tc düzeyindeki

azalma durmuş ve tekrar yükselmiştir. Fakat vitamin B12 seviyesinde bu artış gerçekleşmemiştir. Bell, 69 yaşında DM tanılı metformin tedavisi altındaki hastasında 1 yıl sonra dahi periferel nöropati bulgularında iyileşme saptayamamıştır (42).

Vitamin B12, folat ve piridoksal fosfatın (B6 vitamininin aktif formu) eksiklikleri kanser gelişiminde rol oynayabilmektedir. Pürin ve timidilat sentezinde koenzim olarak rol oynamaktadırlar. Eksikliklerinde urasil ile DNA arasında yanlış bağlanmalar olur, kromozomda ve DNA onarım mekanizmasında aksamalar oluşabilmektedir. Ayrıca folat ve vitamin B12, DNA metilasyonunda görev almaktadır. Metiyonin sentaz; homosisteinden metiyonin, metiyoninden de s-adenozilmetionin (metilasyon reaksiyonlarında genel verici) oluşturmak için metil grubu transferini vitamin B12 katalizörlüğünde gerçekleştirmektedir. Vitamin B12 ve folatın düşük seviyelerinde s-adenozilmetiyoninin işlevselliği ve böylece gen ekspresyonu sekteye uğrayabilir. Ayrıca B6 vitaminini homosisteinin sisteine dönüşümünde rol oynamaktadır. Homosisteinden sırasıyla sistatyonin ve sonrasında sistein oluşması transsülfürasyon yolu ile pridoksal-s-fosfat' a bağımlı çalışan sistatyonin sentaz ve sistatyonaz ile gerçekleşmektedir. Vitamin B12, folat ve vitamin B6 seviyesi düşüklüğü kanda ilk olarak homosistein düzeyinin artışıyla neticelenir (43).

2.3. Vitamin B12 Eksikliğinin Tanısı

Vitamin B12 eksikliğinin saptanmasında kullanılan birçok yöntem bulunmaktadır. Anemi saptandığında vitamin B12 eksikliğinin ortaya çıkarılmasında en kolay tetkik plazmadaki kobalamin düzeyinin saptanmasıdır. Bazen vitamin B12 eksikliği; kobalamin düzeyinde düşüklük oluşmadan , anemi veya hematolojik bulgular saptanmadan da sinir sistemini etkileyip nörolojik sistemde hasar oluşturabilmektedir (18). Böyle bir durum oluşmadan önlenmesi için şüphelenilen durumlarda bakılması gereken tetkikler idrar MMA ve serum homosistein düzeyidir (19). MMA düzeyinin bakılması vitamin B12 eksikliğinin saptanması için spesifik olmakla beraber pahalı olması ve ölçülebilmesi için gaz-kütle spektrometrisi gibi karmaşık teknikler kullanılmasını gerektirdiğinden rutinde kullanımı yoktur (18).

Homosistein düzeyi sadece vitamin B12 eksikliğinde değil, folat ve vitamin B6 eksiklerinde de arttığından spesifik bir test değildir (44). Homosistein ve MMA'nın dezavantajları hücre içinde eksiklik oluşuktan sonra artış göstermeleri ve renal fonksiyon bozukluklarında yalancı yüksek pozitiflik saptanmasıdır (45). Holo Tc ise yeni kullanıma giren ve duyarlı olabileceği düşünülen bir tetkiktir. Bu tetkik dolaşımdaki kobalamin düzeyinin %6-25'lik bir kısmıdır. Holo Tc vitamin B12'nin hücrelere transportunda görevli olup aktif vitamin B12 olarakta isimlendirilmektedir. Vitamin B12 plazma konsantrasyon değişiminde ilk etkilenen belirteç olduğu düşünülmektedir. Holo Tc'nin plazmada yarılanma süresi çok kısa olması nedeniyle vitamin B12 plazma konsantrasyon değişimlerinden hemen etkilenmektedir. Yapılabilmesi için RIA yöntemi gereken bu tetkik uygulanmasındaki zorluk nedeniyle henüz rutin kullanıma girmemiştir ve araştırmalar sürmektedir (18).

Vitamin B12 eksikliğinin tanısının konulmasında karşılaşılan en büyük sorun henüz anemi semptomları ortaya çıkmadan oluşan vitamin B12 eksikliğinde rastlanmaktadır. Çünkü nörolojik bulgular gelişince oluşan nörolojik hasarlar geri dönüşsüz olabilmektedir. Bu durum erken tanısal kriterler araştırılmasına neden olmuş ve vitamin B12 eksikliğinde oluşan MMA ve homosistein ölçümüne dayanan metodlar geliştirilmiştir (46). Fakat bu metabolitlerin ölçümü fiyat dezavantajı yüzünden sınırlı düzeyde bakılabilmektedir. Başka tanı yöntemi olarak kobalamin seviyesinin ölçümü hem doğru sonuç alınmasında yanıltıcı olabilmekte bu yüzden tanı koymada sorunlara yol açabilmektedir. Daha önce bahsettiğimiz diğer bir tetkik olan holo TcII; transkobalamin ile B12 vitamini tarafından oluşan bir kompleks yapıdır. Serumda bulunan kobalaminin 1/4'ünden azı holo TcII ile dokulara ulaştırılmaktadır. Holo Tc vitamin B12'nin aktif metabolit olan kısmı olup bir tek bu formu reseptörler vasıtası ile hücre içine alınmaktadır. Vitamin B12'nin diğer kısmı haptocorrin isimli protein ile bağlı olup bu yapının işlevi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Holo Tc'nin yarılanma ömrünün kısa olması (yaklaşık 16 saat) vitamin B12 eksikliğinin gösterilmesinde şu an en erken metod olduğu bildirilmektedir. Holo Tc'i ölçen standardize bir yöntem henüz olmamakla beraber, holo Tc RIA olarak isimlendirilen ticari bir tetkik bulunmaktadır (47).

Vitamin B12 eksikliğinin saptanmasında klasik teknik serumdaki düzeyinin ölçülmesidir. Fakat subklinik olarak değerlendirilen yaklaşık %50 hasta grubunda B12

seviyeleri normal saptanmaktadır. Vitamin B12'nin hücre içine alınmasında vitamin B12'nin aktif formu olan holo Tc'nin rol oynadığından bahsetmiştik. Yapılan birtakım çalışmalarda holo Tc'nin vitamin B12 eksikliğinin erken tanısında daha duyarlı olduğu saptanmıştır (42). 1018 hasta grubu ile Obeid ve Hermann tarafından yapılan çalışmada holo Tc ölçülmesinin total kobalamin seviyesine göre vitamin B12 eksikliğini saptamada daha duyarlı ve özgül olduğu sonucuna varmışlardır (48). 184 hasta ile Woo ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada vitamin B12 düzeyi 151-300 pmol/l düzeyinde olan hastalarda holo Tc düzeyinin daha duyarlı olduğunu saptamışlardır (49). 244 yaşlı hasta ile Robinson ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada holo Tc ile depresif sendromlar arasında güçlü bir ilişki saptamışlardır (50). Bu saptanan ilişkili durum total vitamin B12 seviyesi ya da homosisteinde saptanmamıştır. Bu durumu holo Tc'nin daha duyarlı ve özgün olmasına bağlı olduğu sonucuna varmışlardır.

Lakto-vejeteryan (süt ve süt ürünleri hariç hayvansal gıda almayan) ile lakto-ovo-vejeteryan (süt ile süt ürünleri ve yumurta hariç hayvansal gıda almayan) hasta grubunun %73'ünde holo Tc düşük (12 μ mol/l) saptanmıştır. Bu çalışma katı vejeteryanlarda ise %90 ; %86 ve %55 olarak saptanmıştır (51). Fakat Schremof ve arkadaşlarının 1279 hasta grubunda (kognitif bozukluk, periferik nöropati, subakut kombine dejenerasyon ve diğer nörolojik nedenlerle takip edilen) saptanan artmış düzeydeki MMA seviyesi ile total vitamin B12 ve holo Tc karşılaştırılmış ve bu hasta gruplarında eksikliği saptamada uygun tetkik olmadıkları sonucuna varılmıştır (42).

Vitamin B12 eksikliğinin tanısı vitamin B12'nin serumdaki seviyesinin ölçümüne dayanmakta ve <200 pg/dl düzeyinin altı eksiklik olarak kabul edilmektedir. Fakat subklinik eksiklik hastaların yaklaşık olarak yarısında vitamin B12 seviyeleri normal saptanmaktadır (12).

Bu veriler ışığında vitamin B12 eksikliğinin tanısında laboratuvar ve klinikteki idaresinde tartışmalar ve problemler içermektedir. Folat ve vitamin B12 düzeylerinin otomotikleşmiş ligand bağlı ölçümleri genelde kullanılan yöntemdir. Fakat bu tetkikler tanı konmasında yeterince hassas değildir. Örneğin folatın plazma düzeyi diyetle oluşan değişikliklerden etkilenebilmekle beraber eritrosit içindeki folat ölçümü diyet değişikliklerinden minimal etkilenebilmektedir, fakat güvenilir sonuçlar vermemektedir. Homosistein ve MMA doku düzeyindeki eksiklikleri göstermede daha duyarlıdır. Fakat

vitamin B12 eksikliğini tespit etmede henüz altın standart ölçüm tekniği bulunmamaktadır. Vitamin B12 ve folat eksikliğinin erken tanısında idrarda MMA ve serumda homosistein düzeylerinin ölçümü göz ardı edilmemelidir (52).

Homosisteinin ancak %1' in altında bir kısmı plazmada serbest halde bulunmaktadır. Plazmadaki farklı formda bulunan homosistein düzeylerini topluca ölçebilen birçok yöntem olmakla beraber; bu ölçüm sonuçları total homosistein (tHcy) olarak saptanmaktadır (53). Total homosistein seviyesi sağlıklı bir bireyde yapılan değişik çalışmalarda açlık durumunda 5-15 µmol/l olarak saptanmıştır. Bu plazma seviyesi genetik ve çevresel olmak üzere değişik durumlardan etkilenebilmektedir.

MTHFR C677T (6777C→T) mutasyonunda olduğu gibi genetik faktörler, termolabilite, aktivite azalması ve düşük folatlı diyetle beslenme sonrası açlık hiperhomosisteinemisine sebep olabilmektedir(16). Homozigot TT formu daha sık saptanmakta ve bu oran Kafkasyalılarda %12 düzeyinde saptanmaktadır. CBS geninde oluşan mutasyonlar homosistinüri ile neticelenmektedir. Heterozigot bireylerde CBS eksikliğine ait veriler daha az düzeydedir. Fakat metiyonin verilmesinden sonra hiperhomosisteinemiye sebep olabilmektedir (54).

Vitamin B12, vitamin B6 ve özellikle folat seviyesi ile plazma tHcy seviyesinde zıt bir ilişki saptanmış olup bu durum neticesinde beslenme ile alakalı durumların da tHcy düzeyini etkilediği saptanmıştır (55).

Vitamin B12 düzeyindeki düşüklük folik asit düzeyinin aksine klinik bulgularla ilişkili saptanmaktadır. Fakat daha önce de bahsettiğimiz gibi subklinik durumlar olabilmektedir. Bunlardan bazıları yaşlı hasta grubu, gebe hastalar ve lökosit sayısında düşüklük saptanmasıdır. Bu durumlarda genetik herhangi bir bozukluk veya böbrek yetmezliği tablosu mevcut değilse MMA seviyesinin normal sınırlarda saptanması vitamin B12 eksikliği gelişmesini önlemektedir (56).

Megaloblastik anemi (özellikle MCV>100 fl'nin üzerindeki vakalar) saptanan hasta grubu öncelikle serum folat ve vitamin B12 seviyelerine eksiklik açısından bakılmalıdır. Destekleyici tanı kriterleri olarak serumda ve eritrosit içi folat düzeyi, serum vitamin B12 düzeyi, periferik yayma ve gerekli durumlarda kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır.

Tedavi dozunda folik asit (5 mg) ve vitamin B12 (1 mg im.) verilmesini takiben 1 hafta sonra retikülosit sayısında artış olması tanıyı doğrulamaktadır. Plazmada IF antikor saptanması durumunda pernisiyöz anemiye yönelmek gerekmektedir. Pernisiyöz anemi ve vitamin B12 eksikliğinde; vitamin B12 replasmanı yapılmadan tek başına folat desteği nörolojik bulguları ağırlaştırmaktadır. Vitamin B12 eksikliğinde tanı için bahsettiğimiz vitamin B12 serum düzeyi, periferik yayma ve kemik iliği sonuçları normal saptanırsa; endoskopik inceleme ve biyopsi tanı için kullanılabilecek ek tanı yöntemleridir (27).

2.4. Vitamin B12 Eksikliğinde Klinik ve Biyokimyasal Değişiklikler

Toplumda sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi ile diyet gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak vitamin B12 eksikliği %3-40 arasında görülmektedir. Bu vitamin eksikliği makrositer anemi, ateroskleroz sürecinde rol almakta (hiperhomosisteinemi aracılığı ile) ve farklı nöropsikiyatrik hastalıklara sebep olmaktadır. Vitamin B12 eksikliğinin tanısında ilk kullanılan yöntem serum düzeyinin ölçümüdür. Vitamin B12 eksikliği değişik hematolojik sonuçlarla yol açmaktadır; makrositoz (MCV>100 fl), bilirubin ve LDH artışı, megaloblastik anemi, nötrofillerde hipersegmentasyon, trombosit sayısında azalma, beyaz kürede düşüklük ve azalmış ya da normal retikülosit olarak sayılabilmektedir (13).

Vitamin B12 eksikliği yaşlılarda ise %5-15 arasında tespit edilmektedir. Başlıca düşünülen etkenler diyetle az miktarda alınması ve barsaklarda emilimin azalması olarak düşünülmektedir. Vitamin B12 eksikliği başlıca; kardiyovasküler hastalıklar, nöral tüp defektleri, santral ve periferik sinir sisteminde ilerleyici ve kalıcı olabilen nörolojik defektlere yol açabilmektedir. Hematolojik olarak sebep olduğu durumlar tedavi sonrası düzelirken, nörolojik bulgular tedaviye rağmen kalıcı olabilmektedir (47).

Vitamin B12 ve folik asit nükleik asit sentezinde beraber rol oynamakta, eksikliklerinde megaloblastik anemi ortaya çıkabilmektedir. Vitamin B12 eksikliği tedavi edilmeden yapılan folik asit tedavileri geri dönüşümsüz sinir hasarına neden olabilmektedir (52). Nonmegaloblastik anemi grubu daha geniş olmasına rağmen; vitamin B12 ve folik asit eksikliği daha fazla klinik önem oluşturmaktadır (57).

Vitamin B12 ve folik asit eksikliğinde oluşan bir diğer tablo hiperhomosisteinemidir. Bunun sonucunda spinal kordda dejenerasyona (demyelinizasyona) bağlı nöropati oluşur. Özellikle yaşlılarda rastlanan vitamin B12, vitamin B6 ve folik asit eksikliği kognitif fonksiyon bozukluklarına, nöropsikiyatrik hastalıklara ve hiperhomosisteinemiye sebep olarak; demans ve koroner damar hastalıklarına yol açmaktadır (58).

Vitamin B12 eksikliğinde santral ve periferik sinirlerin tutulumuna bağlı nörolojik rahatsızlıklar görülmektedir. Özellikle subakut kombine dejenerasyon (vitamin B12 eksikliğine bağlı spinal kord tutulumu) erken tanı konulup, tedavi edildiği takdirde geri dönüşlü olabilmektedir. Daha önce de bahsettiğimiz gibi subklinik vitamin B12 eksiklikleri megaloblastik anemiye yol açmadan da nörolojik bulgular verebilmekte, bu nedenle erken tanı önem kazanmaktadır. Subakut kombine dejenerasyon MR görüntülemesinde posterior spinal kordda T2'deki sinyal değişikliği ile tanı almaktadır (23).

Nörolojik tutulumu ait bulgular özellikle 4 ayrı bölgenin etkilenmesi ile saptanmaktadır. Bunlar; spinal kordun lateral ve dorsal kolumnaları, beyin beyaz cevheri ile periferik sinir tutulumu olmaktadır. Nöroanemik sendrom tanısı nörolojik semptom ve bulguların olması ayrıca buna ek olarak vitamin B12 seviyesindeki azalma (vitamin B12<200 pg/dl) veya metabolitleri olan MMA ile homosistein seviyelerinde artış ile konmaktadır (59).

Vitamin B12 eksikliğinde histopatolojik açıdan miyelin kılıflarında şişme, miyelin içinde vakuol oluşması ve miyelin lamellerinde ayrışmalar olması gibi hasarlar aracılığı ile klinik tabloya yol açmaktadır. Bu patolojik olan durum devam eder ve vitamin B12 eksikliği tedavi edilmezse miyelin dejenerasyonu ardından gliosis ve akson hasarı gelişmektedir. Bu hasarlara bağlı olarak EMG'de duysal iletimde yavaşlama veya duysal amplitüdlerde düşme saptanmaktadır. MR ve EMG bulgularının olmaması SKD'ü dışlamaz (23).

Vitamin B12 eksikliğinde miyelin sentezinde rol alan metilmalonil koenzim A mutaz enzimi rol oynamaktadır. Eksiklik geliştiğinde periferik nöropati, demans, deliryum, katatoni, psikoz ve optik atrofi ortaya çıkabilen diğer bazı nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalıklardır. Optik atrofi miyelin hasarına bağlı gelişmekte olup sık

rastlanmamaktadır. Vitamin B12 eksikliğinde nörolojik semptomların olduğu bireylerde yapılan GUP çalışmaları da %60 oranında patoloji saptanmakta olup; bu durum görme yollarının subklinik tutulumu olarak değerlendirilmektedir. GUP ile patolojik alanın lokalizasyonunu saptamak ta mümkündür (12).

Vitamin B12 eksikliği, folat ve B6 vitamin eksiklikleri ile beraber oluşturduğu hiperhomosisteinemi tablosu ile vasküler demans, AH ve aterosklerotik değişikliklere yol açarak diğer damarsal hastalıklara zemin hazırlamaktadır. Homosistein artışı endotelde direk hasara yol açabilmesinin yanında, prokoagülan aktiviteyi artırma, trombosit aktivasyonu sonucu trombus oluşumu aracılığı ile gerçekleştirmektedir(60). Hiperhomosisteineminin endotelde hasar gelişimde bağımsız bir risk faktörü olarak rol oynadığı saptanmıştır (37).

Vitamin B12 (kobalamin) eksikliğinin yol açtığı bir diğer klinik tablo olarak infertilite saptanabilmekle beraber tüm vitamin B12 eksikliği olan hastalarda infertilite gelişmeyebileceği saptanmıştır.

Vitamin B12 eksikliği çok değişik klinik semptomlar ortaya çıkarabilir; unutkanlık-hatırlamakta güçlük çekmek, irritabilite, GİS'e ait komplikasyonlar, deride renk değişikliği, hiperpigmentasyon, halsizlik, yorgunluk, hafızada zayıflık, mood değişiklikleri ve infertilite bunlardan bazılarıdır (11).

Hiperhomosisteinemi MTHFR polimorfizmi ile folik asit, vitamin B12 ve vitamin B6 eksikliklerinde saptanmaktadır. Homosistein düzeyinde artış intrauterin olarak abrazyo plasenta, plasenta enfarktüsü ve düşük riskinin artması ile neticelenebilmektedir. Ayrıca intrauterin gelişme geriliğine de neden olabilmektedir. Bu nedenle gebelik sırasında özellikle folik asit ve vitamin B12 takviyesi çok önemlidir (61).

Depo seviyesi ve diyetle alınan miktardan bağımsız bir şekilde gebeliğin ilerleyen dönemlerinde serum B12 seviyesi düşmektedir. Vitamin B12 eksikliği de folat eksikliği gibi nöral tüp defekt riskini artırmaktadır (2,5-3 kat) (27).

Gebelikte vitamin B12 haricinde folat replasmanı da gerekmektedir. Gebelikte 400 µg/gün, laktasyonda 500 µg/gün folat replasmanı yapılması önerilmektedir. Risk faktörü olan gebeliklerde yüksek doz folat takviyesi önerilmektedir. Bunlar; orak hücreli

anemi gibi hemolitik hastalıklarda, çoğul gebeliklerde, antiepileptik tedavi alanlarda ve sulfo grubu (örneğin sulfalazin) ilaç kullanım öyküsü olan hastalardır (62).

Ayrıca vitamin B12 eksikliğinde B12 vitamini nükleotid sentezinde rol oynadığından DNA'nın yetersiz sentezine bağlı eritroblastlar bölünememekte ve eritroblastlar megaloblastlar şeklinde perifere çıkmaktadır (inefektif eritropoez). Yapılan hayvan deneylerinde vitamin B12 eksikliği hidrosefali ve intrauterin gelişme geriliğine yol açtığı saptanmıştır (15).

Doğuştan gelen vitamin B12 metabolizma bozukluğu; adenzil kobalamin ve metil kobalamin fonksiyonlarında bozukluğa bağlı gerçekleşmektedir. Adenzil kobalamin metilmalonil coA mutaz'ın aktivitesinde rol oynamaktadır. Metilmalonil coA mutaz ise tek zincirli yağ asitleri ve dallı zincirli aminoasitlerin katabolizasyon sürecinde metilmalonil coA'nın süksinil coA'ya dönüşümünü katalize etmektedir. Adenzil kobalamin metabolizmasını ve dolaylı olarak metilmalonil coA mutaz metabolizmasını etkileyen patolojik durumlar kan ve idrarda MMA birikmesine sebep olarak, metilmalonik asidemiye neden olurlar. Bu metabolizma bozukluğuna bağlı ortaya çıkan MMA; gelişme geriliği, inatçı kusmalar, dehidratasyon, letarji, solunum sıkıntısı ve ilk iki yılda ortaya çıkan hipotoni ile karakterize bir hastalıktır (63).

Vitamin B12 eksikliğinden çok sık etkilenen trombositlerin yaklaşık 5 ile 9 günlük bir yaşam süresi olup, kemik iliğinde megakaryositlerden oluşmakta ve boyutları yaklaşık olarak 1-6 µm boyutundadır. Trombositleri değerlendirmede kullanılan testler; ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım aralığı (PDW) ve kandaki trombositlerin yüzde olarak ifade eden plateletcrit (PCT)'tir.

MPV değeri trombositin aktivasyon ve fonksiyonunu yansıtmaktadır. PDW; trombosit aktivasyonundaki değişen durumları ve trombositin fonksiyonu hakkında bilgi vermektedir. PDW ise trombositin hacmindeki farklılıklar ve trombositin boyut açısından gösterdiği çeşitliliği hakkında bilgi vermektedir (64).

MPV trombositin büyüklüğünü yansıtmakta ve bize trombosit yapımının aktivasyon ve üretim hızı hakkında bilgi vermektedir. PDW trombositlerin yaşlanması ve megakaryositlerin değişik dağılımı hakkında bilgi vermektedir. Büyük boyutta olan trombositler daha aktif olup, trombosit fonksiyonunda görevli mediatörleri (tromboxan)

daha çok salmakta ve küçük boyuta olanlara göre adezyon açısından daha yeteneklidirler (65).

MPV trombosit aktivasyonunu gösteren bir parametre olduğu için trombositlerin agregasyonu ile tromboxan A2, trombosit faktör 4 ve beta thromboglobulin salınması arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. MPV seviyesi; MI, inme; tromboembolik hastalıklar ve kronik vasküler hastalıklarda dökümanite edilmiştir. PDW diyabetli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek saptanmış ve mikrovasküler komplikasyon gelişmiş olan DM tanılı hastalarda yüksek olduğu rapor edilmiştir (66).

MPV değeri bir takım hastalık grubunda inflamatuvar belirteç olarak kullanılmıştır; obezite, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi kardiyak açıdan risk oluşturan durumlarla ilişkisi vardır. Ayrıca MPV; MI, inme ve periferik arter hastalığında arttığı, romatizmal hastalıklarda ise artış veya azalış gösterebildiği saptanmıştır (67).

MPV ile trombosit sayısı arasında ters bir ilişki vardır. Bu sayede trombositlerin toplam olarak kütlesi sabit bir değerde kalmaktadır. Yüksek MPV değerleri kardiyovasküler, serebrovasküler hastalıklar ile arteriyel ve venöz tromboz ile ilişkili saptanmıştır. RA ve FMF ataklarında ise düşük saptanmıştır (68).

Trombositlerin hacmin artışı koroner arter hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklarda bağımsız risk faktörü olarak kabul görmektedir. Trombositlerin hacimlerinin megakaryositlerden oluştukları sırada belirginleştiği genel kabul görüştür. Trombositlerde sayı azaldıkça MPV değeri artmakta ve büyük trombositlerin daha genç, daha reaktif oldukları görüşü hakimdir (69).

MPV değer aralığı 7-11 fl arasında değişmektedir. MPV'nin arttığı durumlarda ITP, Bernard Solier sendromu, May-Hegglin anomalisi gibi trombositlerde büyüklük yapan hastalıklar açısından anlamlıdır; düşüklüğü ise Wiscott Aldrich sendromu ve aplastik anemi gibi hastalıkları işaret etmektedir (70).

Trombositler tarafından kemokin ve sitokinler salınarak aktive olduklarında boyutlarında ve dolayısıyla MPV'de artış olmakta bu şekilde aktivasyonu anlaşılmaktadır (71).

MPV'nin artışı pre-eklampsia ve renal arter stenozunda da saptanmaktadır (72). MPV artışına paralel olarak büyüyen trombositler, büyüklük itibari ile adezyon ve agregasyona meyillidirler (73).

Trombositlerin hacim parametreleri ile alakalı olan değişiklikler trombotik veya pretrombotik durumlarda hastalığın tedavisi ya da henüz hastalık ortaya çıkmadan önlenmesinde tanısal olarak çok önemlidir (74).

Trombositlerin sayı olarak değerlendirilmesi haricinde klinikte en çok MPV değeri kullanılmakta ve trombositopeni oluşumu ile ilgili bilgi sağlamaktadır. PDW klinik pratikten çok, bilimsel çalışmalarda kendine yer bulmaktadır. Yıkım artışı olan durumlarda MPV ve PDW yüksek saptanmakta, Kİ yetersizliğinde ise düşük saptanmaktadır (75).

Trombositoz ve kanser irtibatı ilk olarak 1964 yılında Levin ve Conley tarafından saptanmıştır. Sierko ve arkadaşları ise trombosit sayısında artışı pek çok kanserde anjiogenik faktör artışı ile irtibatlı olmasından ötürü kötü prognostik bir faktör olarak değerlendirilmiştir (76).

Akut faz reaktanı olarak kullanılan sedimantasyon ve CRP, inflamasyondan bağımsız şekilde yaş, anemi, cinsiyet ve böbrek yetmezliği gibi durumlardan etkilenebilmektedir. Yapılan son çalışmalarda MPV'nin arttığı inflamatuvar hastalıklarda, inflamasyon belirteci olarak kullanılabilmektedir (77).

2.5. Vitamin B12 Eksikliğinin Tedavisi

Kristalize formda bulunan kobalaminler eksiklik saptandığında intramuskuler, paranteral ya da oral (hidroksikobalamin haricinde) olarak replasman yapılır. Kobalamin normalde fizyolojik olarak 1.5-2 µg/doz aralığında emilim olmaktadır. Tedavide genellikle tercih edilen yöntem intramusküler tedavi yöntemidir (10).

Vitamin B12 eksikliği olan hastada derin anemi bulguları varsa eritrosit süspansiyonu replasmanı yapılabilir, fakat yavaş şekilde ve yüklenme bulgularına dikkat edilerek verilmelidir. Ülkemizde bulunan formu 1000 mcg'lık ampuller halinde

hidroksikobalamin ya da diğ er B vitaminleri ile kompleks yapmış halde bulunan formları vardır. Bunlar intramuskuler ya da intravenöz uygulanabilmektedir.

Bu arada tedavi sırasında özellikle ilk 48 saat içerisinde derin hipokalemi gelişerek ani ölümler görülebilmektedir. Bu açıdan dikkatli olunmalı ve vitamin B12 seviyesindeki ciddi eksikliklerde düşük doz başlanmalıdır.

Tedavi şekli olarak parantral tedavide; 100-1000  g/gün im. veya sc. İlk hafta her gün, ikinci hafta haftada iki kez (2 hafta süreyle), sonra haftada 1 kez (1-2 hafta süresince) sonra aylık verilir. Oral tedavide 250-1000  g/gün ilk hafta her gün sonrasında haftada 2 gün 2 hafta boyunca sonra haftada 1 kez 1-2 hafta süreyle ve sonrasında aylık tedavi verilir (78).

Ayrıca vitamin B12 tedavisinin bir başka kullanım alanı da siyanidin toksik etkilerinin ortadan kaldırılması amacıyla kullanılmakta olup; yalnız siyanokobalamin değıl hidroksikobalamin formunun da etkili olduğı saptanmıştır (79).

3. Gereç ve Yöntem

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmaya 01.03.2017 ile 29.06.2017 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde vitamin B12 eksikliği nedeniyle araştırılan 18 yaş üstü vitamin B12 eksikliği olan 67 hasta ve vitamin B12 eksikliği olmayan 54 hasta olmak üzere toplamda 121 hasta dahil edildi.

Serum vitamin B12 düzeyi laboratuvarımızın cut-off değeri olan 187 pg/ml üzerindeki değerler normal kabul edilirken, 187 pg/ml altındaki değerler eksiklik olarak kabul edildi. Anemi varlığı (WHO kriterlerine göre) erkeklerde 13 gr/dl ve kadınlarda 12 gr/dl altındaki değerler olarak kabul edildi. Diğer laboratuvar tetkiklerinden üre, kreatinin, eGFR, sodyum, potasyum, ALT, AST, TSH, ferritin, demir, demir bağlama, TDBK, vitamin B12, folat, sedimantasyon, CRP, WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, NEU, EOS, BASO, LYM, MPV, PCT, PDW değerleri kaydedildi. Bakılan bu parametreler için hastanemiz laboratuvar normal aralıkları referans alındı.

3.2. İstatiksel Analiz

Toplanan veriler SPSS 23 (SPSS 23.0 for Windows, IBM, Chicago, IL, USA) programına bilgisayar ortamında kaydedildi. *Kolmogorov-Smirnov* testi ile değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı değerlendirildi. Değerlendirme sonrası düzgün dağılan parametrelerin vitamin B12 eksik olan ile olmayan gruplar arasındaki karşılaştırılması *Student-T* test ile yapıldı. Düzgün dağılmayan parametreler ise *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırıldı. Kategorik veriler χ^2 testi ile karşılaştırıldı. Çoklu kategorik verilerin karşılaştırılmasında χ^2 testi (*Monte Carlo*) kullanıldı. Vitamin B12 seviyesi, MCV ve HGB düzeyleri arasındaki korelasyon *Pearson* testi ile yapıldı. Anlamli bulunan hemogram parametreleri ile ROC eğrisi analizi yapılarak hassaslık ve duyarlılık oranları belirlendi. İstatiksel anlamlılık düzeyi için $p<0.05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

1. Demografik Özellikler

Çalışmamıza B12 eksikliği olan 67 hasta ve vitamin B12 eksikliği olmayan 54 hasta dahil edildi. Vitamin B12 eksikliği olanlar ile olmayan grupların *Yate's* düzeltmesi ile beraber bakılan X^2 -*testi*'ne göre bakılan cinsiyet dağılımı benzer saptandı ($p=0,076$). Grupların yaş ortalamalarına *Kolomogorov-Simirnov* testi ile düzgün dağılıp dağılmadığına bakıldı ve düzgün dağıldığı saptandı ($p=0,157$). Vitamin B12 eksikliği olan ve olmayan grupların yaş ortalamaları *Student-T* test ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,334$). Vitamin B12 eksikliği olan kadınların yaş ortalamaları $46,83 \pm 20,13$ yıl ve B12 eksikliği olmayanların yaş ortalamaları $44,19 \pm 16,34$ yıl olarak saptandı ($p=0,513$). Erkeklerde vitamin B12 eksikliği olanların yaş ortalaması $46,81 \pm 20,19$ yıl ve vitamin B12 eksikliği olmayanların yaş ortalaması $41,83 \pm 14,08$ yıl olarak saptandı ($p=0,388$). Genel yaş ortalamasında cinsiyetlerin kendi içinde vitamin B12 eksikliğine göre gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark bulunmadı (kadın $p=0,513$, erkek $p=0,388$, genel $p=0,334$) (Tablo-1).

Tablo-1. Çalışma grubunun demografik özellikleri

		B12 eksikliği olanlar	B12 eksikliği olmayanlar	(p) değeri
Sayı (n)		67	54	—
Cinsiyet	Kadın n(%)	41 (49.4)	42 (50.6)	p=0.076
	Erkek n(%)	26 (68.4)	12 (31.6)	
Yaş ortalaması	Kadın (ortalama yıl±SD)	46.83±20.13	44.19±16.34	p=0.513
	Erkek (ortalama yıl±SD)	46.81±20.19	41.83±14.08	p=0.388
	Genel (ortalama yıl±SD)	46.82±19.99	43.67±15.77	p=0.334

SD: Standart Deviasyon, X^2 testi (cinsiyet karşılaştırması), *Student T* test (yaş ortalaması)

2. Hemogram Dışı Laboratuvar Parametrelerin Karşılaştırılması

Hemogram dışı laboratuvar parametrelerinden TSH, sedimantasyon, CRP, ALT, AST, folik asit, Üre, kreatinin, eGFR, sodyum, potasyum, ferritin, demir, demir bağlama, total demir bağlama kapasitesi karşılaştırıldı ve bu karşılaştırma sonucunda tüm parametrelerin benzer dağılıma sahip olduğu saptandı (Tablo-2).

Tablo-2. Hemogram dışı laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	B12 eksikliği olmayanlar	B12 eksikliği olanlar	(p) değeri
Folat ng/ml (ortalama±SD)	8,09±3.20	7,65±8,54	0,718
TSH µIU/l (ortalama±SD)	1,82±1,48	2,29±5,92	0,574
Ferritin ng/ml (ortalama±SD)	50,44±87,57	50,66±66,77	0,987
Demir ug/dl (ortalama±SD)	78,65±30,54	77,84±43,48	0,908
Demir Bağlama ug/dl (ortalama±SD)	255,76±78,57	256,57±82,47	0,957
TDBK (ortalama±SD)	334,41±67,91	334,21±69,85	0,987
ALT U/L (ortalama±SD)	16,15±7,41	16,16±9,67	0,992
AST U/L (ortalama±SD)	22,28±32,54	17,63±5,63	0,253
Üre mg/dl (ortalama±SD)	28,71±16.78	29,16±12,16	0,865
Kreatinin mg/dl (ortalama±SD)	0,75±0.24	0,76±0,13	0,623
eGFR (ortalama±SD)	102,94±22,36	101,75±19,70	0,755
Sodyum mmol/l (ortalama±SD)	138,0±2,33	138,96±2,99	0,133
Potasyum mmol/l (ortalama±SD)	4,46±0,39	4,39±0,38	0,289
Sedimentasyon mm/sa(ortalama±SD)	23,11±16,22	24,98±20,28	0,647
CRP mg/l (ortalama±SD)	7,68±23,66	7,52±15,97	0,965

SD: Standart Deviasyon, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, CRP: C Reaktif Protein, Ortalamaların karşılaştırması *Student T* test ile yapılmıştır.

3. Hemogram parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması (düzgün dağılanlar değerler)

Hemogram parametrelerinin düzgün dağılıp dağılmadığı *Kolmogorov-Simirov* testi ile değerlendirildi. Düzgün dağılan parametreler RBC, HGB, PLT, LYM, bazofil, MPV, PCT olarak saptandı (Tablo 4.3). WBC, HCT, MCV, MCH, MCHC, monosit, nötrofil, eosinofil, PDW değerlerinin ise düzgün dağılmadığı saptandı. Düzgün dağılan hemogram parametreleri vitamin B12 eksik olan ve normal olan gruplar arasında *Student T* test ile ortalamaları karşılaştırıldı. *Student T* test ile değerlendirilen parametrelerden PCT ($p=0,017$) anlamlı saptandı. Vitamin B12'si düşük olmayanlara göre vitamin B12 eksikliği olanlarda PCT anlamlı derecede düşük olarak saptandı (Tablo-3).

Tablo-3. Hemogram parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması (düzgün dağılanlar değerler)

	B12 eksikliği olmayanlar	B12 eksikliği olanlar	(p) değeri
RBC m/ul (ortalama±SD)	4,63±0,436	4,57±0,51	0,457
HGB (g/dl) (ortalama±SD)	13,43±1,32	13,27±1,75	0,587
PLT (k/ul) (ortalama±SD)	261,02±66,04	239,43±56,33	0,055
LYM (k/ul) ortalama±SD	2,29±0,72	2,07±0,62	0,079
BAZOFİL (k/ul) ortalama±SD	0,06±0,02	0,06±0,02	0,429
MPV (fl) ortalama±SD	7,51±1,20	7,34±1,13	0,424
PCT (%) ortalama±SD	0,19±0,05	0,17±0,04	0,017

RBC: Kırmızı Kan Hücresi, HGB: Hemoglobin, PLT: Trombosit, LYM: Lenfosit, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, PCT: Trombosit Yüzdesi, Ortalamaların karşılaştırması *Student T* test ile yapılmıştır.

4. Hemogram parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması (düzgün dağılmayan değerler)

Düzgün dağılmayan hemogram parametreleri gruplar arasında *Mann Whitney U* testi ile karşılaştırıldığında sadece PDW değeri anlamlı bulundu ($p=0,030$). Vitamin B12 eksikliği olanlarda, olmayanlara göre PDW değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo-4).

Tablo-4. Hemogram parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması (düzgün dağılmayan değerler)

	B12 eksikliği olmayanlar	B12 eksikliği olanlar	(p) değeri
WBC (k/ul) Median (min-maks)	6,60 (3,22-12,80)	6,79 (3,65-11,90)	0,975
HCT (%) Median (min-maks)	40,15 (32,8-49,2)	40,50 (27,1-405,0)	0,956
MCV (fl) Median (min-maks)	87,40 (62,40-98,90)	87,50 (64,80-98,50)	0,847
MCH (pg) Median (min-maks)	29,50 (20,90-35,60)	29,50 (20,30-32,90)	0,915
MCHC (g/dl) Median (min-maks)	33,60 (30,30-42,10)	33,90(29,60-36,10)	0,607
RDW (%) Median (min-maks)	16,05 (13,30-21,60)	16,10 (13,10-23,20)	0,341
MONOSİT (k/ul) Median (min-maks)	0,44 (0,11-1,12)	0,51 (0,15-496,0)	0,051
NÖTROFİL (k/ul) Median (min-maks)	3,73 (1,70-9,78)	3,84 (1,56-9,18)	0,532
EOSİNOFİL (k/ul) Median (min-maks)	0,12 (0,008-0,872)	0,112 (0,001-1,080)	0,764
PDW 10 (GSD) Median (min-maks)	17,55 (16,40-20,20)	18,00 (15,60-20,40)	0,030

WBC: Beyaz Küre Hücresi, HCT: Hematokrit, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobini, MCHC: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu, RDW: Kırmızı Küre Dağılım Genişliği, PDW: Trombosit Dağılım Genişliği, Medyanların karşılaştırılması *Mann-Whitney-U* testi ile yapılmıştır.

5. Hemogram Parametrelerinden Hesaplanan Değerler

Hemogram parametrelerinden hesaplanan nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR), PDW/PLT oranı, MPV/PLT oranı hesaplandı. Bu değerlerin düzgün dağılıp dağılmadığı *Kolmogorov-Simirov* testi ile değerlendirildi. Bu parametrelerin düzgün dağılmadığı saptandı. Bu parametreleri gruplar arası vitamin B12 eksikliği olan ve vitamin B12 eksikliği olmayanlar arasında *Mann Withney U* testi ile karşılaştırıldı. Sadece PDW/PLT oranı anlamlı olarak farklı saptandı. Vitamin B12 eksikliği olanlarda PDW/PLT oranı, vitamin B12 değeri normal olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,037$) (Tablo-5).

Tablo-5. Hemogram parametrelerinden hesaplanan değerler

	B12 eksikliği olmayan	B12 eksikliği olan	(p) değeri
NLR median (min-max)	1,61 (0,65-8,22)	1,96 (0,51-6,39)	0,085
PLR median (min-max)	111,99 (62,50-339,50)	113,76 (56,73-244,78)	0,762
PDW/PLT median (min-max)	0,069 (0,03-0,11)	0,075 (0,04-0,12)	0,037
MPV/PLT median (min-max)	0,029 (0,01-0,05)	0,031 (0,02-0,06)	0,387

NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı, PLR: Trombosit/Lenfosit Oranı, PDW/PLT: Trombosit Dağılım Genişliği/Trombosit, MPV/PLT: Ortalama Trombosit Hacmi/Trombosit, *Mann Whitney U* testi ile yapılmıştır.

6. Vitamin B12, hemoglobin ve MCV değerlerinin korelasyon değerlendirilmesi

Vitamin B12, hemoglobin ve MCV değerleri düzgün dağılım açısından *Kolmogorov-Smirnov* testi ile değerlendirildi. Hemoglobinin düzgün dağıldığı saptandı. Diğer parametreler düzgün dağılmadığı için *Spearman Korelasyon* testi tercih edildi. Vitamin B12, HGB, MCV değerleri kendi aralarında korelasyon açısından *Spearman Korelasyon* testi ile değerlendirildi. HGB ve MCV anlamlı derecede korele olduğu saptandı ($p=0,0001$). B12 ile HGB ve B12 ile MCV arasında ise anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo-6).

Tablo-6. Vitamin B12, hemoglobin ve MCV değerlerinin korelasyon değerlendirilmesi

	Vitamin B12	HGB	MCV
Vitamin B12	1 $p=1,000$	0,84 $p=0,357$	-0,11 $p=0,247$
HGB	0,84 $p=0,357$	1 $p=1,000$	0,429 $p=0,0001$
MCV	-0,11 $p=0,247$	0,429 $p=0,0001$	1 $p=1,000$

HGB: Hemoglobin, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, *Spearman Korelasyon* testi kullanılmıştır.

7. Vitamin B12 Eksikliğinin Anemi Varlığı Üzerine Etkisi

Genel olarak vitamin B12 eksik olanlar ile olmayanların anemi durumu karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,089$). Cinsiyete göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde kadınlarda vitamin B12 eksikliği olanlarda, normal olanlara göre anemi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,05$). Erkeklerde de anlamlı fark izlenmedi ($p=1,000$) (Tablo-7).

Tablo-7. Vitamin B12 Eksikliğinin Anemi Varlığı üzerine etkisi

	B12 eksikliği var n(%)	B12 eksikliği yok n(%)	(p) değeri	Cinsiyet
Anemi var n(%)	17 (25,4)	7 (13)	p=0,089	Genel
Anemi yok n(%)	50 (74,6)	47 (87)		
Anemi var n(%)	12 (29,2)	5 (11,9)	p=0,05	Kadın
Anemi yok n(%)	29 (70,8)	37 (82,1)		
Anemi var n(%)	5 (19,2)	2 (16,6)	p=1,000	Erkek
Anemi yok n(%)	21 (80,8)	10 (83,4)		

Oranların karşılaştırması X^2 testi ile yapılmıştır.

8. Vitamin B12 Eksikliğinin MCV Üzerine Etkisi

Vitamin B12 eksik olanlar ile normal olanlar arasında MCV değerleri benzer dağılıma sahipti ($p=0,911$). Cinsiyete göre ayrı ayrı karşılaştırıldığında hem kadınlarda hem erkeklerde vitamin B12 eksik olanlar ile vitamin B12 eksikliği olmayan gruplar arasında MCV değerleri açısından anlamlı fark yoktu (Kadınlar için $p=0,798$, Erkekler için $p=0,678$) (Tablo-8).

Tablo-8. *Vitamin B12 eksikliğinin MCV üzerine etkisi*

	MCV değeri	B12 seviyeleri (ortalama±SD) (pg/ml)	(p) değeri	B12 eksikliği var n(%)	B12 eksikliği yok n(%)	(p) değeri
Genel	Mikrositer (<80 fl)	189,64±36,5	p=0,562	8 (11,9)	6 (11,1)	0,911
	Normositer (80-97 fl)	181,55±38,7		47 (85,1)	57 (87)	
	Makrositer (>97 fl)	165,00±27,9		2 (3)	1 (1,9)	
Kadın	Mikrositer (<80 fl)	184,25±28,0	p=0,937	1 (3,4)	2 (5,4)	0,798
	Normositer (80-97 fl)	184,12±38,5		27 (93,1)	34 (91,9)	
	Makrositer (>97 fl)	174,50±31,8		1 (3,4)	1 (2,7)	
Erkek	Mikrositer (<80 fl)	222,00±79,1	p=0,240	0 (0)	1 (50)	0,678
	Normositer (80-97 fl)	176,49±39,2		5 (100)	1 (50)	
	Makrositer (>97 fl)	146,00±0,0		0 (0)	0 (0)	

Ortalamaların karşılaştırılması *One-way ANOVA* ile yapıldı. Oranların karşılaştırılması X^2 testi (*Monte Carlo*) ile yapıldı.

9. Anemi Varlığına Göre MCV Karşılaştırılması

Anemi varlığı ile MCV değerleri karşılaştırıldığında (kategorik olarak) anlamlı fark izlendi ($p=0,0001$). Cinsiyete göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde bu anlamlı fark kadınlarda devam ederken ($p=0,0001$), erkeklerde anlamlılık ortadan kalkmıştır ($p=0,451$). Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında sadece mikrositer ile Normositer arasında anlamlı fark vardı ($p=0,0001$). Bu anlamlı fark kadınlarda da aynı bulundu ($p=0,0001$) (Tablo-9).

Tablo-9. Anemi varlığına göre MCV karşılaştırılması

	MCV değeri	Anemi var n(%)	Anemi yok n(%)	(p) değeri
Genel	Mikrositer (<80 fl)	10 (41,7)	4 (4,1)	0,0001
	Normositer (80-97 fl)	14 (58,3)	90 (92,8)	
	Makrositer (>97 fl)	0 (0)	3 (3,1)	
Kadın	Mikrositer (<80 fl)	9 (52,9)	3 (4,5)	0,0001
	Normositer (80-97 fl)	8 (47,1)	61 (92,4)	
	Makrositer (>97 fl)	0 (0)	2 (3)	
Erkek	Mikrositer (<80 fl)	1 (14,3)	1 (3,2)	0,451
	Normositer (80-97 fl)	6 (85,7)	29 (93,5)	
	Makrositer (>97 fl)	0 (0)	1 (3,2)	

Oranlar X^2 (Monte Carlo) testi ile yapıldı.

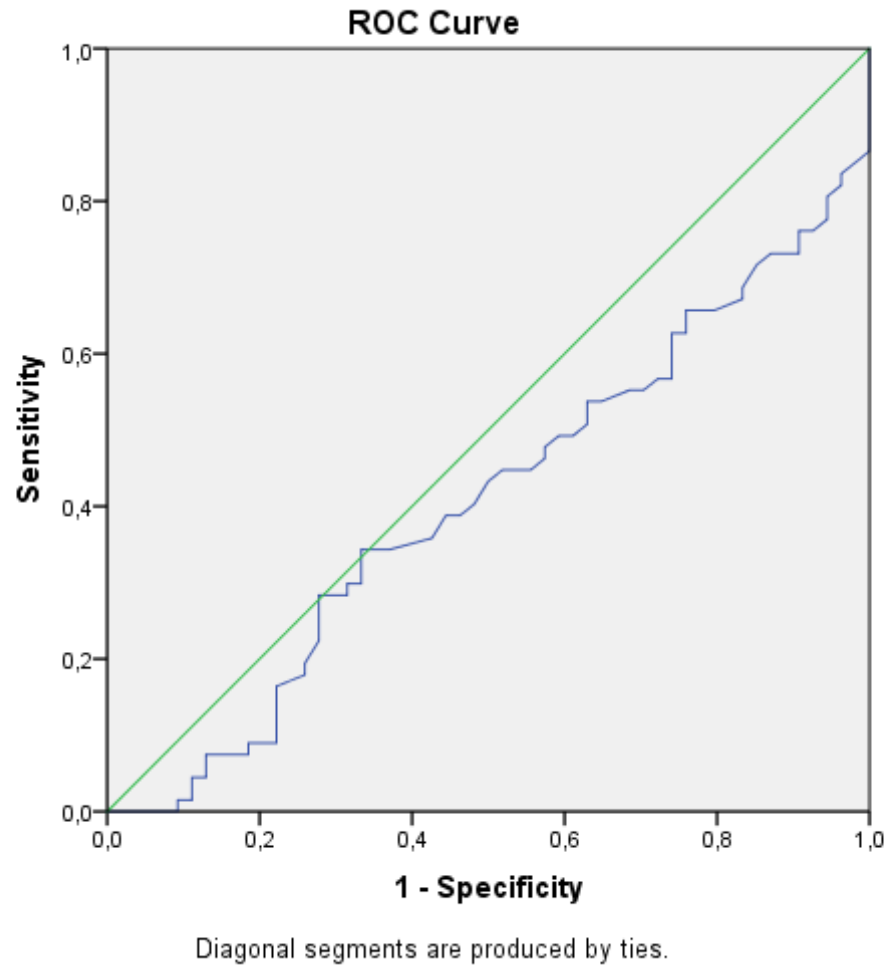
10. Anlamalı çıkan hemogram parametrelerinin ROC analizi

Gruplar arası karşılaştırmada anlamalı bulunan PDW, PCT, PDW/PLT oranı parametrelerinin ROC analizi yapıldı. ROC analizi sonucunda PDW/PLT oranının cut-off değeri olan 0,0716 alındığında %58,2 sensitivite ve %55,6 spesifite ile B12 eksikliği olup olmadığını kestirmektedir. ROC analizi sonucunda PCT'nin cut-off değeri olan 0,1795 alındığında %44,8 sensitivite ve %44,4 spesifite ile B12 eksikliği olup olmadığını kestirmektedir. ROC analizi sonucunda PDW'nin cut-off değeri olan 17,650 alındığında %64,2 sensitivite ve %63,7 spesifite ile B12 eksikliği olup olmadığını kestirmektedir (Tablo-10). Anlamalı bulunan PDW/PLT oranı, PDW ve PCT'nin ROC eğrileri Şekil-1,2,3'te verilmiştir.

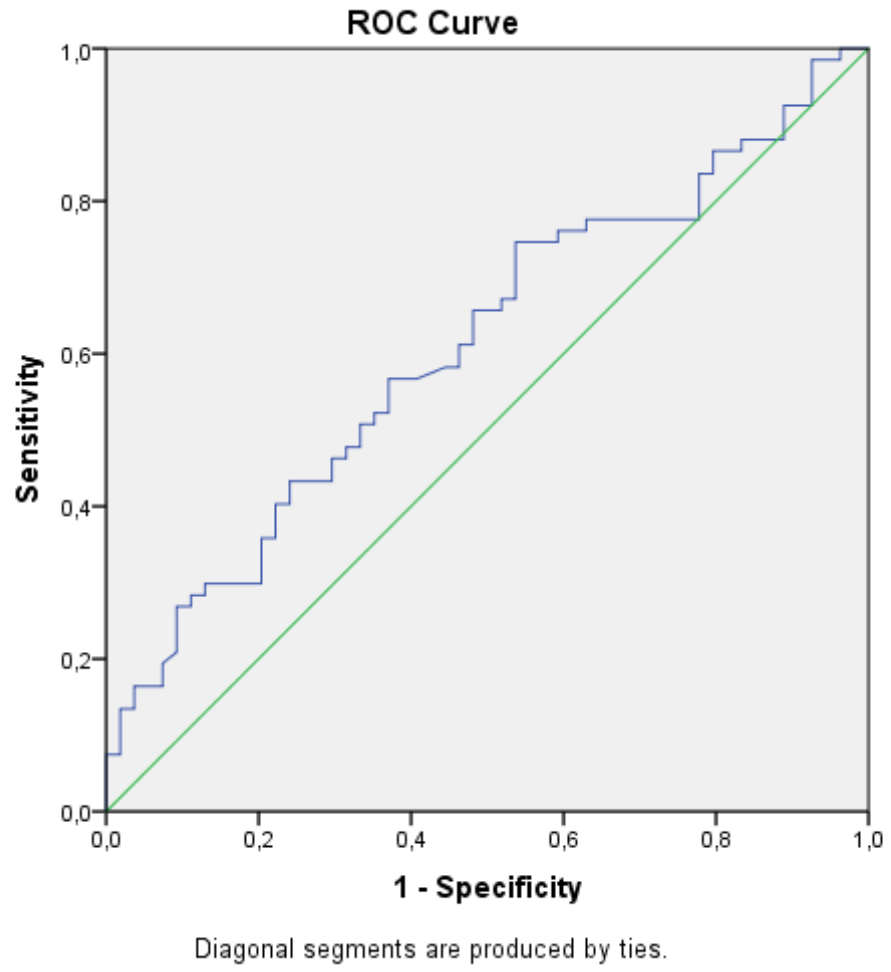
Tablo-10. Anlamalı çıkan hemogram parametrelerinin ROC analizi

	Cut-off	Sensitivite	Spesifite
PDW/PLT 10 (GSD) K/ul	0,0716	%58,2	%55,6
PCT (%)	0,1795	%44,8	%44,4
PDW 10 (GSD)	17,650	%64,2	%63,7

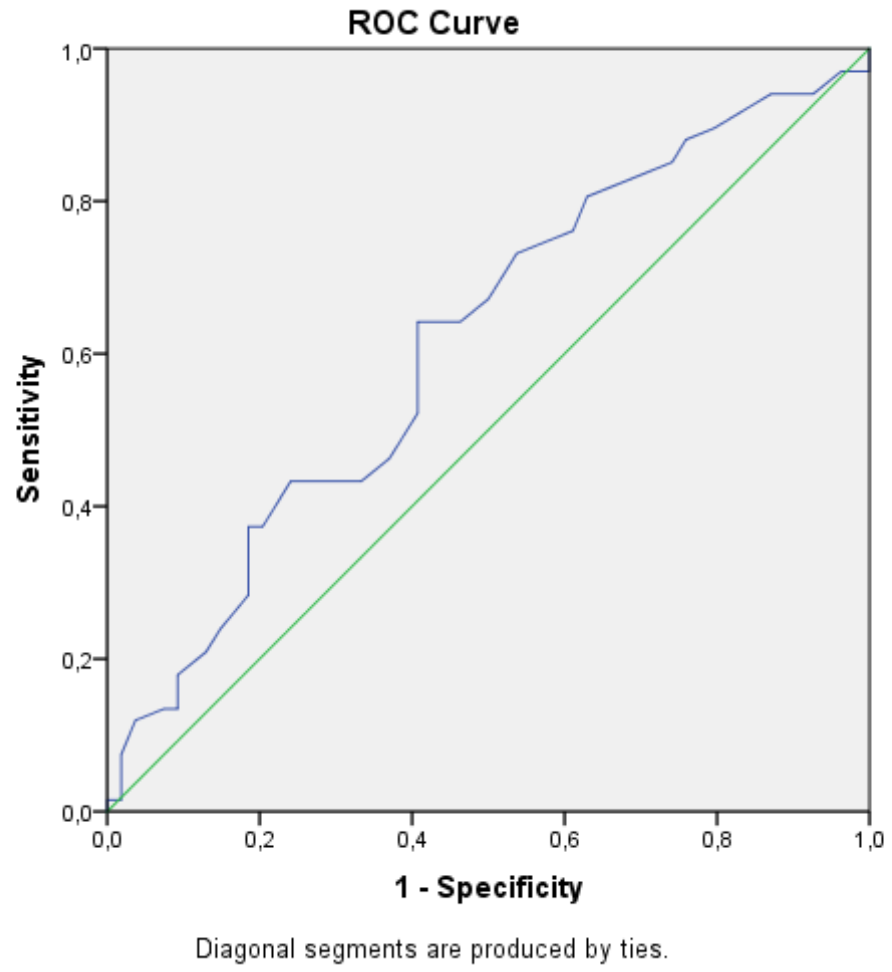
PDW/PLT: Trombosit Dağılım Hacmi/Trombosit, PCT: Trombosit Yüzdesi, PDW: Trombosit Dağılım Genişliği. ROC analizi ile test edilmiştir.



Şekil 1. PCT-ROC eğrisi (ROC analizi ile elde edilmiştir.)



Şekil 2. PDW/PLT-ROC eğrisi (ROC analizi ile elde edilmiştir.)



Şekil 3. PDW-ROC eğrisi (ROC analizi ile elde edilmiştir.)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünyada ülkeden ülkeye %3 ile %40 arasında değişen oranlarda rastlanan vitamin B12 eksikliği önemli bir sağlık problemi oluşturmaktadır (80, 81). Literatürde yapılan birçok çalışmada vitamin B12 eksikliği ile cinsiyet arasında irtibat saptanamamıştır (82, 83). Bizim çalışmamızda da vitamin B12 eksikliği olan hastalarda cinsiyet açısından anlamlı fark saptanamamıştır. Çalışmamızda kadın nüfus oranının fazla olması mesai saatleri içinde özellikle çalışma yaptığımız bölgede çalışan kadın nüfusun azlığı ve mesai saatlerinde polikliniğe başvuran kadın nüfusun fazla olmasına bağlanmıştır.

Çalışmamızda yaş ve vitamin B12 seviyesi arasında herhangi anlamlı bir ilişki saptamadık. Framingham'ın yaptığı çalışmada vitamin B12 seviyesi ile artan yaş arasında doğru orantılı bir düşüşe eğilim saptamış olsa da, yaş gruplarında anlamlı bir fark saptanamamıştır (84). 35-64 yaş aralığını içeren Çin'de yapılan bir çalışmada yaş ile vitamin B12 seviyesi arasında irtibat saptanamamıştır (85). 310 hasta ile Ankara'da yapılan bir çalışmada ise yaşın vitamin B12 eksikliğine sebep olabilecek bağımsız bir risk faktörü olabileceği değerlendirilmesinde bulunulmuştur (86). İzmir'de 2006-2007 yılları arasında yapılan ve 65 yaş üstünün çalışmaya dahil edildiği prospektif çalışmada yaş ve vitamin B12 eksikliği arasında, yaşın artması ile doğru orantı tespit edilmiştir (87). Bizim çalışmamızda yaş ile B12 eksikliği arasında anlamlı fark saptanamaması; yaş ile artan emilim problemleri (atrofik gastrit vb.) gibi sağlık problemleri olan hastaların gastroenteroloji polikliniğine müracaat etmeleri ve çalışmamızda gastroenteroloji polikliniğinden çok az sayıda hasta almış olmamızın yanında yapılan diğer çalışmalar ile bizim bölgemizdeki nüfusun farklı beslenme ve sosyoekonomik durumu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Yaşlı hastalarda vitamin B12 seviyesinin düşmesi gençlere nispeten vitamin emiliminde azalma olması; artan yaş ile *Helicobacter pylori* gastriti ve kronik *Helicobacter pylori* enfeksiyonuna bağlı gelişen atrofik gastritin daha sık rastlanmasındandır (88, 89). Atrofik gastrit tespit edilen hastalar ile yapılan bir çalışmada vitamin B12 seviyesi ile yaş arasında bir irtibata rastlanamamıştır (90). Bizim çalışmamızda da yaş ve vitamin B12 seviyesi arasında bir irtibat saptanamamış olup bu durum çalışmamızda tespit ettiğimiz yaş ortalamamızın genç bir yaş ortalaması olması ve daha önce bahsedildiği gibi atrofik gastrit ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu gibi sağlık

problemine sahip hastaların gastroenteroloji polikliniğine başvurusu ve çalışmamıza dahil ettiğimiz çok az sayıda bu hasta grubu olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Hemogram parametreleri dışında çalışmamıza aldığımız laboratuvar parametreleri olan folat, TSH, ferritin, demir, demir bağlama, TDBK, ALT, AST, Üre, kreatinin, eGFR, sodyum, potasyum, Sedimentasyon, CRP tetkiklerinden yaptığımız analizde anlamlı bir farka rastlamadık. Bu parametrelerden demir eksiliğine ait parametreler ve TSH gibi MCV'yi etkileyecek bir tetkikin çalışmamızdaki hasta grubunda ortalamasının optimal aralıklara yakın tespit edilmiş olması, MCV'yi vitamin B12 dışında etkileyerek yanıltıcı olabilecek durumların çalışmamızdaki hemogram dışı parametrelerde anlamlı fark bulunmaması ile dışlanmış oldu.

Yapılan bir araştırmada vitamin B12 düzeyi düşük saptanan 86 hastanın %44'ünde anemiye rastlanmamış, %36'sında $MCV < 100$ fl ve %43'ünde ise LDH değeri normal aralıklarda bulunmuş (3). Diğer bir araştırmada ise 141 hastada vitamin B12 eksikliğine bağlı nöroanemik sendrom tanısı konmasına rağmen %28'inde anemi ya da makrositoza rastlanmamıştır (91). Çalışmamızda vitamin B12 eksikliği olan hastaların MCV ortalamalarında anlamlı bir fark saptanmamış olup, anlamlı bir anemi ya da MCV yüksekliği saptanmaması; çalışmamıza aldığımız hastalarda çok ciddi vitamin B12 eksikliği olan hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır.

Genelde 180 pg/ml'nin üzerindeki vitamin B12 değerleri normal kabul edilmesine rağmen alt sınır değerinin 250 pg/ml üzeri ve hatta 300 pg/ml olarak belirlenmesini öneren çalışmalar bulunmaktadır (92). Metz ve arkadaşları vitamin B12 seviyesini 150 pmol/L'den düşük saptanan yaşlı hastalar ile yaptıkları çalışmada hastaların %90'ında homosistein seviyesinin yüksek olduğu sonucuna varmışlardır (93). Biz de çalışmamızda referans değer olarak 187 pg/ml'nin altındaki değerleri eksiklik olarak kabul etmemize rağmen bu veriler ışığında vitamin B12 eksikliğine bağlı oluşabilecek hasarlardan hastaları koruyabilmek için vitamin B12 tedavisinde en az 300 pg/ml değerini referans almanın daha doğru olacağı kanaatine varmış bulunmaktayız. Ayrıca nörolojik bulgular saptandığı durumlarda ise vitamin B12'nin fazlasının idrar ile vücuttan atılabilmesi nedeniyle replasman yapmanın uygun olabileceğini düşünmekteyiz.

Hirschowitz ve arkadaşlarının uzun süre PPI kullanan hastalarda serum vitamin B12 düzeyine ek olarak homosistein ve MMA seviyeleri de ölçülmüş, yalnız vitamin B12

seviyesi ölçülenlerin %10'unda düşük seviyeler saptanırken vitamin B12 seviyesi normal anlamda %31'inde subklinik (kuşkulu) düzeyinde eksiklik saptanmıştır. Dolayısıyla bu konudaki uyumsuz sonuçlarda bu subklinik (kuşkulu) durumun tespit edilememesi etken olabilir (35). Vitamin B12 eksikliğinin tanısının konulmasında karşılaşılan en büyük sorun henüz anemi semptomları ortaya çıkmadan oluşan vitamin B12 eksikliğinde rastlanmaktadır. Çünkü nörolojik bulgular gelişince oluşan nörolojik hasarlar geri dönüşsüz olabilmektedir. Bu durum erken tanısal kriterler araştırılmasına neden olmuş ve vitamin B12 eksikliğinde oluşan MMA ve homosistein ölçümüne dayanan metodlar geliştirilmiştir (46). Vitamin B12 eksikliğinin saptanmasında klasik teknik serumdaki düzeyinin ölçülmesidir. Fakat subklinik (kuşkulu) olarak değerlendirilen yaklaşık %50 hasta grubunda B12 seviyeleri normal saptanmaktadır. Vitamin B12'nin hücre içine alınmasında vitamin B12'nin aktif formu olan holo Tc rol oynamaktadır. Yapılan birtakım çalışmalarda holo Tc'nin vitamin B12 eksikliğinin erken tanısında daha duyarlı olduğu saptanmıştır (42). 1018 hasta grubu ile Obeid ve Hermann tarafından yapılan çalışmada holo Tc ölçülmesinin total kobalamin seviyesine göre vitamin B12 eksikliğini saptamada daha duyarlı ve özgül olduğu sonucuna varmışlardır (48). 184 hasta ile Woo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vitamin B12 düzeyi 151-300 pmol/l düzeyinde olan hastalarda holo Tc düzeyinin daha duyarlı olduğunu saptamışlardır (49). 244 yaşlı hasta ile Robinson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada holo Tc ile depresif sendromlar arasında güçlü bir ilişki saptamışlardır (50). Bu saptanan ilişkili durum total vitamin B12 seviyesi ya da homosisteinde saptanmamıştır. Bu durumu holo Tc'nin daha duyarlı ve özgün olmasına bağlı olduğu sonucuna varmışlardır (51). Bizim çalışmamızda vitamin B12 eksikliğinde beklenen MCV-vitamin B12 arasında bile anlamlı ilişki saptamamamız holo Tc gibi daha spesifik parametrelere ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Vitamin B12 eksikliğinde santral ve periferik sinirlerin tutulumuna bağlı nörolojik rahatsızlıklar görülmektedir. Özellikle vitamin B12 eksikliğine bağlı spinal kord tutulumu (SKD) erken tanı konulup, tedavi edildiği takdirde geri dönüşlü olabilmektedir. Daha önce de bahsettiğimiz gibi subklinik vitamin B12 eksiklikleri megaloblastik anemiye yol açmadan da nörolojik bulgular verebilmekte, bu nedenle erken tanı önem kazanmaktadır (94). Çalışmamızda 187-300 pg/ml arası subklinik (kuşkulu) eksiklik olarak kabul ettiğimiz değerler arasında amaçladığımız; hemogram parametrelerinden subklinik (kuşkulu) eksikliği saptayabilecek anlamlı bir veri elde edemedik. Fakat

vitamin B12 eksikliğinin erken aşamada veya subklinik (kuşkulu) aşamada tespit edilmesi halinde geri dönüşlü olabilecek aterosklerotik süreç ve geri dönüşlü olabilecek nörolojik hasarların önüne geçebilmek için bu aşamada vitamin B12 eksikliğini tespit edebilecek etkin ve ucuz tetkikler bulunana kadar; şüpheli durumlarda klinisyenlerin vitamin B12 replasmanı yapmalarının çok faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Vitamin B12 eksikliğine bağlı olarak makrositoz (MCV>96 fl) saptanması vitamin B12 eksikliğinin tanısında önemli bir yere sahiptir. MCV değeri hemoglobin parametresinde düşüş saptanmadan önce dahi artma eğilimindedir. Fakat vitamin B12 eksikliğine demir eksikliği veya talasemi eşlik ettiğinde normal ya da normalden düşük saptanabilmektedir. Bir araştırmada MCV değeri 115 fl'den daha yüksek olan hasta grubunun yarısından azında vitamin B12 değeri subnormal seviyede tespit edilmiş, ayrıca MCV değeri 130 fl'den daha yüksek olan bir hastada ise vitamin B12 seviyesi düşük saptanmıştır (95). Vitamin B12'nin plazma seviyesinin ölçümü, vitamin B12 eksikliğinin saptanmasında en sık kullanılan tekniktir. Fakat serum vitamin B12 seviyesinin ölçümünün tanı açısından değeri; serumdaki vitamin B12'nin çoğunun haptocorrine bağlı olarak taşınması nedeniyle düşüktür. Haptocorrine ile kompleks halde bulunan vitamin B12'nin hücreye alınması sorunludur (96). Serum vitamin B12 seviyesi değışikliğine yol açan diğer bir faktör de bağlayıcı proteinlerin seviyesidir (97). Vitamin B12 seviyesinde myeloproliferatif hastalıklarda yalancı yükseklik saptanabilmekle beraber; folat eksikliği, gebelik ve transkobalamin eksikliği gibi durumlarda ise yalancı düşük değerlere rastlanabilmektedir. Bakteriyel aşırı çoğalma ise inaktif vitamin B12 formlarının oluşmasına sebep olarak yalancı vitamin B12 ölçümlerine neden olabilmektedir (96). Bizim çalışmamızda da MCV yüksekliği saptayamamamızda seçtiğimiz hasta popülasyonunda ölçemediğimiz kriterler olan; bakteriyel aşırı çoğalma nedeniyle oluşan inaktif vitamin B12 formları, plazmada vitamin B12'nin bağlandığı proteinler, transkobalamin eksikliği vb. durumların da ölçülen vitamin B12 seviyesinde yanıltıcı sonuçlara yol açabileceği düşünölmüştür. Ayrıca biz de çalışmamızda vitamin B12 eksikliği olanlarda MCV değeriinde anlamlı artış saptamadık. Dolayısıyla daha önceden de bahsettiğimiz gibi MCV değeri orta ve şiddetli vitamin B12 eksikliklerinde MCV'ye yansımakta ve yol gösterebilmekte olup özellikle subklinik (kuşkulu) eksiklikten şüphe edilen değerlerde konfirme etmek için homosistein veya MMA değerlerine bakılması ya da buna imkân yoksa profilaktik olarak tedavi verilmesinin yararlı olacağını

düşünmekteyiz. Çalışmamızda genel nüfus ve kadın nüfusta MCV-HGB arasında anlamlı fark saptanırken; erkek nüfusta anlamlı ilişki saptanmaması erkek nüfusun sayı olarak az olmasına ve örneklemimizin erkek cinsiyet toplamını yansıtamamasına bağlanmıştır.

Zareifar ve arkadaşları tarafından 100'den fazla hasta ile aktif enfeksiyonu olan hastalarda MPV değerlerinin tedavi sonrası artış gösterdiği ve MPV'nin aktif enfeksiyonu göstermede yararlı olduğu sonucuna varmışlardır (67). Çalışmamızda vitamin B12 eksikliği olan hastaların ortalama CRP ve Sedimentasyon değerinde anlamlı fark saptanmamış olup; MPV'nin vitamin B12 eksikliği haricinde etkilenebileceği sekonder faktörler olan Sedimentasyon ve CRP yükseklikleri dışlanmıştır. Fakat çalışmamızda vitamin B12 eksikliği olanlarda MPV değeri açısından vitamin B12 eksikliği olanlarda anlamlı fark saptamadık. Vitamin B12 eksikliği olanlarda daha fazla hasta ile yapılacak geniş kapsamlı çalışmalar ile MPV-Vitamin B12 eksikliği arasındaki ilişkinin daha detaylı incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Deniz ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada iskemik inme geçiren hasta grubunda MPV değerinin ilerleyen dönemde normale geldiği, MPV yüksekliğinin ise devam etmesinin kötü prognoza işaret ettiğini saptamışlardır. Bu araştırmada tespit edilen duruma zıt olarak 377 hastanın koroner anjiyografi sonuçları değerlendirilmiş ve KAH bulunan hastalar ile bir ya da iki damar hastalığı olan hasta grubunun MPV değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yapılan çalışmalarda genel olarak MPV ve ateroskleroz arasındaki ilişki şimdilik net olarak ortaya çıkarılamamıştır (74). Homosisteinemi üzerinden aterosklerotik süreci başlatabilen vitamin B12 eksikliğinin erken dönemde tespit edilebilmesi için çalışmamızda baktığımız MPV değerini vitamin B12 eksikliği olan hasta grubumuzda anlamlı bir farkını saptayamadık. Fakat, çok daha geniş hasta grupları ile aterosklerotik süreçlerin erken aşamada tespit edilebilmesi için MPV ile daha fazla araştırma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Verdoia ve arkadaşlarının 3414 hasta ile yaptıkları çalışmada MPV'nin yaş, lipid seviyesi, anjiyotensin reseptör bloker grubu ilaç kullanımı ve hemoglobinden etkilendiğini tespit etmişlerdir (73). Çalışmamızda yaş haricinde dahil etmediğimiz bu etkenlerin de MPV üzerine sekonder etkileri olabileceği unutulmamalı ve önemine dikkat çektiğimiz aterosklerotik sürecin erken dönemde tespiti ve homosisteinemi ile bu sürece destek veren vitamin B12 eksikliğinin daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Trombositler damarsal patolojilerde çok büyük öneme sahiptirler. MPV değeri trombositlerin aktive olduklarını ve boyutlarını; PDW değeri ise trombositlerin heterojenitesini değerlendirmede kullanılmaktadır. PDW'nin MPV'e göre trombosit aktivasyonunda daha önemli olduğu fakat koagülasyonun aktifleşme süreci tespitinde MPV ve PDW değerinin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. MPV seviyesinin artması inme için risk faktörü teşkil ettiği söylenmektedir (65). Çalışmamızda PDW değeri vitamin B12 eksikliği olanlarda anlamlı yüksek bulunmuştur. Vitamin B12 eksikliği olanlarda PDW'nin dolayısıyla, trombositlerde oluşan heterojenitenin arttığını ve aterosklerotik sürecin başladığını düşündürmektedir.

HbsAg pozitif saptanan hasta grubu ile yapılan bir çalışmada PCT seviyesinin anlamlı düşük; PDW değeri ise anlamlı yüksek seviyelerde tespit edilmesiyle trombosit aktivasyonunun artmış olduğu sonucuna varmışlardır (64). Biz de çalışmamızda bulduğumuz benzer sonuçları trombosit aktivasyonu olarak değerlendirdik. Bu veriler ışığında vitamin B12 eksikliğinin hiperhomosisteinemi aracılığı ile aterosklerotik süreci tetikleyip ardından koagülasyon sürecini başlatarak arteriyel ve venöz tromboembolilere yatkınlık oluşturmuş olabileceği ile irtibatlandırdık fakat bu düşüncemizin daha geniş hasta grupları, homosistein ve MMA gibi parametreler ile desteklenerek araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Vitamin B12 eksikliğinin hemogram parametreleri üzerine etkilerini konu alan çalışmamızda; PCT, PDW ve PDW/PLT oranı istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur ve daha önce yapılan diğer çalışmaların rehberliğinde; adı geçen parametrelerin vitamin B12 eksiliğine bağlı aterosklerotik sürecin erken aşamasının tespitinde yararlanılabilecek parametreler olduğunu düşünmekteyiz. Hemogram parametreleri üzerine vitamin B12 eksikliğinin etkilerinin açığa çıkarılması için daha geniş kapsamlı, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. İliçin G BK, Süleymanlar G ve ark. İliçin İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi 2003;cilt 1(bölüm 10):1795-9.
2. Micheal J. Aminoff, Charalambos Babis Andrealis, Armstrong AY, all. e. Lange Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi Kan Hastalıkları; Vitamin B12 Eksikliği. 2016;13:496-7.
3. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency [see comments]. Blood. 1990;76(5):871-81.
4. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Çetin T, Avcu F, Gülşen M, et al. Helicobacter pylori—is it a novel causative agent in vitamin B12 deficiency? Archives of Internal Medicine. 2000;160(9):1349-53.
5. Andrès E, Noel E, Abdelghani MB. Vitamin B12 deficiency associated with chronic acid suppression therapy. Annals of Pharmacotherapy. 2003;37(11):1730-.
6. Andrès E, Perrin A-E, Demangeat C, Kurtz J-E, Vinzio S, Grunenberger F, et al. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. European journal of internal medicine. 2003;14(4):221-6.
7. Lindstedt G. Nitrous oxide can cause cobalamin deficiency. Vitamin B12 is a simple and cheap remedy. Lakartidningen. 1999;96(44):4801-5.
8. Nilsson-Ehle H. Age-related changes in cobalamin (vitamin B12) handling. Drugs & aging. 1998;12(4):277-92.
9. Kocer A, Ince N, Canbulat EC, Sargin M. Serum vitamin B12 and folic acid levels in acute cerebral atherothrombotic infarction. The Tohoku journal of experimental medicine. 2004;204(2):155-61.
10. Arslan Şa, Arslan İ, Tırnaksız F. Cobalamins and Methylcobalamin: Coenzyme of Vitamin B12. Fabad J Pharm Sci. 2013;38(3):151-7.
11. Avşar AFY, Taş EE, Akçay GY. B-12 vitamini ve infertilite. Ankara Medical Journal. 2013;13(2):82-4.
12. Değirmenci Y, Hayrettaş Örs C, Yılmaz Y, Karaman HIÖ. B12 Vitamini Eksikliğinde Görsel Uyandırılmış Potansiyeller: Ön Çalışma Sonuçları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2012;19(2):96-9.
13. Emen B, Öztürk Yk, Eren Ma, Özdemir E, Öztürk F, Düzenli E, et al. B12 Vitamin eksikliği bulunan hastalarda etiyolojik faktörler ile laboratuvar verileri

arasındaki ilişkinin geriye dönük değerlendirilmesi i. Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi. 2013;23(1):19-23.

14. Erden Bf, Tanyeri P. Ülkemizde Vitamin ve Mineral Eklentilerin Akılcı Kullanımı. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2004;13(11):411-4.

15. Erata Ye, Güçlü S. Gebelikte Vitamin Desteği. Perinatoloji Dergisi. 2003;11(1-2):13-9.

16. Temel İ, Özerol E. Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi. 2002;9(2):149-57.

17. Bor Mv, Lydeking-Olsen E, Møller J, Nexø E. A daily intake of approximately 6 µg vitamin B-12 appears to saturate all the vitamin B-12-related variables in Danish postmenopausal women. The American Journal of Clinical Nutrition. 2006;83(1):52-8.

18. Bor Mv. Vitamin B12 Eksikliğinin Laboratuvar Tanısında Yeni Yaklaşımlar. 35 Ulusal Hematoloji Kongresi. 2009:57-9.

19. Allen Rh, Stabler Sp, Savage Dg, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. The Faseb journal. 1993;7(14):1344-53.

20. Stabler SP. Screening the older population for cobalamin (vitamin B12) deficiency. Journal of the American Geriatrics Society. 1995;43(11):1290-7.

21. Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B 12 deficiency in older adults. Journal of clinical epidemiology. 2004;57(4):422-8.

22. Kasapoğlu B, Türkay C. Uzun dönem Proton Pompa İnhibitörü Kullanımına Bağlı Gelişen Yan Etkiler Güncel Gastroenteroloji. 2010;14(1):19-23.

23. Terzi M, Türker H, Akkurt A, Yazıcı D, Onar M. Üç Subakut Kombine Dejenerasyon Olgusunun Spinal MRG ve Klinik Bulguları. Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation. 2008;54:174-7.

24. Karakuş V, Giden A, Soysal DE, Bozkurt S, Kurtoğlu E. Erişkin Hastalarda Anemi Etiyolojisi, Risk Faktörleri ve Nüksün Değerlendirilmesi. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi. 2016;3(1):1-6.

25. Duman C, Erden F. Birinci basamak sağlık hizmetlerine yönelik biyokimyasal laboratuvar verilerinin kısa yorumu. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2004;13(7):256-62.

26. Uzunismail H. Kronik İshalli Hastaya Yaklaşım. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2007;58:59-68.

27. Güleç ÜK, Özgünen FT, Evrücke İC, Demir SC. Gebelikte Anemi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2013;22(3):1-17.
28. Özaydın N, Şensoy F, Özaydın N. Yaşlılarda Besin İlaç Etkileşimi. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2015;25(3):125-30.
29. Festen H. Intrinsic factor secretion and cobalamin absorption: physiology and pathophysiology in the gastrointestinal tract. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 1991;26(sup188):1-7.
30. Koop H. metabolic consequences of long-term inhibition of acid secretion by omeprazole. Alimentary pharmacology & therapeutics. 1992;6(4):399-406.
31. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. Digestive diseases and sciences. 2011;56(4):931-50.
32. Termanini B, Gibril F, Sutliff Ve, Yu F, Venzon DJ, Jensen RT. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B 12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. The American journal of medicine. 1998;104(5):422-30.
33. Dharmarajan T, Kanagala Mr, Murakonda P, Lebelt AS, Norkus EP. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? Journal of the American Medical Directors Association. 2008;9(3):162-7.
34. Den Elzen W, Groeneveld Y, De Ruijter W, Souverijn J, Le Cessie S, Assendelft W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2008;27(6):491-7.
35. Hirschowitz B, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2008;27(11):1110-21.
36. Özdemir A, Okuroğlu N. Uzun Süreli Proton Pompa İnhibitörü Kullanımı ve Komplikasyonları. Boğaziçi Tıp Dergisi. 2015;2(1):35-42.
37. Alpsoy Ş, Oran M, Mete R, Akyüz A, Çayan Akkoyun D, Topçu B, et al. Helikobakter pilori pozitif bireylerde endotel disfonksiyonu ile serum CRP ve B12 vitamin düzeyleri arasındaki ilişki. Genel Tıp Dergisi. 2013;23(3).
38. Dereli D, Yenice H, Erten S, Ergöner F, Günal Z. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Metformin Kullanımı ve Serum b12 Vitamin Düzeyi. Ssk Tepecik Hastanesi Dergisi. 2000;10(1):31-5.

39. Aydemir S, Sökmen C, Üstündağ Y, Bayraktaroğlu T, Bora-zan A, Açıköz Ş, et al. Vitamin B12 Eksikliği Olan Olgularda *Helicobacter pylori* Enfeksiyonu Seroprevalansı. *Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology*. 2004;15(2):81-4.
40. Ting Rz-W, Szeto Cc, Chan Mh-M, Ma Kk, Chow Km. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. *Archives of internal medicine*. 2006;166(18):1975-9.
41. Wulffele M, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop J, Burg B, et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of internal medicine*. 2003;254(5):455-63.
42. Şimşek A, Aydoğan Ü, Ciğerli Ö, Yaman H, Sağlam K. Metformin Tedavisinin Serum Total Vitamin b12, Homosistein ve Transkobalamin Düzeylerine Etkisi. *Nobel Medicus*. 2013;9(3):14-21.
43. M. Zhang S, Willett Wc, Selhub J, Hunter Dj, Giovannucci El, Holmes Md, et al. Plasma Folate, Vitamin B6, Vitamin B12, Homocysteine, and Risk of Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(5):373-80.
44. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clinical chemistry*. 2004;50(1):3-32.
45. Hvas A, Juul S, Gerdes LU, Nexø E. The marker of cobalamin deficiency, plasma methylmalonic acid, correlates to plasma creatinine. *Journal of internal medicine*. 2000;247(4):507-12.
46. Hvas A-M, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency--an update. *Haematologica*. 2006;91(11):1506-12.
47. Şerefhanoglu S, Aydoğdu İ, Kekili E, Kuku İ. Holotranskobalamin II'nin RIA ile ölçümünün megaloblastik anemi tanısındaki değeri ve diğer tanı parametreleri ile karşılaştırılması. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2006;32(1):9-13.
48. Obeid R, Herrmann W. Holotranscobalamin in laboratory diagnosis of cobalamin deficiency compared to total cobalamin and methylmalonic acid. *Clinical Chemical Laboratory Medicine*. 2007;45(12):1746-50.

49. Woo K-S, Kim K-E, Park J-S, Park J-I, Han J-Y. Relationship between the Levels of Holotranscobalamin and Vitamin B12. *The Korean journal of laboratory medicine*. 2010;30(2):185-9.
50. Robinson D, O'lunaigh C, Tehee E, O'connell H, Hamilton F, Chin A, et al. Associations between holotranscobalamin, vitamin B12, homocysteine and depressive symptoms in community-dwelling elders. *International journal of geriatric psychiatry*. 2011;26(3):307-13.
51. Herrmann W, Schorr H, Obeid R, Geisel J. Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;78(1):131-6.
52. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. *Clinical chemistry*. 2000;46(8):1277-83.
53. Still R, McDowell I. ACP Broadsheet No 152: March 1998. Clinical implications of plasma homocysteine measurement in cardiovascular disease. *Journal of clinical pathology*. 1998;51(3):183-8.
54. Sardharwalla I, Fowler B, Robins A, Komrower G. Detection of heterozygotes for homocystinuria. *Archives of disease in childhood*. 1974;49(7):553-9.
55. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *Jama*. 1993;270(22):2693-8.
56. Nalbant S, Karan MA. İç Hastalıkları Uzmanının Anemiye Yaklaşımı Rehberi. *İç Hastalıkları Dergisi*. 2010;17:7-15.
57. Selhub J, Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH. Folate–vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;89(2):702S-6S.
58. Obeid R, Schorr H, Eckert R, Herrmann W. Vitamin B 12 status in the elderly as judged by available biochemical markers. *Clinical chemistry*. 2004;50(1):238-41.
59. Işıkkay Ct, Tuncer D, Selçuki D, Mutluer N, Güngör I. Nöroanemik sendrom; 21 hastanın klinik, laboratuvar ve elektrofizyolojik değerlendirmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2000;53(02):109-12.

60. Karaman Y. Plasma homocysteine, folate and B12 vitamin levels in Alzheimer Disease, Vascular Dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Neurological Sciences* (Turkish). 2006;23(3):175-84.
61. Kabaran S, Ayaz A. Maternal ve fetal sağlık üzerinde B12, folik asit, A, D, E ve C vitaminlerinin etkileri. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2013;70(2):103-12.
62. Yıldız Y, Eyi egy. Gebelikte annenin anemisi. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2012;9(35):1456-9.
63. Keyfi F, Abbaszadegan MR, Rolfs A, Orolicki S, Moghaddassian M, Varasteh A. Identification of a novel deletion in the MMAA gene in two Iranian siblings with vitamin B12-responsive methylmalonic acidemia. *Cellular & Molecular Biology Letters*. 2016;21:4.
64. Karabulut N, Namli Mn. Hbsag pozitif hastaların trombosit indekslerinin değeriendirilmesi. *Ankem Derg*. 2015;29(2):73-8.
65. Polat O, Yavaş GF, Küsbeci T, Doğan M, İnan ÜÜ. Nonarteritik Anterior İskemik Optik Nöropatili Hastalarda Trombosit İndeksleri. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2013:1-4.
66. Bentli R, Köz S, Coşkun A, Şahin İ. Geriatrik hemodiyaliz hastalarında diyabet varlığının trombosit indekslerine etkisi. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2012;2:42-5.
67. Bozkurt F, Aslan E, Deveci Ö, Tekin R. Brusellalı hastalarda ortalama trombosit volüm seviyelerinin değeriendirilmesi. *ajci*. 2014;8(3):126-9.
68. Cengiz M, Şahin A, Özdil K, Sökmen HM. Kolorektal polip ve karsinom tanısında RDW ve MPV'nin rolü: Vaka-kontrol çalışması. *Acta Oncologica Turcica*. 2015;48(1):1-7.
69. Basar Ö, Ertugrul I, Ibis M, Ataseven H, Yüksel İ, Uçar E, et al. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Ortalama Trombosit Hacmi Ölçümünün Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi. *Yeni Tıp Dergisi*. 2000;2:46-9.
70. Kaya Z. Tam kan sayım çıktılarının yorumlanması. *Dicle Tıp Dergisi*. 2013;40(3):521-8.
71. Eser İ, Günay Ş, Sak ZHA, Yalçın F, Kürkçüoğlu İC. Pnömoni Hastalığında Bir Tanı İndikatörü Olarak Ortalama Trombosit Hacmi. 12. 2014;1:12-4.

72. Balkan F, Usluoğulları CA, Üçler R, Usluoğulları B, Caner S. Mean platelet volume (MPV): could it be used as a predictive marker for gestational diabetes? Gaziantep Medical Journal. 2014;20(2):123-5.
73. Özşenel Eb, Gürler My, Karatemiz G, Sünbül M, Çiloğlu M, Sakçı E, et al. Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonu Olan ve Olmayan Hastaların MPV ve Sensitif CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması. Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni. 2015;53(1):57-61.
74. Ergin E, Yüksel A, Vural Ha, Ergin Ö, Yıldırım S, Atakaya M, et al. Aterosklerotik süreçte obezite ile ortalama trombosit hacmi yüksekliği ilişkisinin değerlendirilmesi. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2013;17:158-62.
75. Arıkanoglu A, Çevik MU, Uzar E, Acar A, Akıl E, Ekici F, et al. İntraserebral kanamalı hastalarda ortalama trombosit hacminin artışı. Türk Nöroloji Dergisi. 2012;18(2):54-6.
76. Yüksel MB, Köse O, Karaköse A, Kaba M, Gümüş B, Ateşçi YZ. Non-İnvaziv Düşük dereceli Mesane Tümörlerinde Tümör Boyutunun Ortalama Trombosit Hacmi ve Trombosit Sayısı İle İlişkisinin Değerlendirilmesi. The Cystoscope. 2013;1:38-43.
77. Koçer D, Sarıgözel FM, Güler E, Karakükcü Ç, Sütbeyaz ST, Gödekmerdan A. MPV değerinin ankilozan spondilitli hastalarda inflamasyon belirteci olarak değerlendirilmesi. Türk Klinik Biyokimya Derg. 2014;12(2):73-7.
78. Tanju Atamer, Muhit Özcan, ark. HÖv. Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tanı ve Tedavi Klavuzu. Eritrosit Hastalıkları ve Hemogloblin Bozuklukları. 2011;1(1):3-10.
79. Özdemir Fa, Atmaca Is. Besinsel ve Toksik Optik Nöropatiler. Journal of Retina-Vitreous. 2003;11(3):295-306.
80. Garcia-Casal M, Osorio C, Landaeta M, Leets I, Matus P, Fazzino F, et al. High prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in infants, children, adolescents and pregnant women in Venezuela. European journal of clinical nutrition. 2005;59(9):1064-70.
81. Koç A, Koçyiğit A, Ulukanlıgil M, Demir N. Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş grubu çocuklarda B12 vitamini ve folik asit eksikliği sıklığı ile bağırsak solucanlarıyla ilişkisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2005;48:308-15.
82. Çolak AA, Anıl M, Toprak B, Köse E, Üstüner F. Çocuklarda B12 vitamin düzeyi ve periferik tam kan sayımı değerleri ile ilişkisi.

83. Öncel K, Özbek Mn, Onur H, Söker M, Ceylan M. Diyarbakır İlindeki Çocuklarda ve Adölesanlarda B12 Vitamin ve Folik Asit Düzeyleri. Dicle Tıp Dergisi. 2006;33(3):163-9.
84. Tucker KL, Rich S, Rosenberg I, Jacques P, Dallal G, Wilson PW, et al. Plasma vitamin B-12 concentrations relate to intake source in the Framingham Offspring study. The American journal of clinical nutrition. 2000;71(2):514-22.
85. Hao L, Ma J, Zhu J, Stampfer Mj, Tian Y, Willett WC, et al. Vitamin B-12 deficiency is prevalent in 35-to 64-year-old Chinese adults. The Journal of nutrition. 2007;137(5):1278-85.
86. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, Kayaselcuk F, Kul K, Pata C, et al. Predictors of vitamin B~ 1~ 2 deficiency: Age and helicobacter pylori load of antral mucosa. Turkish journal of gastroenterology. 2003;14(1):44-9.
87. Saka B, H. Ö. Gülhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran yaşlı hastalarda nütrisyonel durumun değerlendirilmesi ve malnütrisyonun diğer geriatrik sendromlarla ilişkisi. Gülhane Tıp Dergisi 2008;50:151-1.
88. Baik H, Russell R. Vitamin B12 deficiency in the elderly. Annual review of nutrition. 1999;19(1):357-77.
89. Us D, Hascelik G. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in an asymptomatic Turkish population. Journal of infection. 1998;37(2):148-50.
90. Serin E, Gümürdülü Y, Özer B, Kayaselçuk F, Yılmaz U, Koçak R. Impact of Helicobacter pylori on the development of vitamin B12 deficiency in the absence of gastric atrophy. Helicobacter. 2002;7(6):337-41.
91. Lindenbaum J, Healton Eb, Savage Dg, Brust Jc, Garrett Tj, Podell Er, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. New England Journal of Medicine. 1988;318(26):1720-8.
92. Shuval-Sudai O, Granot E. An association between Helicobacter pylori infection and serum vitamin B12 levels in healthy adults. Journal of clinical gastroenterology. 2003;36(2):130-3.
93. Bernard Ma, Nakonezny Pa, Kashner Tm. The effect of vitamin B12 deficiency on older veterans and its relationship to health. Journal of the American Geriatrics Society. 1998;46(10):1199-206.

94. Terzi M, Türker H, Akkurt A, Yazıcı D, Onar M. Üç Subakut Kombine Dejenerasyon Olgusunun Spinal Mrg ve Klinik Bulguları. *Turkiye Klinikleri Journal of Neurology*. 2009;4(1):41-6.
95. McPhedran P, Barnes MG, Weinstein JS, Robertson JS. Interpretation of electronically determined macrocytosis. *Ann Intern Med*. 1973;78(5):677-83.
96. Kartı SS, Ratip S, Yılmaz M, Ukınç K, Örem A, Adıgüzel C, et al. Therapeutic trial of cobalamin in patients with normal serum cobalamin levels and predicted cobalamin deficiency. *Turk J Haematol*. 2003;20:69-74.
97. Wickramasinghe S, Fida S. Correlations between holo-transcobalamin II, holo-haptocorrin, and total B12 in serum samples from healthy subjects and patients. *Journal of clinical pathology*. 1993;46(6):537-9.