

**T.C.
Ufuk Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı**

**UFUK ÜNİVERSİTESİ DR.RIDVAN EGE HASTANESİ
POLİKLİNİKLERİNE BAŞVURAN HASTALARDA SERUM VİTAMİN B12
VE FOLİK ASİT, HOMOSİSTEİN DEĞERLERİ İLE NÖROPSİKİYATRİK
ŞİKÂyetLERİN İLİŞKİSİ**

Dr. Ayşe Arzu EREN

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Selda DEMİRTAŞ

Ankara, 2011

**T.C.
Ufuk Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı**

**UFUK ÜNİVERSİTESİ DR.RIDVAN EGE HASTANESİ
POLİKLİNİKLERİNE BAŞVURAN HASTALARDA SERUM VİTAMİN B12
VE FOLİK ASİT, HOMOSİSTEİN DEĞERLERİ İLE NÖROPSİKİYATRİK
ŞİKÂyetLERİN İLİŞKİSİ**

Dr. Ayşe Arzu EREN

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Selda DEMİRTAŞ

Ankara, 2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜRLER	iv
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vi
GRAFİKLER DİZİNİ	vii
EKLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Vitamin B12'in tanımı	3
2.1.1. Vitamin B12'nin molekül yapısı ve Genel Özellikleri	3
2.1.2. Vitamin B12'nin Emilimi ve Metabolizması	3
2.1.3. Vitamin B12 Kaynakları	5
2.1.4. Vitamin B12'in Serum Referans Aralığı.....	5
2.1.5. Vitamin B12 Eksikliğinin Nedenleri	6
2.1.6. Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Klinik Bulgular	8
2.1.7. Vitamin B12 Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları ve Tanısı.....	9
2.2. Folik Asit	12
2.2.1. Folik Asitin Genel Özellikleri.....	12
2.2.2. Folik Asitin Emilimi ve Metabolizması.....	12
2.2.3. Folik Asit Kaynakları.....	15
2.2.4. Folik Asit Eksikliğinin Nedenleri	16
2.2.5. Folik Asit Eksikliğinde Görülen Klinik Bulgular	17
2.2.6. Folik asit Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları ve Tanısı	18

2.3. Homosistein	18
2.3.1. Homosisteinin Genel Özellikleri.....	18
2.3.2. Homosisteinin Metabolizması.....	18
2.3.3. Homosisteinin serum düzeyi ölçümü ve referans aralığı	19
2.3.4.Homosisteinemi ve Homosistinüri.....	20
3. MATERYAL ve METOD	23
3.1. Çalışma Tasarımı ve Katılımcı Özellikleri	23
3.2. Çalışmada kullanılan parametreler	25
3.2.1. Vitamin B12, Folik Asit,Homosistein.....	25
3.3. Çalışmada Kullanılan Belirleyici Değişkenler	27
3.3.1. Sosyodemografik Faktörler.....	27
3.3.2. Beslenme ile İlgili Faktörler	27
3.3.3.Nöropsikiyatrik semptomlar açısından değerlendirme	28
3.4. İstatistiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR	30
4.1. Özet Bulgular	42
5. TARTIŞMA	44
5.1. Serum Vitamin B12 Düzeyi.....	44
5.2. Serum Vitamin B12 Düzeyi ile Sosyodemografik Faktörler Arasındaki İlişki	45
5.3. Serum Vitamin B12 Düzeyi ve Beslenmenin İlişkisi	47
5.4. Serum Vitamin B12 Düzeyi ile serum Folik Asit ve plazma Homosistein düzeyleri arasındaki ilişki	47
5.5. Serum Vitamin B12 Düzeyi ile semptomların İlişkisi	48
6. SONUÇ	50
7. ÖZET	53

8. SUMMARY	54
9. KAYNAKLAR	55
10. EK	61

TEŐEKKÖRLER

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalıőmamda bana her türlü desteklerini esirgemeyen tez danışmanım saygıdeğer Prof. Dr. Selda DEMİRTAŞ başta olmak üzere değerli hocalarım, Prof. Dr. Konuy MERGEN, Prof. Dr. Levent KARACA, Prof. Dr. Refia PALABIYIKOğLU, Doç. Dr. Emel ERDOğAN'a, çalıőmamda emeği geçen Berk KARAOğLU, Dr. Ferhat COŞKUN, Hesna URAL KAYALIK, başta Gonca YILDIRIM olmak üzere tüm Laboratuvar personeline ve çalıőmalarım sırasında maddi ve manevi desteği ile hep yanımda olan sevgili eőim Dr. Kadir EREN ve ocuklarım Selen Naz ve Miralp'e derin sevgi ve őükranlarımı sunarım.

Dr. Ayşe Arzu EREN

KISALTMALAR

TC-I	: Transkobalamin-I
TC-II	: Transkobalamin-II
TC-III	: Transkobalamin-III
Holo TC	: Holotranskobalamin
GiS	: Gastro İntestinal Sistem
MCV	: Mean Corpuscular Volume
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
NADPH	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
THF	: Tetrahidrofolat
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat Redüktaz
PPI	: Proton Pompa İnhibitörleri
KC	: Karaciğer
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DHFR	: Dihidrofolat redüktaz
MTX	: Metotreksat
DM	: Diabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
BKİ	: Beden kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	Vitamin B12'nin emilimi	4
Şekil 2:	Vitamin B12'nin Homosistein ve Metilmalonik Asit Üzerindeki Etkisi	11
Şekil 3:	Folat metabolizması	13
Şekil 4:	Homosistein Metabolizması	19

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1:	Bazı Besin Ögelerinde Bulunan Porsiyon Başına Vitamin B12 Düzeyleri	5
Tablo 2:	Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Majör Klinik Belirtiler	8
Tablo 3:	Besinlerin Folik Asit İçerikleri (Mcg/Porsiyon)	15
Tablo 4:	Çalışmamıza Katılan Bireylerin Öğrenim Durumlarına Göre Dağılımı ..	30
Tablo 5:	Haftalık Et Tüketim Sıklığı Ve Serum Vitamin B12 Düzeyleri Arasındaki Korelasyon	31
Tablo 6:	Çalışmamıza Katılan Tüm Bireylerin Serum Vitamin B12, Folik Asit Ve Plazma Homosistein Ortalama Düzeyleri	32
Tablo 7:	Çalışmamıza Katılan Bireylerden Vitamin B12 Tedavisi Alanların ,Tedavi Öncesi Ve Sonrası Serum Vitamin B12, Folik Asit Ve Plazma Homosistein Ortalama Düzeyleri	32
Tablo 8:	Çalışmamıza Katılan Bireylerden Tedavi Almayan Grubun Serum Vitamin B12, Folik Asit Ve Plazma Homosistein Ortalama Düzeyleri	33
Tablo 9:	Çalışmaya Katılan Tüm Bireylerin Serum Vitamin B12 Ve Plazma Homosistein Düzeyleri Arasındaki Korelasyon	34
Tablo 10:	Çalışmaya Katılan Tüm Bireylerin Plazma Homosistein Ve Serum Folik Asit Düzeyleri Arasındaki Korelasyon	35
Tablo 11:	Tedavi Gerektiren Grupta Plazma Homosistein Ve Serum Folik Asit Düzeyleri Arasındaki Korelasyon	36
Tablo 12:	Tedavi Sonrası Plazma Homosistein Ve Serum Folik Asit Düzeyleri Arasındaki Korelasyon	36

Tablo 13: Toplam 201 Bireyin Semptomlarına Göre Serum Vitamin B12 Düzeyleri Ortalaması.....	37
Tablo 14: Tedavi Alan Bireylerin Vitamin B12 Değer Aralığı Ve Semptomlara Göre Dağılımı.....	37
Tablo 15: Bireylerin Unutkanlık Şikayetinin Tedavi Öncesi Ve Sonrası Karşılaştırılması.....	40
Tablo 16: Bireylerin Halsizlik Şikayetinin Tedavi Öncesi Ve Sonrası Karşılaştırılması.....	40
Tablo 17: Bireylerin Konsantrasyon Güçlüğü Şikayetinin Tedavi Öncesi Ve Sonrası Karşılaştırılması.....	41
Tablo 18: Bireylerin Bellek Yakınmasının Tedavi Öncesi Ve Sonrası Karşılaştırılması.....	41

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Vitamin B12 Histogram Grafiği.....	31
Grafik 2: Tüm bireylerin serum vitamin B12 değerlerine göre dağılımı... ..	33
Grafik 3: Tedavi alan bireylerin serum vitamin B12 değerlerine göre dağılımı....	34
Grafik 4: Unutkanlık yakınmasının serum Vitamin B12 değerlerine göre dağılımı	38
Grafik 5: Bellek yakınmasının serum Vitamin B12 değerlerine göre dağılımı	38
Grafik 6: Halsizlik yakınmasının serum Vitamin B12 değerlerine göre dağılımı ...	39
Grafik 7: Konsantrasyon Güçlüğü'nün serum Vitamin B12 değerlerine göre dağılımı.....	39

EKLER DİZİNİ

Ek1: B 12 Eksikliği Hasta Değerlendirme Formu	61
Ek 2: Vitamin B12 Eksikliği Nöropsikiyatrik Semptom Değerlendirme Formu ...	62
Ek 3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	63
Ek 4: Standardize Mini Mental Test.....	65
Ek 5: Subjektif Bellek Yakınmaları Ölçeği	66

1.GİRİŞ

Vitamin B12, vücutta önemli tepkimelerde koenzim olarak görev gören, bilhassa hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli olan DNA yapımında rol alan, suda eriyen bir vitamindir.

Eksikliği megaloblastik anemi ile ilişkisi dışında yaşlanma ile sıklığı artan birçok kronik hastalık riski ile de ilişkili bulunmuştur. Vitamin B12 eksikliğinin nöro-psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi iyi bilinmektedir. Bunun yanında düşük vitamin B12 düzeyi artmış meme kanseri riski (1) ve koroner ateroskleroz (2) ile ilişkili bulunmuştur. Türkiye’den yapılan bir çalışmada inmeli bireylerde vitamin B12 ve folat düzeyleri düşük bulunmuş ve vitamin B12 düzeyinin toplumumuzda inmeler için bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu bildirilmiştir (3). Benzer şekilde folik asit düzeyinin de başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere yaşlanma ile sıklığı artan kronik hastalıklarla (4,5) ve mortalite (6) ile negatif ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu vitaminlerin kardiyovasküler hastalıklardan korunma kapsamında homosistein düzeyleri üzerine olumlu etkileri (2), ya da kardiyovasküler risk üzerine bağımsız olumlu etkileri (2,7) olduğu öne sürülmektedir.

Bu vitamin sadece hayvanlardan elde edilen ürünlerin alınmasıyla sağlanmaktadır. Vitamin B12 eksikliğinin ülkemizde görülme sıklığı tam bilinmemektedir. Yaygın olduğuna dair bir kanaat olsa da yapılan çalışmalar yeterli değildir. Türkiye ‘de yapılan bir çalışmada, yenidoğmuş bebeklerin %41’inde, annelerinin ise %72’sinde vitamin B12 eksikliğinin olduğu gösterilmiştir (8). Bütün bunlar ülkemizde vitamin B12 eksikliğinin yaygın olduğunu gösteren düşündürücü hususlardır.

Aynı zamanda ülkemizde referans aralık analizi çalışmalarının yetersiz olması, farklı teknikler kullanılması, standardizasyonunda karşılaşılan problemler dolayısıyla Türk toplumunu yansıtan bir B12 referans aralığı hala bir ihtiyaç durumundadır. Özellikle yaşlılarda; yaşanan coğrafik bölge, diyet alışkanlığı, sosyo ekonomik durum ve ırklar arasında bu vitaminin seviyesi farklılık göstermektedir (9). Bu durumda, bulunulan toplum için geçerli olacak değerlerin tespiti gereklidir.

Yabancı toplumlardan elde edilen referans değerleri kullanmak yanıltıcı sonuçlara yol açabilir.

Vitamin B12 ve folik asit seviyelerinin yeterli düzeylerde olması sadece anemiden korunmada değil, yaşlanma ile sıklığı artan diğer kronik hastalıklardan da korunmada önemlidir.

Çalışmanın amacı hastanemize başvuran, herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan gönüllülerin serum vitamin B12 değerleri ile unutkanlık, bellek yakınması ve konsantrasyon güçlüğü gibi nöropsikiyatrik şikayetler arasındaki ilişkiyi incelemektir. Ayrıca beslenme durumları ve öğrenim seviyeleri ile serum vitamin B12 değerleri arasında bir ilişki olup olmadığı incelenecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Vitamin B12'in tanımı

Vitamin B12 suda eriyen, molekül ağırlığı 1,3 Kd olan, DNA yapımında ve vücutta önemli tepkimelerde yer alan bir vitamindir. Merkezinde kobalt atomunun bulunduğu, karmaşık korrin halkasından oluşan kırmızı renkli ve çeşitli türleri bulunan bir özelliğe sahiptir (10). Vitamin B12 en son bulunan B vitaminidir. İlk kez 1948 yılında Dr. E. Lester Smith karaciğerden izole etmiştir (11).

2.1.1. Vitamin B12'nin molekül yapısı ve Genel Özellikleri

Vitamin B12 merkezinde kobalt atomu bulunan bir korrin halkasına sahiptir. Kobalta bağlı R grubuna göre isimlendirilir. Metilkobalamin(MeCbl) ve 5-deoksiadenozilkobalamin (AdoCbl) bilinen iki koenzim formlarıdır (12).

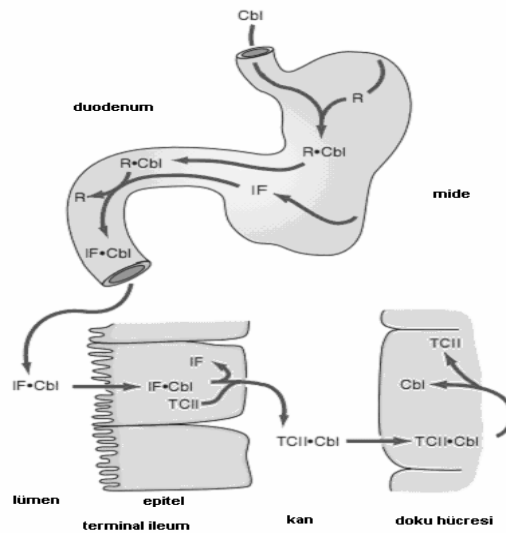
İlk bulunan vitamin B12 türü olan siyanokobalamin yapısındaki –CN grubu sayesinde en stabil olan vitamin B12 türüdür ve bu sebeple de vitaminin en sık kullanılan ticari şeklidir. Siyanokobalamin, yapısındaki siyanid ayrılmadan insan vücudu için aktif bir vitamin değildir. MeCbl ve AdoCbl vücutta koenzim olarak kullanılan şekilleridir. Her ikisi de ışık temasıyla bozulmakta fakat in vitro olarak daha stabil kobalamin şekillerine dönüşebilmektedir. Hidroksikobalamin (OHCbl) vücutta en fazla bulunan vitamin B12 türüdür ve aktif koenzim türlerinin öncülüdür (13).Serumda çoğunlukta metilkobalamin, sitozolde ise deoksiadenozilkobalamin bulunur (14).

2.1.2. Vitamin B12'nin Emilimi ve Metabolizması

Vücuda alınan vitamin B12'nin emilime hazır hale getirilmesi için öncelikle midede hidroklorik asit ve pepsin etkisiyle serbest hale getirilmesi gerekir. Vitamin B12'ye midenin asit ortamında tükrük kaynaklı, glikoprotein yapısındaki R-proteinleri bağlanır (Şekil1)(77). R-proteinleri midenin asit ortamında, vitamin B12'ye intrinsek faktörden daha fazla afinite gösterir. Bu sebeple vitamin B12 midede intrinsek faktöre bağlanamaz (15, 16).

Duodenum ve jejunumdaki alkalen pH'da, pankreatik enzimlerin yardımıyla B12 vitamini R-protein kompleksi ayrılır. Midenin paryetal hücrelerinden salgılanan intrinsek faktör ile birleşir. İntrinsek faktör midedeki hidroklorik asit miktarı ile doğru orantılı olarak salınır. Vitamin B12-intrinsek faktör kompleksi proteolitik sindirime dirençlidir (17,77). İntrinsek faktör yokluğunda vitamin B12 yaklaşık % 2, intrinsek faktör varlığında ise yaklaşık % 70 oranında aktif olarak emilir (15, 16).

İleuma kadar taşınan vitamin B12-intrinsek faktör kompleksi, kalsiyum iyonlarının varlığında ve uygun pH olması şartıyla mukoza hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere bağlanır. Sonra vitamin B12, intrinsek faktörden ayrılır ve endositoz yoluyla hücre içine alınır (16). Bu noktada vitamin B12, TC-II'ye bağlanır (15, 16). TC- II β -globulin yapısındadır ve karaciğerde sentez edilir. Vitamin B12-TC-II kompleksi dolaşıma geçtikten sonra kemik iliği, karaciğer ve diğer hücreler tarafından alınır (16,17). TC-II yeni absorbe edilen vitamin B12'yi bağlayabilir. TC-I dolaşımdaki vitamin B12'nin büyük bir kısmını bağlar (16, 18). TC-II eksikliğinde serum vitamin B12 düzeyleri normaldir fakat vitamin B12'nin kemik iliğine ve diğer hücelere girişinde yetersizliğe sebep olduğundan megaloblastik anemiye neden olur (18). TC-I'in yapım yeri lökositler olabilir. Granülosit üretiminin ileri derecede arttığı myeloproliferatif hastalıklarda, serum TC-I ve vitamin B12 artar (15, 19). Vitamin B12'nin emilimi şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Vitamin B12'nin Emilimi (77).

Diğer bir taşıyıcı protein TC-II'ye benzeyen TC-III'tür. Plazmadaki fazla vitamin B12, TC-III tarafından bağlanır. TC-III, vitamin B12'nin enterohepatik dolaşımını gerçekleştirir. Karaciğer tarafından vitamin B12-TC-III kompleksi alınır ve safraya sekrete edilir. Kompleks duodenuma gelince TC-III proteazlar ile parçalanır ve kobalamin serbest hale geçer intrensek faktör ile birleşir, ileumdan % 75'i tekrar emilir. Absorbe edilmeyen % 25'lik bölümün büyük bir miktarı gaita ile ve çok az bir kısmı da idrar ile atılır (18).

2.1.3. Vitamin B12 Kaynakları

Vitamin B12'nin diyetel kaynağı yumurta, et, süt gibi başlıca hayvansal besinlerdir (12). Bu yüzden vejeteryan beslenenlerde eksiklik gelişmesi olasıdır. Hayvanlar vitamin B12'lerinin bir kısmını barsakta mikroorganizmalar yoluyla sentez ederek elde edebilirler.(12,20) Tablo 1' de vitamin B12 kaynakları gösterilmiştir (21).

Tablo 1: Bazı Besin Öğelerinde Bulunan Porsiyon Başına Vitamin B12 Düzeyleri (21)

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

2.1.4. Vitamin B12'in Serum Referans Aralığı

Vitamin B12'nin seviyesi ırklar arasında farklılık göstermekle birlikte genellikle ortalama serum referans aralığı 200-900 pg/ml arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalarda vitamin B12 düzeyinin yaşla azaldığı ancak; cinsiyet farkı,

eğitim durumu ve vücut kitle indeksinin serum vitamin B12 düzeyini etkilemediği bildirilmiştir (9).

2.1.5. Vitamin B12 Eksikliğinin Nedenleri

Çoğunlukla mide-barsak hastalığı olmayan ve katı vejeteryan beslenmeyenlerde vitamin B12 eksikliği görülmez. Gerçek vejeteryanlar ve bunların infantil çağdaki çocukları hariç vitamin B12 eksikliği çoğunlukla emilim kusuru nedeniyle olur (15).

Serum vitamin B12 düzeyi normal veya yüksek olduğu halde bazı durumlarda eksiklik bulguları olabilir; TC-I ve TC-II düzeyinin arttığı myeloproliferatif hastalıklar, lenfoma, karaciğer hastalığı, otoimmün hastalıklar gibi durumlarda vitamin B12'nin hücreler için yararlı olmayan bu proteinlere bağlı fraksiyonu artar. Serum vitamin B12'nin seviyesinin düşük ölçülmesine rağmen eksikliğinin olmadığı durumlar ise aşırı C vitamini alınması, folik asit yetersizliği ve multiple myelomadır (18).

Pernisiyöz Anemi: Paryetal hücrelerin otoimmün tahribatı ve gastrik mukozanın atrofisine bağlı intrensek faktörün yokluğu ile karakterizedir. Vitamin B12 eksikliğinin sık görülen sebeplerindendir. Yaşla doğru orantılı olarak sıklığı artar ve tepe noktaya 60 yaş dolayında ulaşır (15). Bunun dışında çocukluk döneminde midenin histolojik olarak normal olduğu ama intrensek faktör salgısının azaldığı veya olmadığı bazı kalıtsal durumlarda (Imerslund Grasbeck sendromu) vitamin B12 eksikliği oluşabilir (15, 18). Pernisiyöz anemide proton pompasına karşı CD4-T hücre reaksiyonu söz konusudur. Paryetal hücreler, T hücreleri tarafından tahrip edilir ve immun yanıt aktive olur, bunun sonucunda interferon ve sitokinler salınır. Hastaların %90'nında gastrik proton pompasına karşı antiparyetal hücre antikoru, % 60'nda ise intrensek faktöre karşı anti-intrensek faktör antikorları oluşur. Pernisiyöz aneminin karakteristik bulgusu midenin antrumunun korunduğu, asit ve pepsin salgılanan kısmının etkilendiği atrofik gastrittir (15, 19).

H. pylori: Vitamin B12 düzeyi ile antral H. pylori yükü arasında negatif ilişki bulunmuştur (22).H.pylorinin atrofik gastrit yapmadan da vitamin B12 eksikliği yaptığı saptanmıştır(23).

Yaşlanma ve atrofik gastrit: Vitamin B12 yetmezliğinin en önemli sebebi, pernisiyöz anemi ve gıda kobalamin malabsorbsiyonudur. Bu iki etyolojik faktörün prevalansı, yaşla artmakta ve her ikisi de genellikle kronik gastrit ile birliktelik göstermektedir. Yaşlılarda malnütrüsyon ve absorbsiyon yetersizliğinden dolayı da vitamin B12 eksikliği gelişebilmektedir (12,21).

Özellikle hayvansal besinlerde bulunan vitamin B12, gıdaların içindeki enzimlere sıkıca bağlıdır. Midede bulunan hidroklorik asit ve pepsin bu enzimlerden vitamin B12'yi ayırır. Vitamin B12'nin besinlerden ayrılması, özellikle 70 yaş üzerinde ve proton pompa inhibitörü gibi gastrik asit salınımını baskılayan ilaçları kullananlarda bozulur (15).

Postgastrektomi: Mide mukozasının ciddi olarak hasarlandığı, total gastrektomi sonrası veya korozif ajanların mukozayı tahrip etmesi gibi durumlarda intrinsek faktör salgısı bozulacağı için vitamin B12 eksikliği görülebilir(15). Vitamin B12'nin besinlerden pepsin ve mide asiti vasıtası ile ayrıştırılmasındaki bozukluk sonucu eksiklik oluşmaktadır (21).

İleal anormallikler: Distal ileumun emilim kapasitesini etkileyen ileum rezeksiyonu, Crohn hastalığı, Whipple hastalığı, Gluten Enteropatisi ve tüberküloz gibi hastalıklar B12 vitamini eksikliğine sebep olabilir. Zollinger-Ellison sendromunda intestinal kanalda asit artışına bağlı olarak kobalaminin R bağlayıcı proteinden intrinsek faktöre transferi azalır. Aynı zamanda kobalamin intrinsek faktör kompleksinde ileal reseptörlere taşınması bozulur. Bu durum vitamin B12 eksikliğine neden olur. Kronik pankreatitte vitamin B12'nin R bağlayıcıdan ayrılıp, intrinsek faktörle birleşmesi azalır, neticesinde vitamin B12 emilimi engellenir (15).

Bakteriyel aşırı çoğalma ve parazitozlar: Psödoobstrüksiyona yol açan diabetes mellitus, skleroderma, amiloidoz ve anatomik anormalliklere (striktürler, divertiküller, anastomozlar, 'kör lup') bağlı intestinal staz ve vitamin B12 eksikliği gelişebilir. İnce barsakta aşırı bakteri çoğalması, vitamin B12'yi tüketerek; balık tenyası olan *Diphyllobothrium latum*, vitamin B12 ile rekabet ederek B12 eksikliğine neden olabilir(15).

İlaçlar: Proton Pompa İnhibitörleri, metformin, aspirin, kolestramin ve kolşisin çeşitli mekanizmalarla vitamin B12 eksikliği yapabilmektedir (15, 24-26).

Kalıtsal bozukluklar: Konjenital TC-II eksikliği, infant ve erken çocukluk döneminde vitamin B12 eksikliği ile karakterizedir. Herediter TC-I eksikliği megaloblastik anemi olmadan vitamin B12 eksikliğinin nörolojik bulguları ile karakterizedir (15).

2.1.6. Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Klinik Bulgular

Karaciğerdeki vitamin B12 depoları eksiklik ve klinik bulgularının ortaya çıkmasını 5-10 yıl kadar geciktirir(27). Vitamin B12 eksikliği hematolojik, nöropsikiyatrik, gastrointestinal, neoplastik ve kardiyovasküler belirtilerle seyredebilir (1-4, 26). Bu belirtiler hafif sensöriyel nöropati ve makrositozdan spinal kordun kombine dejenerasyonu ve pansitopeni gibi ciddi tablolara kadar gidebilen geniş bir yelpazededir (28,29). Tablo 2’de vitamin B12 eksikliğinin klinik belirtileri özetlenmiştir (30).

Tablo 2: Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Majör Klinik Belirtiler (30)

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

Genel bulgular: Yorgunluk,halsizlik,iştahsızlık (27).

Hematolojik bulgular: Vitamin B12 eksikliğinde makrositer anemi, izole trombositopeni, nötropeni ve ilerlemiş vakalarda pansitopeni görülür (31). DNA tamiri ve replikasyonunda bozukluklar oluşur. Bunun sonucunda ineffectif eritropoezle birlikte makrositer anemi gelişir (32).

Nörolojik bulgular: Parestezi, periferik nöropati, spinal kordun kombine dejenerasyonu, optik nörit, üriner veya fekal inkontinans, hafıza bozuklukları şeklinde görülür. Psikiyatrik belirtiler depresyon, demans, huzursuzluk ve psikoza içerir (28,33-34).Nörolojik semptomlar var ise tedavide kullanılan vitamin B12 dozu daha yüksek tutulmalıdır . Tedavi ile nörolojik bulguların hepsi geri dönmeyebilir (35).

Kardiyovasküler bulgular: Düşük vitamin B12 konsantrasyonu koroner ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür, kısmen de total homosistein seviyesinden bağımsızdır (2). Vitamin B12 eksikliğine bağlı hiperhomosisteinemi, aterotrombotik serebral inme için bağımsız risk faktörüdür (3).

Gastrointestinal bulgular: Vitamin B12 eksikliğinde gastrointestinal epitelyal hücrelerde yenilenme güçlüğü görülür. Belirtileri arasında iştahsızlık, bulantı, kusma, dispepsi, karın ağrısı, mukokutanöz ülserler, atrofik glossite bağlı dilde kırmızılık ve ağrı, sarılık, ishal ile barsak fonksiyonlarında değişiklikler sayılabilir (37).

Neoplastik bulgular: Düşük vitamin B12 seviyesinin osteoporoz, sağırılık, nöral tüp defekti ve artmış enfeksiyon riski ile (21) ve ayrıca postmenopozal kadınlarda artmış meme kanseri riski ile ilişkili olabileceği iddia edilmektedir(1). Ancak bu bulguların daha ileri çalışmalarla ispatlanmaya ihtiyacı vardır.

2.1.7. Vitamin B12 Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları ve Tanısı

İştahsızlığı, halsizliği olanlarda, anemisi bulunanlarda,mide,ince barsak operasyonu geçirenlerde ve birtakım nörolojik semptomları olan hastalarda vitamin B12 eksikliğinden şüphelenmek gerekir.Laboratuvar tetkiklerinde vitamin

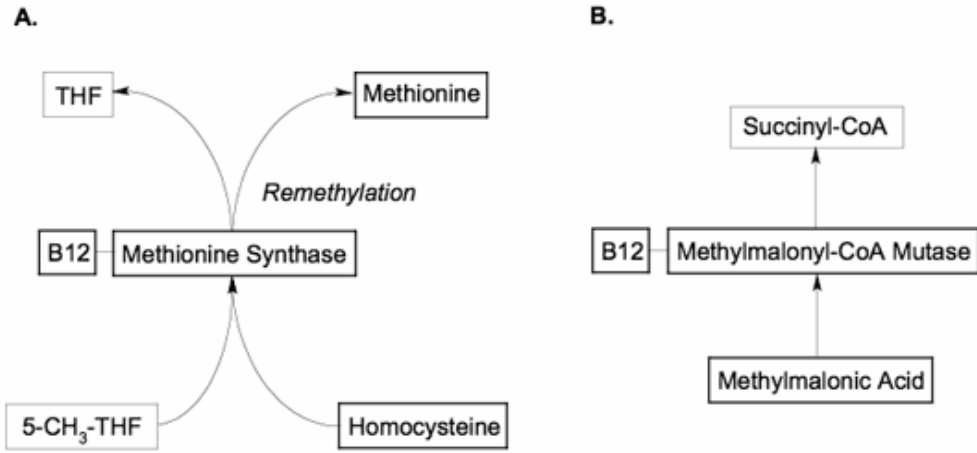
B12 düzeyi yanında folat,tam kan tahlili,periferik yayma,homosistein düzeyleri de yol gösterici olacaktır.

Belirgin makrositozu olan hastalarda megaloblastik anemi düşünülür ve bu hastaların % 30 ile % 50'sinde vitamin B12, folik asit veya ikisinin birlikte eksikliği görülmektedir (38). Kemik iliğinde megaloblastik değişiklik olmaksızın makrositoza yol açan başka patolojik durumlar da olabilir. Bunlar gebelik, retikülositoz, hemoliz, miyelodisplastik sendrom, hipotiroidizm, karaciğer hastalığı, alkolizm ve aplastik anemidir.

Megaloblastik anemide periferik yaymada karakteristik bulgu olarak nötrofil çekirdeklerinde hipersegmentasyon (altı veya daha fazla parçalı) görülür. Olgu-kontrollü bir çalışmada nötrofil hipersegmentasyonu kontrol grubunun sadece % 4'ünde, vitamin B12 düzeyi düşük hastaların ise üçte ikisinde bulunmuştur (39).Bunun dışında periferik yaymada megaloblastik anemiler için tipik olan makroovalositler vardır; ayrıca belirgin anizositoz, poikilositoz görülür. Kemik iliğinde hiperselülarite ve myeloid/eritroid oranında azalma izlenir. Eritroid seri öncül hücrelerinde megaloblastik değişiklikler ve anormal mitoz görülür. Granülositer seri hücresinin çoğu normalden büyüktür, dev bant ve metamyelositler görülür. Megakaryositler azalmıştır ama morfolojileri normaldir (15).

Yaşlılarda anemi olmadan vitamin B12 eksikliği sıktır. ABD'de yapılan bir çalışmada besinler folatla güçlendirildikten sonra vitamin B12 eksikliğinin, hematolojik bulgular olmaksızın nörolojik bulgularının görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (36). Bunun sebebi ise folatın, vitamin B12 eksikliğinin hematolojik etkilerini maskeleyesidir. Artmış serum homosisteini vitamin B12 eksikliğinin metabolik bir bulgusudur(şekil2-A).

Homosistein seviyesi yüksek kişilerde düşük vitamin B12 veya düşük TC-II düzeyi ya da her ikisi, 70 yaş üzerinde % 10 ile % 30 oranında görülür. İntrensek faktör eksikliği bunların yalnızca%10'unda vardır. Doku düzeyinde kobalamin eksikliğine bağlı olarak her zaman serum metilmalonik asit düzeyi artmıştır ama vitamin B12 seviyesi düşük ya da normal ölçülebilir (şekil 2-B) (15, 36).



Şekil 2: Vitamin B12'nin Homosistein ve Metilmalonik Asit Üzerindeki Etkisi(36).

Myeloproliferatif hastalıklarda ve karaciğer hastalığında yanlış (yüksek veya normal) vitamin B12 ölçümleri olabilir. Bu hallerde gerçek vitamin B12 eksikliğinin ayırımında homosistein ve metilmalonik asit düzeyi ölçümleri faydalıdır. Bu testler doku vitamin depolarını gösterir. Vitamin B12 ve folat eksikliğinde homosistein artarken, metilmalonik asit düzeyi sadece vitamin B12 eksikliğinde artar. Bu testler aynı zamanda, vitamin B12 ve folat düzeyi sınırda veya normal olanlarda, gerçek eksikliğin olup olmadığını anlayabilmek için kullanılır (15, 19).

Tüm total homosistein yüksekliklerinin az bir kısmını vitamin B12 eksikliği oluşturur. Yüksek homosistein; böbrek yetmezliği, folat eksikliği, hipotiroidizm, homosistein metabolizma bozuklukları ile birlikte olabileceği için tek başına plazma homosistein ölçümünün plazma B12 eksikliği tanısında özgüllüğü düşüktür (40-41).

Serum metilmalonik asit (MMA) ölçümünün tartışmalı yanları ise böbrek yetmezliği, ciddi enzim bozuklukluğu (metilmalonil CoA mutaz) ve barsağın bakteriyel kontaminasyonu ile birlikte değişebilmesidir (42). Bunların yanı sıra maliyeti yüksek, bulunması zor ve ölçüm yöntemi komplekstir. Metilmalonik asit idrarda da ölçülebilir, ancak yaygın olarak kullanılmamaktadır (43).

MMA ölçümünün pahalı olması ve ölçümde kullanılan reaktiflerin karmaşık olması, homosistein düzeyinin folik asit eksikliğinden de etkilenmesi uzmanları yeni

biyokimyasal göstergeler araştırmaya yöneltmiştir ve TCII'ye bağlı kobalamin (holotranskobalamin) (holoTC) lmnn duyarlı bir gösterge olabileceği dşnlmş ve yapılan çalışmalarda holoTC düzeyinin vit B12 eksikliğinin erken bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir. Azalmış holoTC, vitamin B12'nin emilim yetersizliğinin bir işareti olabilir (44-45). Herrmann ve arkadaşları da holoTC ve MMA lmnn, kobalamin düzeyini belirlemede vitamin B12'den daha iyi sonuç verdiğini ve holoTC'nin en duyarlı gösterge olduğunu bildirmişlerdir (46).

2.2. Folik Asit

2.2.1. Folik Asitin Genel zellikleri

Folik asit suda eriyen bir vitamindir. Folik asit (pteril monoglutamat), pterik asit (para-aminobenzoik asit ve pteridinden oluşur) ve L-glutamik asidin birleşmesi ile oluşur. Folik asidin aktif formu, pteril monoglutamatın dihidrofolat redüktaz enzimi tarafından indirgenmesi ile oluşur ve tetrahidrofolik asit ismini alır(20) .Rol aldığı önemli metabolik reaksiyonlar: pürin, timidilat, metiyonin sentezi, serin-glisin dönüşümü ve histidin yıkımıdır. Bu reaksiyonlarda tek karbon birimlerini taşır (16, 47)

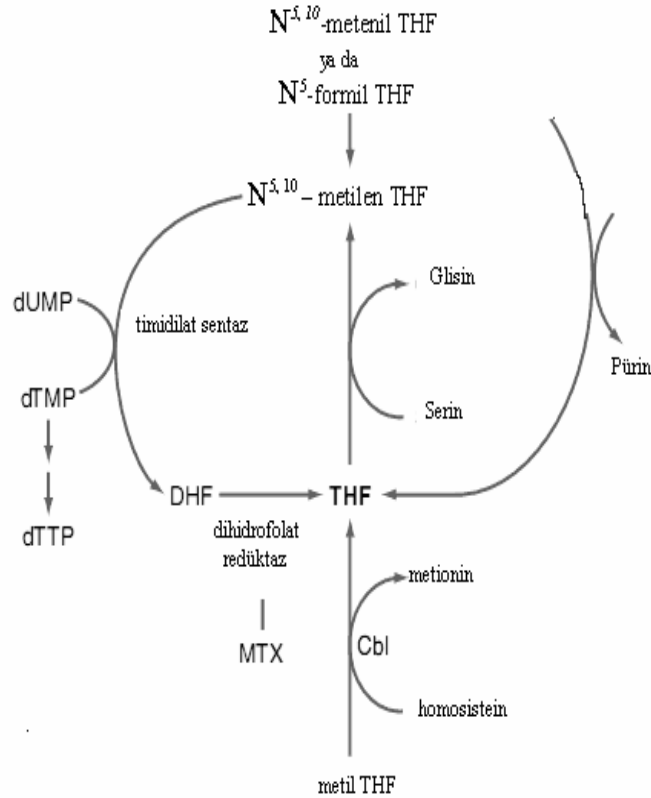
Memeliler vitaminin bütün bileşenlerini sentezleyebilmesine rağmen, pterin ile para-aminobenzoik asit arasındaki bağı oluşturamazlar (47).

2.2.2. Folik Asitin Emilimi ve Metabolizması

Besinle alınan folatın poliglutamat formu emilmeden önce pterilpoliglutamat hidrolaz (glutamat karboksipeptidaz) tarafından monoglutamat formuna çevrilir. Bu enzim, jejunum mukozasında firamsı kenarlarda membrana bağlı ve çözünmüş olarak aktivite gösterir (18, 47). Glutamat karboksipeptidaz enzimleri pankreatik sıvıda ve safra sıvısında da bulunur ve bunlar çinko bağımlı ektopeptidazlardır. Çinko yetersizliğinde glutamat karboksipeptidaz aktivitesi bozular, folatın sindirim ve emilimi azalır (18). Kronik alkol alımı ve yemekle glutamat karboksipeptidaz inhibitörü (bakliyat, mercimek, lahana, portakal) alımı, glutamat karboksipeptidaz aktivitesini azaltır ve folat emilimi bozular (18, 47).

Folat reseptörü ya da folat bağlayan protein intestinal fırçamsı kenarlara bağlıdır. Emilim ince barsaklarda olmakla birlikte en çok jejunumda gerçekleşir. Sütteki folat, folat bağlayıcı proteine yüksek affinite gösterir ve daha çok ileumdan emilir. Farmakolojik dozda folik asit verildiğinde emilim difüzyonla olur. Yemeklerdeki folatın % 50'si emilir. Mide boşken tahıl ürünü alınırsa emilim daha yüksek değerlere ulaşabilir (47).

Plazma folatı esas olarak bir monoglutamat olan N^5 -metiltetrahidrofolat formundadır. N^5 -metiltetrahidrofolat, hücre içerisine vitaminin tetrahidro formlarına spesifik bir taşıyıcı ile alınır. Folat hücre içine girdikten sonra N^5 -metil grubu kobalamin gerektiren bir reaksiyonla ayrılır (Şekil 3) ve tekrar poliglutamat formuna çevrilir. Poliglutamat eklenmesinin folatın hücre içinde tutulmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (17,77).



Şekil 3: Folat Metabolizması (77)

İntestinal hücre içinde folat ve dihidrofolat, tetrahidrofolata (THF) dönüşür. Bu dönüşüm NADPH bağımlı dihidrofolat redüktaz (DHFR) tarafından yapılır.

THF'in 5. pozisyonuna (N5); metil, formil ve formimino gruplarının eklenmesiyle THF, N^5 -metiltetrahidrofolat'a dönüşür. Eğer 10. pozisyona (N10); formil ve hidroksimetil eklenirse THF, N^{10} -formiltetrahidrofolat 'a dönüşür (18, 47). Folat portal dolaşımında 5 metil THF, dihidrofolat ve 10 formil THF şeklinde bulunur. Karaciğere folat alımı, folat reseptörü tarafından yapılır. KC'de dihidrofolat, tetrahidrofolata dönüştürülür ve glutamat ile konjuge edilir; ya depolanır ya da 5 metil tetrahidrofolata dönüştürülür. KC'de folatın % 33'ü THF, % 37'si 5 metil THF, % 23'ü 10 formil THF ve %7'si 5 formil THF şeklinde bulunur (47).

Kanda folat monoglutamat olarak bulunur; 2/3'ü plazma proteinlerine bağlanır,

1/3'ü serbest halde bulunur. Kandaki folat bağlayıcı protein folatı yüksek affinite ile bağlar, albümin ve alfa-2 makroglobülin ise düşük affinite ile bağlar. Folatın kanda büyük kısmı THF şeklinde olup kalanı 5 metil THF, 10 formil THF şeklinde bulunur (17, 47). Folat birçok dokuda folat reseptörü tarafından hücre içine alınır. Bu reseptörler KC, renal tübül ve hemotopoetik hücreler gibi birçok hücrede belirlenmiştir.

Total vücut folat miktarı 11 ile 28 mg arasındadır. Total vücut folatının yarısı KC'de depolanır. Ana olarak depolanan form THF ve 5 metil THF'tir. Depolanma intraselüler folat bağlayıcı protein ile olur (47).

Folat hücrenin sitozol ve mitokondrisinde bulunur, tek karbon birimlerinin taşıyıcısı olarak görev yapar. Özellikle hızlı bölünen dokular için kritik öneme sahiptir, bu dokular için folat dengesi önemlidir. Hücre içi konsantrasyonu poliglutamat sentez hızına bağlı olarak değişir. Düşük metabolik aktiviteli dokulardan folat, monoglutamat formunda KC'e geri döner, KC'den de proliferen olan hücrelere tekrar dağıtılır. Folat dolaşımının nasıl yönetildiği tam bilinmemektedir (47).Folat, KC'den metabolize olarak feçes ile, böbrekten ise değişmeden idrar yoluyla atılır. Folatın oksidatif yıkımı sonucunda paraaminobenzoil poliglutamat meydana gelir, glutamat rezidüleri (birisi hariç) hidrolize edilir ve ana üriner atılım formu olan N-asetil paraaminobenzoil glutamat formuna döndürülür. Folatın bir kısmı KC tarafından safra sıvısına sekrete

edilir. Bu sekrete edilen miktarın büyük kısmı enterohepatik dolaşım ile tekrar geri emilir, dışkıyla kayıp minimaldir (47).

2.2.3. Folik Asit Kaynakları

Ispanak, lahanana, brokoli, yer fıstığı ve şalgam gibi yeşil sebzelerin yanı sıra baklagiller, turunçgil (çilek ve portakal) ve karaciğer de folat içerir(47) .Gıdaları aşırı ısıtma ve kaynatırken fazla miktarda su kullanma ile folat kaybına neden olunur(12). Vücudun günlük 320 µg (diyetsel folat eşdeğeri) folata ihtiyacı vardır. Folatın biyoyararlanımı göz önüne alınırsa, bunun sağlanması için 400 µg (diyetsel folat eşdeğeri) folat içeren diyet alınması gerekir. Gebelikte 600 µg, laktasyonda 500 µg/gün folat önerilir. Bir diyetsel folat eşdeğeri, 1 µg yemek folatına eşittir, bu da folat destekli yiyeceklerdeki 0.6 µg folata, ilaç olarak verilecekse 0.5µg folata eşittir (49).

Besinlerin folik asit içeriği Tablo 3’de verilmiştir (48).

Tablo 3: Bazı Besin Öğelerinde Bulunan Porsiyon Başına Folik asit Düzeyleri (48).

Sebzeler(haşlanmış)		Meyveler	
Brüksel lahanası	110	Portakal	30
Ispanak	90	Greyfurt	25
Brokoli	65	Portakal suyu	20
Yeşil fasulye	55	Muz	15
Marul (çiğ)	55	Tahıllar	
Karnabahar	50	Beyaz ekmek	30
Bezelye	45	Kepekli ekmek	40
Taze mısır	35	Spagetti (haşlanmış)	4
Lahana	30	Pirinç (haşlanmış)	4
Patates eski	25	Diğer besinler	
Patates taze	20	Karaciğer yağda pişmiş	240
Domates (çiğ)	15	Ceviz	77
Havuç	15		
Salatalık (çiğ)	9		

2.2.4. Folik Asit Eksikliğinin Nedenleri

Folik asit eksikliği birçok faktörle ilişkilidir. Bunlar fizyolojik durumlar, nutrusyonel eksiklik, emilim bozuklukları (öliak, tropikal spure, ülseratif kolit vb.),

hemolitik anemi, sigara-alkol ve ilaçlardır(50). Hemolitik anemili hastalar, demir eksikliği anemisi, kemik iliğini infiltre eden neoplazilerde artan folat ihtiyacı nedeniyle, folat eksikliği açısından risk altındadır.

Yeni doğanda, adelosanda hızlı büyümenin olduğu dönemde folat ihtiyacı artmaktadır. Hamilelikte plasentanın hızlı büyümesi ile ve laktasyon döneminde sütteki yüksek affiniteli folat bağlayıcılar nedeniyle folik asit gereksinimini artar (12).Yaşlılarda folat eksikliğine diyetsel eksiklik neden olmaktadır (51).

İlaçlar: Oral kontraseptifler, nitröz oksit, folik asit antimetabolitleri, antikonkvülzanlar başlıca folat eksikliği yapan ajanlardır. Metotresat 10-methyl-tetrahydrofolate analogudur, dihidrofolat reduktaz enzimini kompetitif olarak inhibe etmesi sonucunda DNA sentezi durmakta, pürin sentezi azalmakta ve dolayısıyla hücre bölünmesi engellenmektedir. Bu mekanizma ile ilaç- enzim etkileşmesi folat düzeylerinin azalmasına ve idrarla atılımının artmasına neden olmaktadır (12,20,50).

Bazı bakteri ve parazitlerin Dihidrofolat reduktaz enzimleri insandakinden farklıdır; bu enzimlerin inhibitörleri antibakteriyal (Trimetoprim) ve antimalaryal (Primetamin) olarak kullanılabilir. Gebelerde teratojenik etki gösteren bu ilaçlar folik asit eksikliği yaparlar(20).

Sulfasalazin ile tedavi edilen hastalarda folat eksikliği gelişmektedir. Sulfasalazin intestinal folat metabolizması ve transportunda kompetitif inhibitör etki yapmaktadır ve sonuçta THF bağımlı glisinin serine dönüşümü sulfasalazince inhibe edilmektedir(50).Şekil 3’de glisin serin dönüşümü şematik olarak gösterilmiştir.

Antikonkvülzan: Fenitoin, fenobarbital ve karbamezapin gibi ilaçlar folatın absorpsiyonunu azaltıp, KC’de metabolizmasını arttırarak folat eksikliğine neden olabilirler (12,50).Alkol folatın enterohepatik sirkulasyonunu etkileyerek serum folat

2.2.5. Folik Asit Eksikliğinde Görülen Klinik Bulgular

Folat eksikliğinde başlıca yorgunluk, halsizlik, baş ağrısı, irritabilite, konsantrasyon güçlüğü, nefes darlığı, çarpıntı gibi semptomlar görülür (47).

Hematolojik: Sınırdaki folat eksikliği megaloblastik ve makrositik anemi ile sonuçlanır. 3-4 ay boyunca düşük folatlı diyet alınırsa eritrosit folat düzeyi düşer. Kemik iliği hücreleri ve diğer hızlı bölünen hücreler 4-5 ay sonra megaloblastik değişiklikler gösterir, MCV artar, beyaz kürelerde (nötrofil) hipersegmentasyon olur ve kan hücre sayısı azalır (47).

Kardiyovasküler: Folat ve vitamin B12 homosisteinin metiyonine çevrilmesinde rol alır (şekil 2-A) ve aynı zamanda B6 vitamini ile birlikte homosisteini sistatyonine çevirir. Bu üç vitaminin alımı homosistein konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Homosistein konsantrasyonu $>15 \mu\text{M}$ ise prematür koroner arter hastalığı, prematür vasküler oklüziv hastalık, serebral ve vasküler oklüziv hastalıkların riski artar.

ABD’de 20-73 yaş arası 2778 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, folat ve vitamin B12 desteği ile yüksek olan homosistein seviyesinin normale döndüğü gösterilmiştir. Hiper homosisteinemili hastalarda folat desteği yapılmıca endotel fonksiyonlarının düzeldiği tespit edilmiştir (5).

Nöropsikiyatrik: Düşük folat seviyesi ile ilişkili olabileceği düşünülen bir diğer durum Alzheimer hastalığıdır. Hafıza ve soyut düşüncenin folattan etkilendiği gösterilmiştir. Bilişsel disfonksiyon ve demansın plazma homosistein seviyesi ile korele olduğu gösterilmiş ve bu durum plazma folat seviyesinin düşüklüğü ile ilişkili bulunmuştur. Bunların dışında folat eksikliğinin nöral tüp defektine yol açtığı iyi bilinmektedir (52).

Neoplastik: Folat eksikliği başta kolon kanseri olmak üzere kanser gelişiminde de suçlanmaktadır. Hücre ve dokudaki folat yetersizliği normal hücrelerin bölünmesi sırasında, neoplastik değişim riskini arttırabilir. DNA’daki metilasyonun azalması (özellikle tümör süpresör gen), DNA zincirinde kırıklara neden olur, bu da DNA ekspresyonunu bozar ve kanser gelişimi arttırabilir (53).

2.2.6. Folik asit Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları ve Tanısı

Serum folat seviyesi < 3 ng/ml ise folat eksikliği mevcuttur. Eritrosit içi folat konsantrasyonu doku folatının durumunu daha iyi yansıtır, eritrositin sentez edildiği dönemdeki folat seviyesini gösterir. Eritrosit folat konsantrasyonu < 140 ng/ml ise folat eksikliği düşünülür (48).

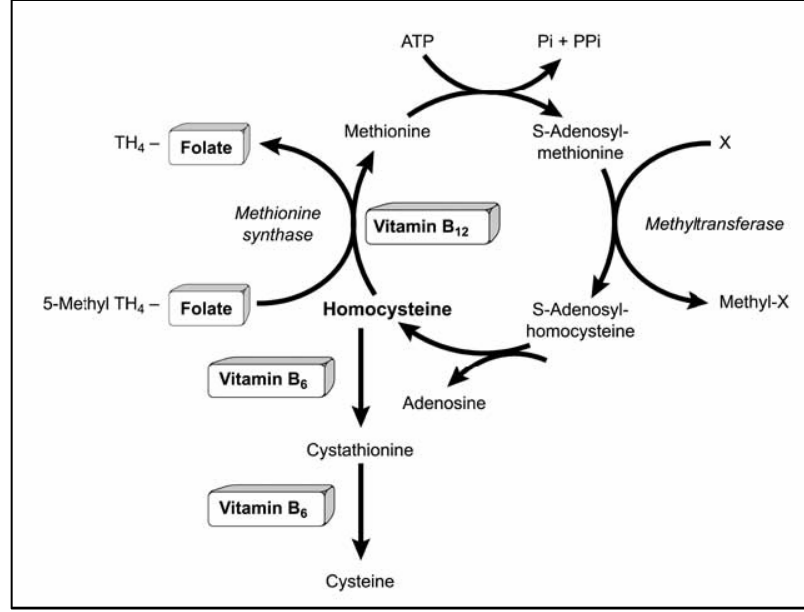
2.3. Homosistein

2.3.1. Homosisteinin Genel zellikleri

Homosistein esansiyel bir aminoasit olan metiyoninden sistein sentezi sırasında meydana gelen bir ara üründür. Bir sülfhidril grubu taşımasından dolayı bu iki aminoaside benzerlik gösterir ve sisteine benzerliğinden dolayı homosistein olarak isimlendirilmiştir (54). Sülfür içeren bir aminoasit olan homosistein tiol bileşiklerinin metabolik yollarında merkezi rol oynamaktadır (55).

2.3.2. Homosisteinin Metabolizması

Homosistein dolaşımda %80-90 oranında proteine bağlı olarak, %5-10 Homosistein - sistin ve disülfit homosistein formunda, yalnızca % 1'i serbest homosistein halinde bulunmaktadır. Vücuttaki ihtiyaç durumuna göre remetile olarak metiyonine , transslfre olarak da sisteine dönüştürülür. İlgili reaksiyonlarda sırasıyla metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), metiyonin sentaz (MS), sistatyonin beta sentaz (CBS) enzimleri görevlidir. Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enziminin kofaktörü Folik asit, Metiyonin sentaz (MS) enziminin kofaktörü B12 vitamini ve Sistatyonin beta sentaz (CBS) enziminin kofaktörü ise B6 vitaminidir(şekil 4).



Şekil 4: Homosistein Metabolizması

Remetilasyon işlemi ile homosisteinden tekrar metiyoninin sentezi gerçekleşir(56,57). Remetilasyon satüre olduğunda veya sistein ihtiyacı doğduğunda ise sistatyonin beta sentaz yolu ile homosistein sistatyona çevrilir sonra da sisteine hidroliz olur .Sistein idrar ile atılır (58).

2.3.3. Homosistein Serum Düzeyi Ölçümü ve Referans Aralığı

Sağlıklı insanda homosistein kan değeri genellikle 5-15 $\mu\text{mol/L}$ düzeyindedir.

Normal idrarda homosistein düzeyi ölçülemeyecek kadar azdır.Tandem Mass Spektrometri, ELİSA, MEİA ve benzeri yöntemler olmakla beraber,Homosistein'in kanda ölçümü için en geçerli ve referans kabul edilen yöntem "high performance liquid chromatography"(HPLC) yöntemidir. Postprandial homosistein düzeylerinde yükselmeler olabilmesi nedeniyle en az 12 saat açlıktan sonra test yapılması önerilmektedir.Oda sıcaklığında beklemeye gelişen glikoliz Homosistein düzeylerini artırabilir.Florid veya spesifik S-adenozil homosistein hidrolaz inhibitörleri eklenmesi glikolize bağlı sorunları engelleyebilir.Kan örnekleri zaman kaybetmeden santrifüjlenmelidir (56).

2.3.4. Homosisteinemi ve Homosistinüri

Homosistein yüksekliğine doğuştan veya sonradan kazanılan birçok faktör neden olabilmektedir. Toplumda yaşlı popülasyonda kan homosistein seviyeleri daha yüksek olarak görülmektedir. Homosistein ile yaş arasındaki ilişki çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (59). 65 yaşın üzerindeki kişilerin homosistein düzeyi 45 yaş altındaki kişilerden % 23 daha yüksek bildirilmiştir. Bu yükseklik renal fonksiyonun yaşla ilişkili azalmasına bağlı olabileceği gibi homosistein metabolizmasındaki enzimlerin yaşla ilişkili azalmasından da kaynaklanabilir (60). Gebelikte ise artan östrojen seviyeleri ile plazmadaki seviyesi düşer. Premenapozal ve postmenopozal kadınlarda progesteron veya östrojen progesterone kombine hormon replasmanı plazma total homosistein seviyelerini düşürür ki, bu kardiyovasküler risklerin azaltılmasına yardımcı olabilir(59). Sigara, alkol ve kafein kullanımı fazla olan kişilerde homosistein seviyesi yükselir. Yapılan bir çalışmada sigara tüketimi yükselmiş homosistein düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (60).

Homosistein metabolizmasında görevli enzimlerden Sistasyonin Beta Sentaz, Metilentetrahidrofolat Redüktaz ve Metyonin Sentaz enzimlerinin hatalı ve eksik sentezlenmesi hiperhomosisteinemi ve homosistinüriye neden olmaktadır. Bu enzimlerden Sistasyonin Beta Sentaz eksikliği en yaygın görüleni olup otozomal resesif geçiş özelliği gösterir(56). Sistasyonin Beta Sentaz genindeki mutasyonlar genellikle homosistinüriye neden olmaktadır. Bu hastalığın homozigot formu olan konjenital homosistinüri açlık esnasında 400 µmol/L' e varan plazma homosisteini ile karşımıza çıkar. Heterozigotlarda, Sistasyonin Beta Sentaz eksikliğinin önemine dair bilinenler daha azdır. Ancak metiyonin yüklenmesinden sonra hiperhomosisteinemiye neden olabilir. Son çalışmalarda bu tip hastalarda özellikle prematür ateroskleroz riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (61).

Hiperhomosisteineminin yaygın bir nedeni de MTHFR enzim eksikliğidir.

MTHFR'nin homozigot formunda ciddi hiperhomosisteinemi ve infant ölümleri, erken çocukluk ölümleri görülür. Eğer yetişkin çağa ulaşabilirlerse mental retardasyon ve serebral atrofi gözlenir(56). MTHFR genindeki en yaygın mutasyon 677. kodondaki C→T değişimi olmasıdır. Söz konusu mutasyonda alanin aminoasiti

yerine valin aminoasiti gelmektedir ve polimorfizmin homozigot sıklığı populasyonlara göre değişiklik göstermekte olup %5-10 oranındadır. Bu durumdaki hastalarda plazma homosistein seviyesi genelde 20-40 µmol/L'dir (61).

Homosisteinin metabolizmasında ve vücuttan itrahında böbrekler önemli görev üstlenirler. İnsidansı 1:200 000 olan homosistinürili hastalara metyoninden fakir, sistinle zenginleştirilmiş besin takviyesi uygulanmalıdır(56).

Hiperhomosisteineminin vücuttaki etkileri ve hastalıklarla olan ilişkisi

1. Kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisi

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma artmış homosistein seviyesi ile çeşitli vasküler ve kardiyovasküler rahatsızlıklar arasındaki ilişkiyi saptamıştır. Bu ilişki yaş, sigara kullanımı gibi çeşitli başka faktörlerden bağımsızdır. Ayrıca folik asit, vitamin B6 ve B12 eksiklikleri de homosistein seviyelerini artırarak kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayabilir (56).

Erken tıkaçıcı damar hastalığı görülme riskinin homosistein seviyeleri yüksek olanlarda 30 kat fazla olduğu bulunmuştur. Kanada'da yapılan 165 kalp damar hastalığı nedeni ölümleri inceleyen bir araştırmada düşük folik asit düzeyinin bu olgularda anlamlı olduğu bulunmuştur. Aterosklerotik damar hastalıklarında yapılan çalışmalarda serum B12 vitamini ve folik asit düzeylerinin artırılarak plazma homosistein seviyesinin düşürülmesi sonucu kardiyovasküler hastalık riskinde azalma olduğu izlenmiştir(62).

Ateroskleroz oluşumu üzerine etkisi yönünden homosisteine bağlı olası mekanizmalar ; endotel disfonksiyonu, direkt sitotoksik hasar yapma, düz kas hücrelerinde proliferasyon uyarılması, Nitrik oksit salımı ve LDL oksidasyonunda artış ve Serbest Radikal oluşumu ile oksidatif hasar şeklinde özetlenebilir.

Endotel antitrombotik özelliklere sahip, damar duvarına adhezyonu önleyen, vasküler hemostazı düzenleyen önemli bir organdır. Sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi, gibi risk faktörlerinin endotelin bu fonksiyonlarını bozarak ateroskleroz oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (63). Çalışmalarda homosisteine bağlı aterosklerozda endotel hasarı olan bölgelerde trombosit birikimi

ve trombositten zengin trombus oluşumu görülmüştür. Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, homosisteinin çeşitli düzeylerde damar endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu kabul edilmektedir.

Homosistein, faktör V, X ve XII'nin aktivitelerini hızlandırıp, protein C'nin aktivasyonunu baskılayarak, endotelin normal antitrombotik özelliğini değiştirir. Aynı zamanda, endotelde trombodulin ve heparin sülfat salınımını baskılayarak, doku plazminojen aktivatörleri salınımını uyarır. Böylece protrombotik bir ortam yaratarak trombin oluşumunu hızlandırır. Tüm bu olaylar tromboembolik olaylara uygun bir zemin hazırlar (64). Homosistein düz kas hücrelerinde mitogeneze ve sitotoksik etkiye yol açabilmektedir. Homosisteinin; homosistin, disülfidler ve homosistein tiolaktone otooksidasyonu ve bu esnada oluşan potent reaktif oksijen radikalleri(hidrojen peroksit ve süperoksit anyon radikal) aracılığıyla oksidatif zarar oluşturması aterogeneze yol açan muhtemel mekanizmalar içinde bulunmaktadır (65).

2. Nöropsikiyatrik hastalıklarla olan ilişkisi:

Homosistein seviyelerindeki artış ile birlikte serum Vitamin B12 ve folat seviyelerinin düşük olması vasküler demans'larda olduğu gibi Alzheimer hastalığı'nda da gösterilmiştir ve homosistein Alzheimer hastalığı için bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (66). Bazı çalışmalarda demansı olmayan yaşlı kişilerde de artmış homosistein seviyelerinin kognitif performansı etkilediği belirtilmektedir. Yaşlı popülasyonda prospektif incelemeler demans olmadan homosistein seviyesi yüksek olanlarda, homosistein yüksek olmayan aynı yaştaki kişilere göre kognitif fonksiyonlar yönünden karşılaştırıldığında homosistein seviyesinde artma ile kognitif fonksiyonlardaki düşüklüğün paralel olduğu belirtilmiştir (67). Vasküler endotelial dokuya direkt hasar vererek vasküler patolojinin başlamasına neden olduğu gibi nöronal hücre ölümü yaparak bir yerde dejeneratif bir sürecin de başlamasına neden olmaktadır. Direkt nörotoksik etki ile ve N-Metil-DAspartat(NMDA) reseptörleri yoluyla glutamat nörotoksitesisi yaparak bu etkiye neden olduğu belirtilmektedir (68). Homosisteinik asit gibi homosistein metabolitleri, glutamaterjik NMDA reseptörlerine etki ederek intrasellüler Ca artması, proapoptotik proteinlerin artması ve apoptoz ile hücre ölümüne neden olur. Bu etki daha çok kortikal ve hipokampal nöronlara apoptozis yoluyla nöronal hasar şeklindedir (69).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Çalışma Tasarımı ve Katılımcı Özellikleri

Çalışmamız Mart 2010-Nisan 2011 tarihleri arasında n=201 katılımcı üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın amaçları serum Vitamin B12 düzeyi ile Folik Asit ve plazma Homosistein arasındaki ilişkiyi incelemek; serum vitamin B12 değerleri ile unutkanlık, bellek bozukluğu ve konsantrasyon güçlüğü gibi nöropsikiyatrik şikayetler arasındaki ilişkiyi incelemek, ayrıca beslenme durumları ve öğrenim durumları ile serum vitamin B12 değerleri arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmektir.

Dr.Rıdvan Ege Hastanesi polikliniklerine çeşitli şikayetlerle başvurmuş, kan tahlilleri istemi yapılmış, çalışma kriterlerini taşıyan, sağlıklı 18-75 yaş arası gönüllülerle çalışmak için; kliniklerle işbirliği yapılmış, onların yönlendirmesiyle bireylere ulaşılmıştır. Bireylere verilen soru formu ile veriler elde edilmiş, serum Vitamin B12, Folik asit analizleri bekletilmeden aynı gün yapılmıştır. Homosistein analizi ise haftada bir gün olmak üzere serumlar uygun koşullarda saklanarak yapılmıştır.

Çalışmamıza katılan toplam 201 bireyden 126'sı (% 62.7) kadın, 75'i (%37.3) erkek idi. Çalışmamıza katılan bireylerin en küçüğü 18 yaşında, en büyüğü 75 yaşında iken yaş ortalaması 33.94 idi.18-49 yaş arasında 173 birey,50-75 yaş arasında ise 28 birey bulunuyordu. Çalışmamıza katılan bireylerin %55.6'sı üniversite mezunu iken,%1.5'unun okuma yazması yoktu.

Çalışmamıza katılan 201 bireyden 140'ında vitamin B12 eksikliği tespit edilmiştir. Kliniğinde Vitamin B12 tedavisi alması kararlaştırılan bireylere, ortalama 3 ay süren tedavi sonrası ikinci görüşme için randevu verilmiştir. Serum vitamin B12 düzeyi 100 pg/mL ve altı bulunan hastalar intamuskuler vitamin B12 tedavisi alırken, serum vitamin B12 düzeyi 100 pg/mL üzeri bulunan hastalar ise oral yolla vitamin B12 tedavisi almışlardır. Tedavi sonrası tekrar geldiklerinde soru formu uygulaması ve serum Vitamin B12,Folik Asit, plazma Homosistein düzeyleri tekrarlanmıştır. Tedavi alan toplam 140 bireyin yaş ortalaması 33.94 idi. Tedavi gerektirmeyen

bireylerin toplamı 61 iken, yaş ortalamaları 33.92 idi. Tedavi alan grupta 18-49 yaş arasında 122 birey, 50-75 yaş arasında 18 birey bulunuyordu.

Bireyler anemi yönünden değerlendirilmiş; Hemoglobin, MCV, MCHC, Hematokrit gibi parametrelerden herhangi birinde anormallik bulunanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda gösterilmiştir:

Dahil Edilme Kriterleri:

- 1.18-75 yaş aralığında bulunan,
- 2.Herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan,
- 3.Bitkisel kaynaklı dahil hiçbir ilaç kullanmayan,
- 4.Vitamin preperatı kullanmayan,
- 5.Daha önce vitamin B12 tedavisi almamış olan,
- 6.Gönüllü olmayı kabul etmiş sağlıklı bireyler.

Dışlanma Kriterleri:

1.Anemi, Hipertansiyon, Diabetes Mellitus, Migren, Tiroid Hastalığı, Nörodejeneratif hastalık, benign ve malign neoplazm, inflamatuvar hastalık, Demyelinizan Hastalık,immunolojik hastalık,hematolojik hastalık ,mide hastalığı, kronik kalp hastalıkları ve benzeri sistemik hastalığı bulunan,

- 2.Ailede genetik mutasyon öyküsü bulunan,
- 3.Son bir yıl içindeoperasyon geçirmiş olan,
- 4.Son bir yıl içinde vitamin tedavisi almış,
- 5.Bitkisel kaynaklı herhangi bir preperat kullanan,
- 6.Sistemik etkili ilaç kullanan,
- 7.18 yaş altı ve 75 yaş üstü bireyler.

3.2. Çalışmada kullanılan parametreler

3.2.1. Vitamin B12, Folik Asit, Homosistein

Vitamin B12 ve Folik Asit için alınan serum örnekleri aynı gün içinde çalışılmıştır.

Homosistein için alınan örnekler ise buzdolabında uygun koşullarda muhafaza edilerek haftada bir gün olmak üzere çalışılmıştır.

Vitamin B12: Serum vitamin B12 seviyeleri ECLIA (Elektrokemilüminesans immuno assay) prensibine göre çalışan, Roche Elecsys 2010 cihazında uygun kitlerle değerlendirilmiş, sonuçlar pg/mL şeklinde elde edilmiştir. Kullanılan kitin önerdiği referans aralığı 190- 663 pg/mL'dir. 190 pg/mL'in altında bulunan değerler doğrulanmak amacı ile Abbott AxSYM Plus Analizöründe tekrar çalışılmış, AxSYM sonuçları dikkate alınmıştır.

Elecsys vitamin B12 testinde, vitamin B12'ye spesifik intrinsik faktörün kullanıldığı yarışmalı test prensibini kullanır. Numune içindeki vitamin B12 rutenyumla işaretlenmiş intrinsik faktör kompleksi üzerindeki bağlanma yerleri için, biyotin ile işaretli vitamin B12 ile yarışır. Reaksiyon karışımında mikropartiküller elektrod yüzeyinde manyetik olarak tutunur. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilüminesan emisyonuna neden olup, bu bir foton sayıcı ile ölçülür.

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

MEIA (Mikropartikül enzim immuno assay) prensibine göre çalışan AxSYM sonuçlarının, Elektrokemilüminesans yöntemle çalışan Elecsys sonuçlarına göre bir miktar yüksek bulunduğu gözlemlenmiştir. AxSYM cihazında kullandığımız kitin önerdiği referans aralık 208-963.5 pg/mL'dir. Faktör olarak 1,35 değeri saptanmıştır.

İlgili firmaların yaptığı kalite kontrol çalışma verilerine göre:

Elecsys vitamin B12 testinde:

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

İlgili firmaların yaptığı kalite kontrol çalışma verilerine göre:

Axsym vitamin B12 testinde :

	Çalışma içi	Toplam
	%CV	%CV
Düşük kontrol aralığında olan konsantrasyonlar için	5.8	6.8
Orta kontrol aralığında olan konsantrasyonlar için	2.8	3.3
Yüksek kontrol aralığında olan konsantrasyonlar için	2.9	4.9

Folik asit: Folik asit seviyeleri Roche Elecsys 2010 cihazında uygun kitlerle değerlendirilmiş, sonuçlar ng/mL şeklinde elde edilmiştir. Elecsys Folik asit testinde folata spesifik doğal folat bağlayıcı proteinin kullanıldığı yarışmalı test prensibini kullanır. Numune içindeki folat, rutenyum kompleksi ile işaretli folat bağlayıcı protein üzerindeki bağlanma yerleri için, eklenen biyotinle işaretli folat ile yarışır. Referans aralığı olarak kitin önerdiği 4,6-18.7 ng/mL aralığı kullanılmıştır.

İlgili firmaların yaptığı kalite kontrol çalışma verilerine göre:

Elecsys folik asit testinde:

Çalışma içi tekrarlanabilirlik	% CV
	3.0
Günler arası tekrarlanabilirlik	% CV
	5.0

Homosistein: Homosistein seviyeleri kromatografik prensiple çalışan HPLC Chromsystems Agilent 1100 Series cihazında uygun kitlerle değerlendirilmiş, sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ şeklinde elde edilmiştir.

HPLC cihazında plazmada ölçülen Homosistein öncelikle bağlı olduğu proteinden ayrıştırılır ve presipitasyona uğrar. 385 nm dalgaboyunda floresans dedektör kullanılarak ölçülür. İlgili firmanın yaptığı kalite kontrol çalışma verilerine göre:

Çalışma içi tekrarlanabilirliği $< \% 3$ 'tür. Linearitesi $200 \mu\text{mol/L}$ 'dir. Referans aralığı olarak kitin önerdiği $5-14 \mu\text{mol/L}$ aralığı kullanılmıştır.

3.3.Çalışmada Kullanılan Belirleyici Değişkenler

3.3.1. Sosyodemografik Faktörler

Sosyodemografik faktörler içinde; yaş ve öğrenim durumu yer almaktadır.

Öğrenim durumu;

(0) Okur-yazar değil

(1) İlköğretim mezunu

(2) Lise mezunu

(3) Üniversite mezunu şeklinde kaydedilmiştir.

3.3.2. Beslenme İle İlgili Faktörler

Çalışmamıza katılan bireyler haftada kaç kez et tükettikleri yönünden sorgulanmış;

(0) Hiç yemiyor

(1) haftada 1 kez et tüketiyor

(2) haftada 2 kez et tüketiyor

(3) haftada 3 ve üzeri et tüketiyor olarak kaydedilmiştir.

3.3.3.Nöropsikiyatrik semptomlar açısından değerlendirme

Çalışmamıza katılan bireylere soru formu uygulanarak; halsizlik, unutkanlık, bellek yakınması, konsantrasyon güçlüğü yaşayıp yaşamadıkları sorgulanmış;

(0) Halsizlik yok	(1) Halsizlik var
(0) Unutkanlık yok	(1) Unutkanlık var
(0) Bellek yakınması yok	(1) Bellek yakınması var
(0) Konsantrasyon güçlüğü yok	(1)Konsantrasyon güçlüğü var

şeklinde kaydedilmiştir.

Bireylere uygulanan soru formları,

B12 Eksikliği Hasta Değerlendirme Formu(ek 1),

VitaminB12 Eksikliği Nöropsikiyatrik Semptom Değerlendirme Soru Formu(ek 2),

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu(ek 3),

Standardize Mini Mental Test(ek 4),

Subjektif Bellek Yakınması Formu(ek 5) ‘dur.

Uyguladığımız soru formları, Ufuk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Psikoloji Anabilim Dalı katkılarıyla belirlenmiştir. Mini Mental Testte gözlenebilecek düşük puanlı hastaların Psikoloji bölümüne yönlendirilmesi kararlaştırılmış, ancak uygulamada yönlendirme gerektirecek birey bulunmamıştır.

Vitamin B12 eksikliği saptanan bireyler ortalama üç ay vitamin tedavisi aldıktan sonra tekrar görüşmeye çağırılmıştır. Serum vitamin B12, folik asit ve plazma homosistein düzeyleri ölçülüp, tekrar değerlendirilmiştir. Soru formu uygulanarak; halsizlik, unutkanlık, bellek yakınması, konsantrasyon güçlüğü yaşayıp yaşamadıkları sorgulanmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırmamızda kullandığımız veriler SPSS 13.0 paket programına girilerek istatistiksel analizler yapılmıştır. Tanımlayıcı tabloların yanı sıra istatistiksel analizlerde Ki-kare, t testi, one-way anova testi ve korelasyon testleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

Vitamin B12 değerleri normal dağılıma uymadığı için; cinsiyetler arasında vitamin B12 dağılımı için parametrik yöntem olan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Yaş grupları arasında ise parametrik yöntem olan Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Yaş ve cinsiyet bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı için alt gruplara ayrılmadan tümü birlikte değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan toplam 201 bireyden 126'sı (% 62.7) kadın, 75'i (%37.3) erkek idi. Kadınların serum Vitamin B12 ortalaması 225.69 pg/ml, erkeklerin serum Vitamin B12 ortalaması 224.93 pg/ml idi. Yapılan istatistiksel analiz sonucu B12 düzeyleri ile cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.855).

Bireylerin yaşları ile serum Vitamin B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmamıştır(p=0.356).

Çalışmamıza katılanların öğrenim durumları Tablo 4'de belirtilmiştir. Buna göre üniversite mezunlarının sayısı 111 idi (%55.2). Okuma yazması olmayan 3 kişi vardı(%1.5). Öğrenim düzeyi ile serum Vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p=0.145).

Tablo 4: Çalışmamıza Katılan Bireylerin Öğrenim Durumlarına Göre Dağılımı

Öğrenim Durumu	sayı	%
Okuma yazması olmayan	3	1.5
İlköğretim	35	17.4
Lise	52	25.9
Üniversite	111	55.2
Toplam	201	100.0

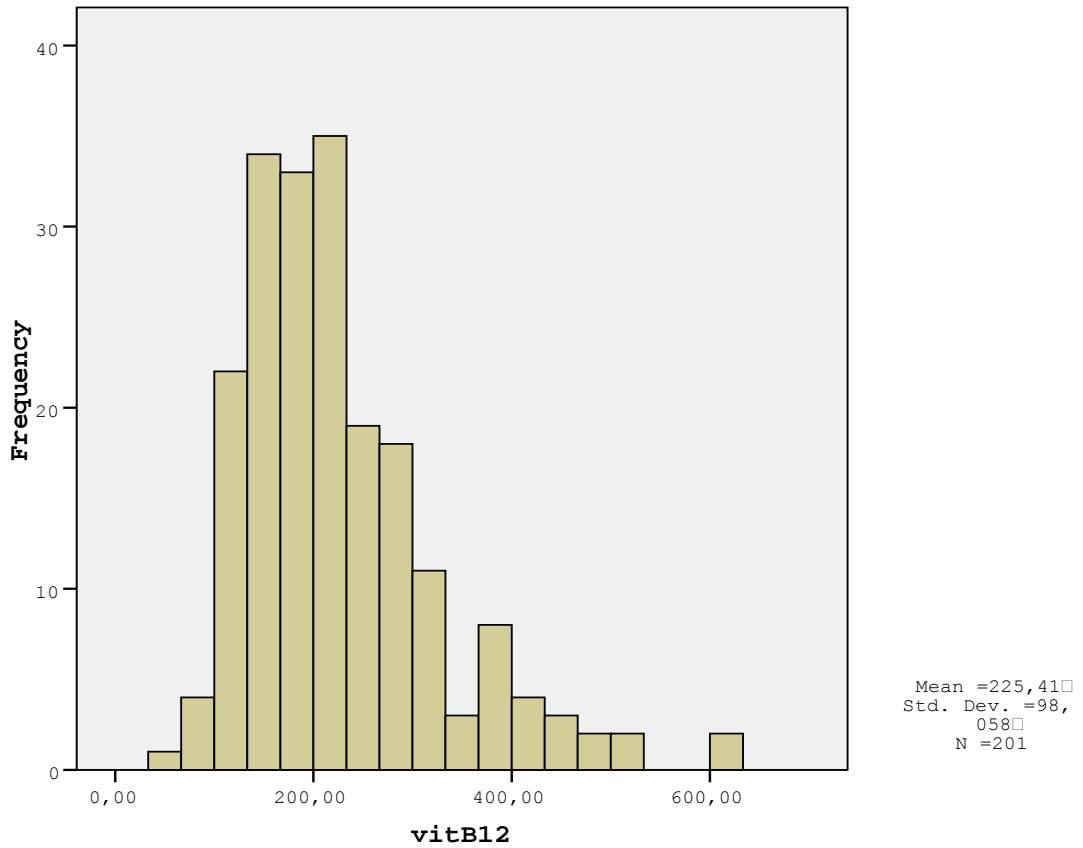
Çalışmamıza katılan bireylerin haftalık et tüketim sıklığına göre oluşturulan grupların serum vitamin B12 düzeyleri incelendiğinde; haftalık et tüketim sıklığı arttıkça serum vitamin B12 düzeylerinin de anlamlı olarak arttığı istatistiksel olarak saptanmıştır (p=0.000). Tablo 5'de haftalık et tüketim sıklığı ile serum vitamin B12 düzeyleri arasındaki korelasyon ve anlamlılık değerleri gösterilmektedir.

Tablo 5: Haftalık Et Tüketim Sıklığı ve Serum Vitamin B12 Düzeyleri Arasındaki Korelasyon

		Haftalık et tüketim sıklığı	vitB12
Haftalık et tüketim sıklığı	Pearson Correlation	1	0.298
	P		0.000
	N	201	201
vitB12	Pearson Correlation	0.298	1
	P	0.000	
	N	201	201

Çalışmamıza katılan tüm bireylerin serum Vitamin B12 ortalaması 225.41 pg/mL idi. Vitamin B12 histogram grafiği grafik 1’de görülmektedir.

Grafik 1: Vitamin B12 Histogram Grafiği



Serum Folik Asit ortalaması 7.79 ng/mL, plazma Homosistein ortalaması 12.39 µmol/L idi. Çalışmamıza katılan tüm bireylerin serum Vitamin B12, Folik Asit ve plazma Homosistein ortalama düzeyleri Tablo 6’da belirtilmiştir.

Tablo 6: Çalışmamıza Katılan Tüm Bireylerin Serum Vitamin B12, Folik Asit ve Plazma Homosistein Ortalama Düzeyleri

	Sayı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Vitamin B12	201	63,00	632,50	225,41	98,05
Folik Asit	201	3,85	20,00	7,79	2,87
Homosistein	201	4,90	42,17	12,39	6,70

Çalışmaya katılan bireylerden tedavi alanların tedavi öncesi ve sonrası serum Vitamin B12, Folik Asit ve plazma Homosistein ortalama düzeyleri Tablo 7’de belirtilmiştir.

Tablo 7: Çalışmamıza katılan bireylerden Vitamin B12 Tedavisi Alanların ,Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum Vitamin B12, Folik Asit ve Plazma Homosistein Ortalama Düzeyleri

	Vitamin B12			Folik Asit			Homosistein			Sayı
	Min.	Mak.	Ort.	Min.	Mak.	Ort.	Min.	Mak.	Ort.	
Tedavi Öncesi	63,00	291,90	177,87	3,85	20,00	7,50	5,00	42,17	13,42	140
Tedavi Sonrası	165,20	1808,00	470,44	3,36	22,00	8,38	5,00	22,11	9,57	140

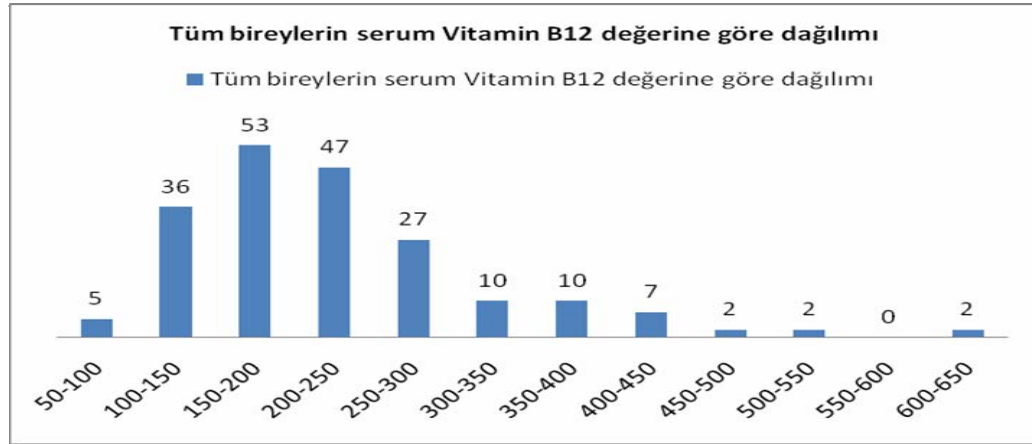
Çalışmaya katılan bireylerden, tedavi almayan toplam 61 bireyin serum Vitamin B12, Folik Asit ve plazma Homosistein ortalama düzeyleri Tablo 8’de belirtilmiştir.

Tablo 8: Çalışmamıza Katılan Bireylerden Tedavi Almayan Grubun Serum Vitamin B12, Folik Asit ve Plazma Homosistein Ortalama Düzeyleri

	Sayı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma
Vitamin B12	61	210,50	632,50	334,52	95,47
Folik Asit	61	4,19	17,37	8,44	3,11
Homosistein	61	4,90	26,93	10,02	4,75

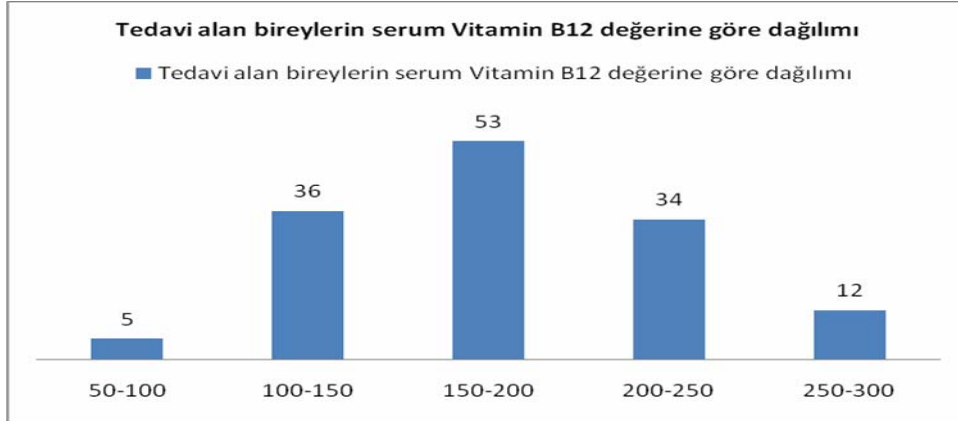
Çalışmamıza katılan tüm bireylerde serum Vitamin B12 değerlerinin dağılımı incelendiğinde, en fazla yığılmanın 53 birey ile Vitamin B12 düzeyi 150-200 pg/mL aralığında olduğu belirlendi. Vitamin B12 düzeyi 200-250 pg/mL aralığında bulunan birey sayısı ise 47 olarak belirlendi. Tüm bireylerin serum Vitamin B12 değerlerine göre dağılımı Grafik 2’de görülmektedir.

Grafik 2: Tüm Bireylerin Serum Vitamin B12 Değerine Göre Dağılımı



Çalışmaya katılan bireylerden tedavi alanların, semptomlar dikkate alınmadan serum Vitamin B12 değerlerinin dağılımı incelendiğinde, en fazla yığılmanın Vitamin B12 düzeyi 150-200 pg/mL aralığında olduğu belirlendi (Grafik 3).

Grafik 3: Tedavi Alan Bireylerin Serum Vitamin B12 Değerine Göre Dağılımı



Çalışmaya katılan bireylerin Serum Vitamin B12 ve plazma Homosistein düzeyleri arasındaki korelasyon incelenmiş, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Tablo 9’da serum vitamin B12 ve plazma Homosistein düzeyleri arasındaki korelasyon ve anlamlılık değerleri gösterilmektedir.

Tablo 9: Çalışmaya Katılan Tüm Bireylerin Serum Vitamin B12 ve Plazma Homosistein Düzeyleri Arasındaki Korelasyon

		vitB12	Homosistein
vitB12	Pearson Correlation	1	-0.189
	P		0.007
	N	201	201
Homosistein	Pearson Correlation	-0.189	1
	P	0.007	
	N	201	201

Tedavi gerektiren($p=0.720$) ve tedavi gerektirmeyen ($p=0.849$) gruplarda ayrı ayrı Serum Vitamin B12 ve plazma Homosistein düzeyleri arasında korelasyon incelenmiş, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tedavi sonrası değerler incelendiğinde, serum Vitamin B12 ve plazma Homosistein arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır($p=0.702$).

Çalışmaya katılan tüm bireylerin Serum Vitamin B12 düzeyleri ile Serum Folik Asit düzeyleri arasındaki korelasyon incelenmiş, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır(p=0.113).

Tedavi gerektiren grupta Serum Vitamin B12 ve serum Folik Asit düzeyleri arasında korelasyon incelenmiş, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır(p=0.686). Tedavi gerektirmeyen grupta serum Vitamin B12 ve serum Folik Asit düzeyleri arasında korelasyon incelenmiş, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır(p=0.759). Tedavi sonrası değerler incelendiğinde, serum Vitamin B12 ve serum Folik Asit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır(p=0.108).

Çalışmaya katılan tüm bireylerin plazma Homosistein düzeyleri ile Serum Folik Asit düzeyleri arasındaki korelasyon incelenmiş, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Tablo 10'da serum vitamin B12 ve plazma Homosistein düzeyleri arasındaki korelasyon ve anlamlılık değerleri gösterilmektedir.

Tablo 10: Çalışmaya Katılan Tüm Bireylerin Plazma Homosistein ve Serum Folik Asit Düzeyleri Arasındaki Korelasyon

		Folik asit	Homosistein
Folik asit	Pearson Correlation	1	-0.207
	P		0.003
	N	201	201
Homosistein	Pearson Correlation	-0.207	1
	P	0.003	
	N	201	201

Tedavi gerektiren grupta plazma Homosistein ve serum Folik Asit düzeyleri arasında korelasyon incelenmiş, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Tablo 11'de plazma Homosistein ve serum Folik Asit düzeyleri arasındaki korelasyon ve anlamlılık değerleri gösterilmektedir.

Tablo 11: Tedavi Gerektiren Grupta Plazma Homosistein ve Serum Folik Asit Düzeyleri Arasındaki Korelasyon

		Folik asit	Homosistein
Folik Asit	Pearson Correlation	1	-0.254
	P		0.003
	N	140	140
Homosistein	Pearson Correlation	-0.254	1
	P	0.003	
	N	140	140

Tedavi gerektirmeyen grupta plazma Homosistein ve serum Folik Asit düzeyleri arasında korelasyon incelenmiş, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır(p=0.807).

Tedavi sonrası değerler incelendiğinde, plazma Homosistein ve serum Folik Asit arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Tablo 12 korelasyon katsayısını göstermektedir.

Tablo 12: Tedavi Sonrası Plazma Homosistein ve Serum Folik Asit Düzeyleri Arasındaki Korelasyon

		Folik asit	Homosistein
Folik Asit	Pearson Correlation	1	-0.202
	P		0.017
	N	140	140
Homosistein	Pearson Correlation	-0.202	1
	P	0.017	
	N	140	140

Çalışmamıza katılan tüm bireylerin semptomlarına göre serum vitamin B12 düzeyleri ortalaması Tablo 13’de gösterilmektedir. Buna göre 139 birey halsizlik şikayeti bildirirken bu bireylerin serum Vitamin B12 ortalaması 200.16 pg/mL olarak saptanmıştır. Unutkanlık şikayeti bildiren 131 bireyin serum Vitamin B12 ortalaması 187.09 pg/mL olarak saptanmıştır. Konsantrasyon güçlüğü bildiren 116 bireyin serum Vitamin B12 ortalaması 182.30 pg/mL iken, bellek yakınması olan 126 bireyin serum Vitamin B12 ortalaması ise 185.81 pg/mL olarak saptanmıştır.

Görülme sıklığı en fazla olan semptom halsizlik olarak kaydedilmiştir. Bireylerin serum Vitamin B12 düzeyleri ile halsizlik şikayeti arasında serum Vitamin B12 düzeyleri azaldıkça halsizlik şikayeti artması şeklinde bir ilişki saptanmış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0.000$).Yine bireylerin unutkanlık şikayeti sıklığı arttıkça, serum Vitamin B12 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır($p=0.000$).Benzer bir ilişki bellek yakınması ve konsantrasyon güclüğü ile serum Vitamin B12 düzeyleri arasında saptanmış; her iki şikayet bildirimini arttıkça serum Vitamin B12 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır ($p=0.000$).

Tablo 13: Toplam 201 Bireyin Semptomlarına Göre Serum Vitamin B12 Düzeyleri Ortalaması

Semptomlar	Sayı(n)	Vit.B12 Ortalama	Standart sapma
Halsizlik	139	200.16	74.64
Unutkanlık	131	187.09	62.55
Konsantrasyon güclüğü	116	182.30	59.83
Bellek yakınması	126	185.81	60.73

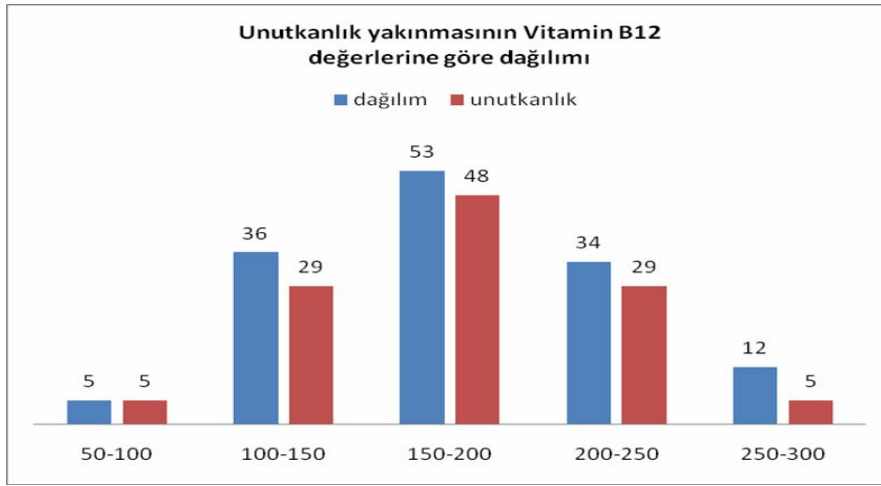
Vitamin B12'si düşük bulunup ortalama 3 ay vitamin tedavisi alan grup, tedavi sonrası tekrar görüşmeye alındığında soru formu uygulaması ve kan tahlilleri tekrarlanmıştır. Tedavi alan bireylerin serum Vitamin B12 değer aralığına ve semptomlarına göre dağılımı incelenmiş, tablo 14'te özetlenmiştir.

Tablo 14: Tedavi Alan Bireylerin Vitamin B12 değer Aralığı ve Semptomlara Göre Dağılımı

Vitamin B12 değer aralığı	Dağılım	Unutkanlığı olan birey sayısı	BellekYakınması olan birey sayısı	Halsizliği olan birey sayısı	Konsantrasyon Güclüğü Olan birey sayısı
50-100	5	5	4	4	5
100-150	36	29	32	29	30
150-200	53	48	42	41	39
200-250	34	29	25	29	25
250-300	12	5	10	11	5
0-300	140	116	113	114	104

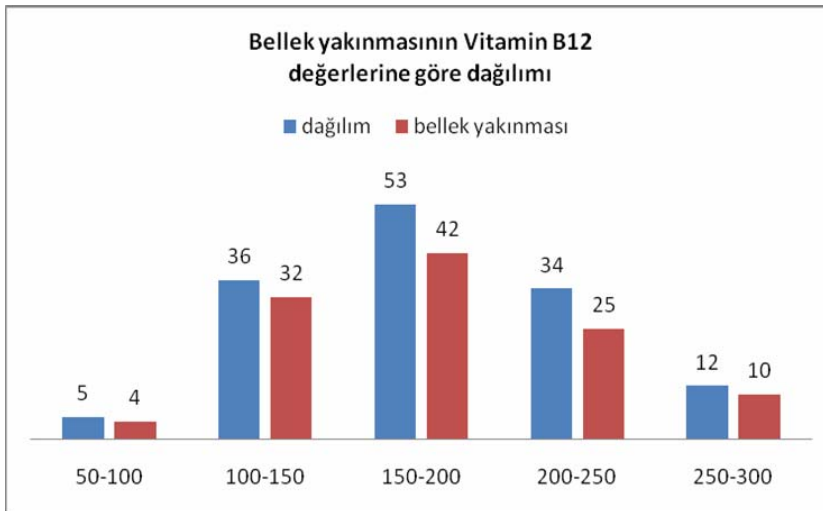
Unutkanlık yakınması bildiren bireylerin serum Vitamin B12 değerlerine göre dağılımı incelendiğinde; en fazla unutkanlık bildiren birey sayısının serum Vitamin B12 değerleri 150-200 pg/mL aralığında bulunanlar arasında olduğu saptanmıştır. Dikkat çeken bir nokta ise ; serum Vitamin B12 değerleri 100-150 pg/mL aralığında bulunanlar ve 200-250 pg/mL aralığında bulunanlarda unutkanlık bildiren birey sayısının eşit bulunmasıdır(Grafik 4).

Grafik 4:Unutkanlık Yakınmasının Serum Vitamin B12 Değerlerine Göre Dağılımı



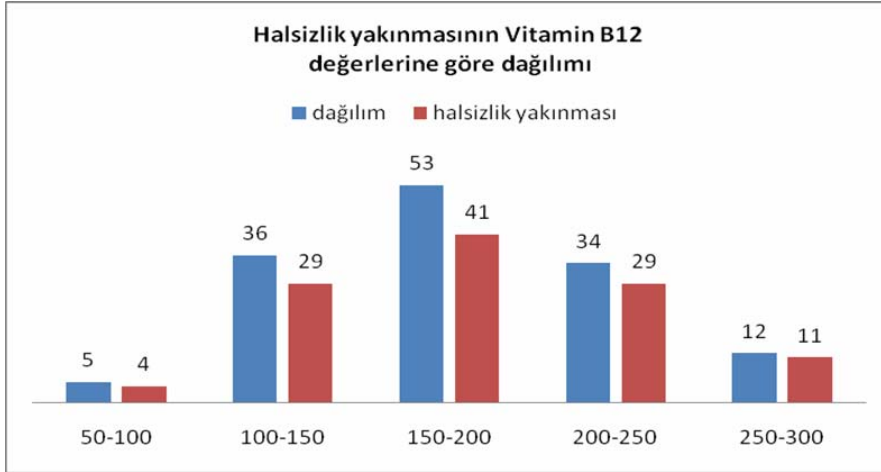
Bellek yakınması olan bireylerin serum Vitamin B12 değerlerine göre dağılımı incelendiğinde; en fazla bellek yakınması olan birey sayısının serum Vitamin B12 değerleri 150-200 pg/mL aralığında bulunanlar arasında olduğu saptanmıştır(Grafik 5).

Grafik 5:Bellek Yakınmasının Serum Vitamin B12 Değerlerine Göre Dağılımı



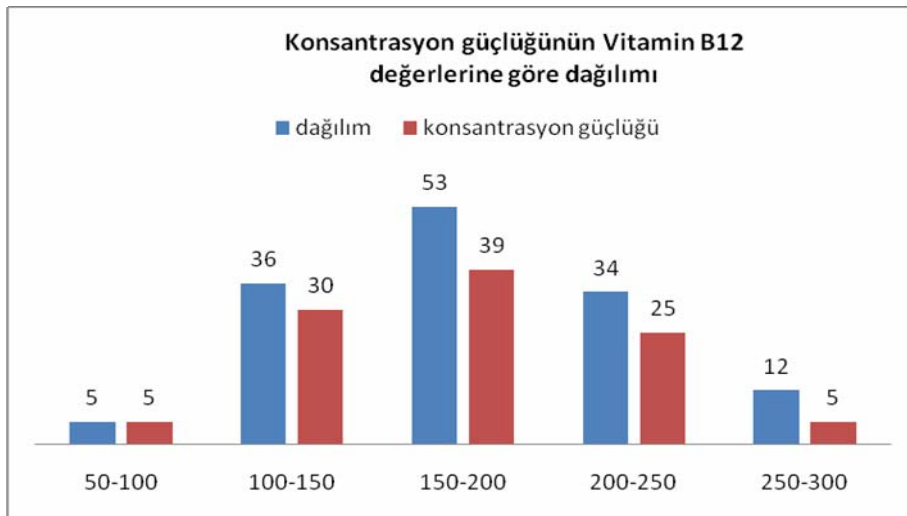
Halsizlik yakınması olan bireylerin serum Vitamin B12 değerlerine göre dağılımı incelendiğinde; en fazla halsizlik yakınması olan birey sayısının serum Vitamin B12 değerleri 150-200 pg/mL aralığında bulunanlar arasında olduğu saptanmıştır(Grafik 6).

Grafik 6:Halsizlik Yakınmasının Serum Vitamin B12 Değerlerine Göre Dağılımı



Konsantrasyon güçlüğü bildiren bireylerin serum Vitamin B12 değerlerine göre dağılımı incelendiğinde; en fazla konsantrasyon güçlüğü yaşayan birey sayısının serum Vitamin B12 değerleri 150-200 pg/mL aralığında bulunanlar arasında olduğu saptanmıştır (Grafik 7).

Grafik 7: Konsantrasyon Güçlüğünün Serum Vitamin B12 Değerlerine Göre Dağılımı



Bireylerin ilk başvurduklarındaki semptomlarının varlığı ile tedavi sonrası semptomların varlığı istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Tedavi gerektiren grup, toplam 140 bireyden oluşuyordu, bunların 116 'ında unutkanlık şikayeti vardı, 24 'ünde unutkanlık şikayeti yoktu. Unutkanlığı olanların % 85.3'ünde Vitamin B12 tedavisi sonrası unutkanlık şikayetinin ortadan kalktığı saptanmıştır. Unutkanlığı olanların % 14.7'inde ise tedaviye rağmen unutkanlığın devam ettiği gözlenmiştir (tablo 15).

Tablo 15: Bireylerin Unutkanlık Şikayetinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

		Tedavi sonrası unutkanlık olmayan	Tedavi sonrası unutkanlık olan	Toplam
Tedavi öncesi Unutkanlık olan	sayı(n) %	99 85.3	17 14.7	116 100
Tedavi öncesi Unutkanlık olmayan	sayı(n) %	24 100 .0	0 0.0	24 100
Toplam	sayı(n)	123	17	140

Tedavi gerektiren grupta toplam 114 bireyde halsizlik şikayeti bulunuyordu. İlk görüşmede halsizlik şikayeti belirten bireylerin %94.7'inde Vitamin B12 tedavisi sonrası halsizlik şikayetinin kaybolduğu gözlenmiştir. Halsizlik bildiren bireylerin % 5.3'ünde ise tedaviye rağmen halsizliğin devam ettiği gözlenmiştir (tablo 16).

Tablo 16: Bireylerin Halsizlik Şikayetinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

		Tedavi sonrası halsizlik olmayan	Tedavi sonrası halsizlik olan	Toplam
Tedavi öncesi Halsizlik olan	sayı(n) %	108 94.7	6 5.3	114 100
Tedavi öncesi Halsizlik olmayan	sayı(n) %	26 100 .0	0 0.0	26 100
Toplam	sayı(n)	134	6	140

Tedavi gerektiren gruptaki bireylerin 104'ü konsantrasyon güçlüğü çektiklerini bildirirken, 36 bireyde ise böyle bir şikayet bulunmuyordu. İlk görüşmede konsantrasyon güçlüğü olan bireylerin % 85.6'sında Vitamin B12 tedavisi sonrası konsantrasyon güçlüğü kalmadığı saptanmıştır. Bireylerin % 14.4'ünde tedaviye rağmen konsantrasyon güçlüğüne devam ettiği gözlenmiştir. Yalnız 2 birey ilk görüşmede konsantrasyon güçlüğü bildirmezken, tedavi sonrası geldiklerinde konsantrasyon güçlüğü çektiklerini bildirmişlerdir (tablo17).

Tablo 17: Bireylerin Konsantrasyon Güçlüğü Şikayetinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

		Tedavi sonrası konsantrasyon güçlüğü olmayan	Tedavi sonrası konsantrasyon güçlüğü olan	Toplam
Tedavi öncesi konsantrasyon güçlüğü olan	sayı(n) %	89 85.6	15 14.4	104 100
Tedavi öncesi konsantrasyon güçlüğü olmayan	sayı(n) %	34 94.4	2 5.6	36 100
Toplam	sayı(n)	123	17	140

Tedavi gerektiren grupta toplam 113 bireyin bellek yakınması bulunuyordu. İlk görüşmede bellek yakınması olan bireylerin %19.5'inde Vitamin B12 tedavisi sonrası da bellek yakınması olurken; %80.5'inde tedavi sonrası bellek yakınması kalmamıştır. Yalnız 1 birey ilk görüşmede bellek yakınması bildirmezken, tedavi sonrası görüşmeye geldiğinde bellek yakınması olduğunu bildirmiştir (tablo 18).

Tablo 18: Bireylerin Bellek Yakınmasının Tedavi Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması

		Tedavi sonrası bellek yakınması olmayan	Tedavi sonrası bellek yakınması olan	Toplam
Tedavi öncesi bellek yakınması olan	sayı(n) %	91 80.5	22 19.5	113 100
Tedavi öncesi bellek yakınması olmayan	sayı(n) %	26 96.3	1 3.7	27 100
Toplam	sayı(n)	117	23	140

4.1.Özet Bulgular

Çalışmaya katılan bireylerin serum Vitamin B12 düzeyleri ile yaşları ve cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Serum Vitamin B12 düzeyi ile haftalık et tüketim sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişkili bulunurken; öğrenim düzeyi ile serum Vitamin B12 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmaya katılan bireylerin serum Vitamin B12 düzeyleri ile halsizlik, unutkanlık, bellek yakınması ve konsantrasyon güçlüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmıştır. Bu yakınmalara sahip bireylerin Vitamin B12 tedavisi aldıktan sonra tekrar görüşmeye geldiklerinde; büyük oranda şikayetlerinin düzeldiği gözlemlenmiş, tedavi öncesi ve tedavi sonrası yakınmaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmıştır.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin serum Vitamin B12 düzeyleri ile serum Folik Asit düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Tedavi gerektiren ve tedavi gerektirmeyen gruplarda ayrı ayrı serum Vitamin B12 ve serum Folik Asit düzeyleri arasında korelasyon incelenmiş, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Tedavi alan bireylerin tedavi sonrası serum Vitamin B12 ve serum Folik Asit düzeyleri arasında korelasyon incelenmiş, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin serum Vitamin B12 düzeyleri ile plazma Homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Tedavi gerektiren ve tedavi gerektirmeyen gruplarda ayrı ayrı Serum Vitamin B12 ve plazma Homosistein düzeyleri arasında korelasyon incelenmiş, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Tedavi alan bireylerin tedavi sonrası serum Vitamin B12 ve plazma Homosistein düzeyleri arasında korelasyon incelenmiş, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin plazma Homosistein düzeyleri ile serum Folik Asit düzeyleri arasındaki korelasyon incelenmiş, istatistiksel olarak anlamlı

düzyde negatif korelasyon saptanmıştır. Tedavi alan grupta tedavi öncesi ve sonrası, plazma Homosistein düzeyleri ile serum Folik Asit düzeyleri arasındaki korelasyon incelenmiş, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Tedavi almayan grupta ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

5.1. Serum Vitamin B12 Düzeyi

Güncel olarak Vitamin B12 eksikliğinin tanısını koyabilmek için herkes tarafından kabul edilmiş kesin bir sınır değeri bulunmamaktadır. World Health Organization(WHO) 2008 Food and Nutrition Bulletin verilerine göre, eksikliği bildiren eşik değeri vitamin B12 için 203 pg/mL'dir(83). Yaygın olarak kullanılan alt sınır değerlerden bir tanesi 200 pg/mL'dir. Ancak bu değerin sensitivitesi düşüktür ve bu değere göre normal kabul edilen birçok hastanın klinik semptomları olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (70).Bu sebepten dolayı Framingham çalışmasında Tucker ve arkadaşları Vitamin B12 serum düzeyleri için 3 farklı cut-off değeri önermişlerdir. Bu çalışmada ortalama serum vitamin B12 düzeyini 445.79 pg/mL bulmuşlar ve 200 pg/mL yaygın değer,250 pg/mL orta değer ve 350 pg/mL eksikliği düşündürebilen fakat ilave testlerin gerekli olduğu değer şeklinde farklı eşik değerler belirlemişlerdir (70). Pekin ve Şangay'daki (Çin'in kuzey ve güneyi) 35- 64 yaş arası 2407 sağlıklı Çinli üzerinde yapılan çalışmada ise ortalama serum vitamin B12 düzeyi 375.33 pg/mL saptanmıştır (71). Ülkemizdeki çalışmalara bakıldığında ise; Afyonkarahisar'da 41-64 yaş arası 1100 kişide yapılan bir çalışmada vitamin B12 ortalaması 275 pg/mL bulunmuştur; örneklemin % 29.7'sinde serum vitamin B12 düzeyinin 140 pmol/L'nin altında olduğu belirtilmiştir (72).Düzce'de check-up polikliniğine başvuran, 50 yaş üzeri toplam 55 kişide yapılan çalışmada ise olguların ortanca B12 vitamini düzeyleri 242 pg/mL bulunmuştur(84).Özdem ve Gültekin'in 486 kişi ile yapılan çalışmalarında,60 yaş üzeri olan grupta ortanca B12 vitamini düzeyleri 214.5 pg/mL,60 yaş altı olan grupta 245.4 pg/mL bulunmuştur(85).

Bizim çalışmamızda ise bireylerin ortalama serum vitamin B12 düzeyi 225.41 pg/mL bulunmuştur. Diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda, Afyonkarahisar çalışması bizim çalışmamıza göre yaş dağılımı açısından homojen değildir. Çalışmamızda 18-75 yaş arası bireyler incelenmiştir. Afyonkarahisar çalışması ise yaş aralığı dar bir popülasyonda (41-64 yaş aralığında) yapılmıştır.Düzce'de yapılan çalışma 50 yaş üzeri bireylerle yapılmıştır.Özdem ve Gültekin'in çalışmaları ise yaşlı ve yaşlı olmayan polulasyonu karşılaştırmaktadır.Çin'de yapılan çalışmada

ise 35-64 yaş arası bir populasyon taranmıştır. Bizim çalışmamızda yaş ortalamamız 33.94 iken, 50-60 yaş arası birey sayısı 18, 60 yaş üstü birey sayısı ise sadece 10 idi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerimize uygun, hiçbir ilaç kullanmayan, sistemik herhangi bir hastalığı olmayan 50 yaş üstü birey sayısı çok az bulunmuştur.

Framingham çalışması ise hem yaş dağılımı açısından geniş(26-83), hem de çalışmanın yapıldığı birey sayısı (2999) açısından olması gerektiği şekilde zengindir. Verilerimiz kıyaslandığında bulduğumuz ortalama serum vitamin B12 düzeyi diğer çalışmalara göre bir miktar düşüklük göstermektedir.

Vitamin B12 eksikliği ile ilgili yapılan tüm çalışmalar incelendiğinde, her birinin farklı ölçüm yöntemleri kullanmış olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda Vitamin B12 ölçüm metodu olarak ECLIA (Elektrokemilüminesans immuno assay) prensibiyle çalışan Elecsys 2010 kullanılmış, kullanılan kitin önerdiği referans aralığın alt sınırı olan 190 pg/mL'in altında bulunan serumlar, MEIA (Mikropartikül Enzim immuno assay) prensibiyle çalışan AxSYM cihazında tekrarlanmışlardır. Vitamin B12 ölçümlerimizde, AxSYM'de ölçülen değerler Elecsys'de çıkan değerlere göre yaklaşık 1.35 kat yüksek bulunmuştur. Framingham çalışmasında, Çin'de yapılan çalışmada ve Lindenbaum'un çalışmalarında Vitamin B12 ölçümleri RIA ile yapılmıştır. Dolayısıyla Vitamin B12 ölçümlerinde standardizasyon yapılmasına ihtiyaç görülmektedir. Ölçümde standardizasyon yapılmadan tam anlamıyla bir referans aralık veya eşik değer saptanmasının sağlıklı olamayacağı düşüncesindeyiz.

5.2.Serum Vitamin B12 Düzeyi ile Sosyodemografik Faktörler Arasındaki İlişki

Çalışmamızda yaş ile serum vitamin B12 düzeyi arasında ilişki izlenmemiştir. Ankara'da 310 vaka üzerinde yapılan bir çalışmada yaşın vitamin B12 eksikliğine neden olan bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (22). Yine Türkiye'de 65 yaş üstü vakalarda 2006-2007 yılları arasında yapılan prospektif bir çalışmada vitamin B12 eksikliğinin yaş ile birlikte arttığı saptanmıştır (73). Özdem ve Gültekin'in çalışmaları yaşlı ve yaşlı olmayan populasyonu karşılaştırmış, yaş ile vitamin B12 arasında negatif korelasyon

saptamıştır(85).Framingham çalışmasında artan yaşla birlikte vitamin B12 serum konsantrasyonlarında lineer bir düşüşe eğilim olsa da, yaş grupları arasında belirgin fark gözlenmemiştir (70). Çin’de yapılmış 35-64 yaş aralığını içeren kesitsel bir çalışmada yaşla vitamin B12 düzeyi arasında ilişki izlenmemiştir (71). Yaş ile serum vitamin B12 düzeyi arasında negatif ilişki bazı çalışmalarda gösterilmiş, bazılarında gösterilememiştir.

Bizim çalışmamızda yeterli sayıda 50 yaş üzeri birey olmaması doğru bir kıyaslamayı engellemektedir.

Çalışmamızda vitamin B12 düzeyleri ile cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.855$). Özdem ve Gültekin’in çalışmalarında yaşlı hastalar cinsiyetlerine göre ayrıldığında,B12 vitamini düzeyleri yaşlı erkeklerde, yaşlı kadınlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur($p<0.001$) (85).Düzce’de yapılan çalışmada ise vitamin B12 eksikliği her iki cinste de yaygın olmakla beraber, eşik değeri 250 pg/mL olarak ele alındığında vitamin B12 eksikliği erkeklerde % 70,kadınlarda %68.6 olarak saptanmıştır($p>0.05$) (84).Framingham çalışmasında bizimkiyle uyumlu olarak cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır(70).Çin’de yapılan çalışmada ise erkeklerde vitamin B12 düzeyi kadınlara göre daha düşük bulunmuştur(71).Bizim çalışmamızda kadın erkek sayısının dengeli dağılmaması doğru bir kıyaslamayı engellemektedir.

Literatürü taradığımızda öğrenim durumu ile serum vitamin B12 düzeyi arasında ilişkiyi araştıran çalışmaların çok az olduğunu gördük. Bizim çalışmamızda serum vitamin B12 düzeyleri ile bireylerin öğrenim durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmamıştır. 2010 yılında yapılan yeni bir çalışmada Isparta ve çevresinde yaşayan 44-61 yaş grubu Türk kadınlarında menapoz ve yaşam biçimi unsurlarının serum vitamin B12 değerleri ile ilişkisi incelenmiş; aylık gelir ile serum vitamin B12 düzeyi pozitif ilişkili, eğitim durumu ile serum vitamin B12 düzeyi negatif ilişkili bulunmuştur (74) .

5.3. Serum Vitamin B12 Düzeyi ve Beslenmenin İlişkisi

Framingham çalışması; 1564'ü kadın, 1435'i erkek toplam 2999 kişi üzerinde yapılmıştır ve serum vitamin B12 düzeyinin diyet ile ilişkisi araştırılmıştır. Ette bulunan vitamin B12 diğer kaynaklardan daha fazla olmasına rağmen serum vitamin B12 konsantrasyonunu yükseltici etkisinin diğer majör kaynaklardan (vitamin B12 ile güçlendirilmiş tahıl, süt ürünü) daha az olduğu belirtilmiştir (70). Çin'de yapılan bir çalışmada günlük balık, yumurta ve hayvansal gıda tüketimi, serum vitamin B12 düzeyi ile pozitif ilişkili iken, özellikle balık tüketiminin vitamin B12 üzerinde koruyucu etkisinin olduğu vurgulanmıştır (71). Bazı çalışmalarda da diyetel alımla serum vitamin B12 düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır (75). Isparta'daki çalışmada da Çin'de yapılan araştırmada olduğu gibi balık tüketiminin vitamin B12 düzeyi üzerine pozitif etkisi saptanmıştır. Kırmızı et, sakatat ve işlenmiş kırmızı et tüketiminin tek tek ya da toplam olarak vitamin B12 düzeyi ile ilişkisi bulunamamıştır (74). Bizim çalışmamızda bireylere haftada ne sıklıkta et tükettikleri sorulmuş, haftalık et tüketim sıklığı ile serum Vitamin B12 düzeyi arasında pozitif ilişki bulunmuştur.

5.4. Serum Vitamin B12 Düzeyi ile Serum Folik Asit ve plazma Homosistein düzeyleri arasındaki ilişki

Çalışmaya katılan tüm bireylerin serum Vitamin B12 düzeyleri ile plazma Homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Tedavi alan bireylerde, tedavi öncesi ve sonrası Serum Vitamin B12 ve plazma Homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Tedavi almayan bireylerde de Serum Vitamin B12 ve plazma Homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Tüm bireylerde vitamin B12 ile Homosistein arasında korelasyon olup, tedavi alan bireylerde bu korelasyonun bulunmamasının nedeni; birey sayısının gruplara bölündükçe azalmasıdır. Nitekim korelasyon katsayıları incelendiğinde; alt grupta birey sayısındaki artışın durumu değiştireceği görülmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada da benzer şekilde serum Vitamin B12 ve plazma Homosistein düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır(78). Kostarika'da yapılan bir çalışmada da bizim çalışmamızla uyumlu olarak, serum

Vitamin B12 ve plazma Homosistein düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır(79). Lindenbaum'un yaptığı çalışma(80) ve Fakhrzadeh ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışma (81) da serum Vitamin B12 ve plazma Homosistein düzeyleri arasındaki negatif korelasyonu ortaya koymuştur. Bulgularımız literatürle uyumludur.

Çalışmamıza katılan tüm bireylerin plazma Homosistein düzeyleri ile serum Folik Asit düzeyleri arasındaki korelasyon incelenmiş, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada; plazma Homosistein ve serum Folik Asit düzeyleri arasında bizim çalışmamıza benzer şekilde negatif ilişki saptanmıştır(78). Myles ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da plazma Homosistein düzeyleri ile serum Folik Asit düzeyleri arasındaki negatif korelasyon saptanmıştır(82).Tedavi alan grupta da tedavi öncesi ve sonrası; beklenildiği gibi plazma Homosistein düzeyleri ile serum Folik Asit düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Tedavi almayan grupta ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bulgularımız literatürle uyumludur.

Şu ana kadar bilinenin aksine, çalışmamıza katılan tüm bireylerin serum Vitamin B12 düzeyleri ile serum Folik Asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Tedavi gerektirmeyen grupta ve tedavi alan grupta tedavi öncesi ve sonrası, ayrı ayrı serum Vitamin B12 ve serum Folik Asit düzeyleri arasında korelasyon incelenmiş, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu durumun açıklaması olarak düşündüğümüz husus, çalışmamıza katılan tüm bireylerin Folik Asit değerlerinin normal sınırdadır. Bu durum korelasyon bulunmamasını açıklarken diğer yandan,B12 hipovitaminozu tedavisine başlarken nöropsikiyatrik semptomlar ve eşik değerinin göz önüne alınmasının yeterli olacağını, bunun dışında Folik Asit ve Homosistein değerlerinde bozulmanın eşlik etmesine gerek olmadığı sonucunu verir.

5.5. Serum Vitamin B12 Düzeyi ile Semptomların İlişkisi

Çalışmamızda halsizlik şikayeti bildiren 139 bireyin serum Vitamin B12 ortalaması 200.16 pg/mL , unutkanlık şikayeti bildiren 131 bireyin serum Vitamin B12 ortalaması 187.09 pg/mL, konsantrasyon güçlüğü bildiren 116 bireyin serum

Vitamin B12 ortalaması 182.30 pg/mL iken, bellek yakınması olan 126 bireyin serum Vitamin B12 ortalaması ise 185.81 pg/mL olarak saptanmıştır. Bireylerin serum Vitamin B12 düzeyleri düştükçe halsizlik, unutkanlık, bellek yakınması ve konsantrasyon güçlüğü şikayetleri artmıştır. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Lindenbaum ve arkadaşları serum vitamin B12 düzeyi 350 pg/mL'a kadar çıkan bireylerde dahi semptomların olduğunu bildirmişlerdir (76).Tucker ve arkadaşları, Framingham çalışmasında vitamin B12 serum düzeyleri için önerdikleri üç farklı cut-off 'ta orta nokta olarak 250 pg/mL belirlemiş, bu değerde hastalarda çeşitli nonspesifik semptomlar bulunduğunu bildirmişlerdir. Her iki çalışmada da serum B12 ölçümlerinin RIA ile yapılmış olması göz önünde bulundurulursa bulgularımız uyumludur.

6. SONUÇ

Çalışmamız hem Türkiye hem de dünyada serum vitamin B12, folik asit ve plazma Homosistein düzeyi ile şimdiye kadar yeterince incelenmemiş nöropsikiyatrik semptomlar arasındaki ilişkiyi değerlendirme imkanı sağlamıştır.

Bulgularımızda serum vitamin B12, Folik Asit ve plazma Homosistein düzeyleri arasında Türkiye ve dünyada yapılan çalışmalara benzer bir ilişki bulunmuştur. Fakat vitamin B12 referans aralık saptanması için yapılan çalışmalar incelendiğinde, tüm çalışmalarda farklı yöntemler kullanıldığı gözlenmiştir. Bu durumda, yöntemler arasındaki değişiklikten kaynaklanan farklı sonuçlarla, vitamin B12'nin referans değer aralığını araştırmanın doğru olmadığı kanısındayız. Referans veya eşik değer çalışmaları yapılırken kullanılan metodu çok iyi tartışmanın ve ona göre yorumlamanın gerekli olduğu kanısındayız.

Bu veriler göz önüne alındığında, dünyada ve Türkiye'de vitamin B12 ölçüm yöntemlerinin standardizasyonun yapılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde Referans aralık analizi çalışmalarının yetersiz olması, farklı teknikler kullanılması, standardizasyonunda karşılaşılan problemler dolayısıyla Türk toplumunu yansıtan B12 eksikliği ile ilgili eşik değer bulunmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu durumda, o toplum için geçerli olacak değerlerin tespiti gereklidir. Hali hazırda bile, tüm rutin laboratuvarlarda Türk toplumu dışında yapılmış referans aralık değerleri kullanılmaktadır. Yabancı toplumlardan elde edilen referans değerleri kullanmak yanıltıcı sonuçlara yol açabilir.

Çalışmamıza katılan bireylerin nöropsikiyatrik semptomları ve serum vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında; yaygın olarak kullanılan referans değer aralığı içinde bulunup normal kabul edilebilecek çok sayıda bireyde, klinik olarak semptomların bulunduğu saptanmıştır. Halsizlik, unutkanlık, bellek yakınması ve konsantrasyon güçlüğü gibi yakınmalara sahip bireylerin serum vitamin B12 düzeylerinin 150-250 pg/mL aralığında yoğunlaştığı saptanmıştır. Uyguladığımız soru formu ile saptanan nöropsikiyatrik şikayetlerin vitamin B12 eksikliğinin başlangıç evresi olduğunu düşünmekteyiz. Bu şikayetlerin bulunduğu, vitamin B12 eşik değeri olarak saptadığımız 250 pg/mL değeri ve altında olan bireylere vitamin

tedavisi başlanmasının yerinde olacağı kanısındayız. Bu eşik değeri dikkate alınarak vitamin B12 tedavisi alan bireylerin, çok büyük bir kısmında şikayetlerin kaybolduğu veya hafiflediği saptanmıştır. Bu durumda hali hazırda kullanılan vitamin B12 referans aralığının gerçeği tam olarak yansıtmadığı görülmekte ve henüz hematolojik ve diğer bulgular gelişmeden önce nonspesifik semptomlar ile vitamin B12 eksikliğinin başladığını söyleyebilmek için daha geniş kapsamlı popülasyonları ele alan araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızdan çıkardığımız sonuç:

1.Klinisyenlerin büyük bir kısmı rutin analiz kitlerinde sıkça kullanılan vitamin B12 alt referans değeri olan 190 pg/mL değerinin altına düşme olmadıkça vitamin B12 tedavisine başlamamaktadır. Bazı bölümler ise periferik yayma, MCV değerlerinde artış ve benzeri bulgular gelişmeden tedaviye yanaşmamaktadır.

2.Bizim incelediğimiz ve nöropsikiyatrik semptomları yoğun olan bireylerde eşik değeri olarak 250 pg/mL'i temel aldığımızda, pek çok kişinin büyük yakınlarıyla tedavisiz olarak yaşamakta olduğu ortaya çıkmaktadır.

3.Nöroloji ve Hematoloji gibi vitamin B12 eksikliği durumu ile yakın ilgili branşlar tarafından kabul görmüş bir eşik değeri bulunmamaktadır ve bu nedenle yukarıda bahsi geçen durumda bulunan hastalara yönelik "Vitamin B12 Hipovitaminozu" hastalığının evrelendirilmesine ihtiyaç duyulmakta olduğu sonucuna varılmıştır. Bu ihtiyacı gidermek üzere çalışmamızda uyguladığımız Ufuk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Psikoloji Anabilimdalı katkılarıyla oluşturduğumuz soru formunun bu evrelendirmede büyük yarar sağlayacağı inancındayız(Ek 2).

Özet olarak bizim sonuçlarımıza göre Ankara için vitamin B12 eşik değeri şu an için 250 pg/mL olarak kabul edilmelidir. Bu değere yakın sonucu bulunan kişilere bizim uyguladığımız "Vitamin B12 eksikliği nöropsikiyatrik semptom değerlendirme soru formu"uygulanarak, sonuçları birlikte değerlendirilip, tedavi başlanmalıdır. Tedaviizleminde de aynı soru formunun kullanılmasının çok daha etkin bir yaklaşım olacağına inanmaktayız.Diğer yandan,bizim vakalarımızda 60

yaş üzeri birey sayısı çok az olduğu için,literatür verileri göz önüne alındığında,bahsi geçen 250 pg/mL eşik değerinin,yaşlı popülasyonda daha yüksek değerlere çıkabileceğini öngörmekteyiz.

Çalışmamızın ülkemizde yapılan bu konudaki ilk araştırma olduğu düşünüldüğünde farklı bölgeleri kapsayan çok daha geniş çaplı araştırmaların yapılarak verilerimizin desteklemesinin gerekli olduğu düşüncesindeyiz.

7. ÖZET

Ankara’da yaşıyan 18-75 yaş grubu 201 sağlıklı bireyde, serum vitamin B12 değerleri ile halsizlik, unutkanlık, bellek yakınması ve konsantrasyon güçlüğü gibi nöropsikiyatrik şikayetler arasındaki ilişki incelenmiştir. Ayrıca yaş, öğrenim durumu, beslenme durumu ile serum vitamin B12 düzeylerinin ilişkisi de araştırılmıştır.

Çalışmaya katılan bireylerin serum Vitamin B12 düzeyleri ile halsizlik, unutkanlık, bellek yakınması ve konsantrasyon güçlüğü arasında anlamlı düzeyde bir ilişki belirlenmiştir. Bu yakınmalara sahip bireylerin serum vitamin B12 düzeylerinin 150-250 pg/mL aralığında yoğunlaştığı saptanmıştır. Vitamin B12 eksikliğinin başlangıç evresi olduğunu düşündüren ve uyguladığımız soru formu ile saptanan nöropsikiyatrik yakınmalarla uyumlu eşik değer 250 pg/mL olarak belirlenmiştir. Bu yakınmalara sahip bireylerin Vitamin B12 tedavisi aldıktan sonra tekrar görüşmeye geldiklerinde; büyük oranda şikayetlerinin düzeldiği gözlemlenmiş, tedavi öncesi ve tedavi sonrası yakınmaları karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde bir fark saptanmıştır.

Çalışmaya katılan bireylerin serum Vitamin B12 düzeyleri ile yaşları ve cinsiyetleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Serum Vitamin B12 düzeyi ile haftalık et tüketim sıklığı arasında anlamlı pozitif ilişkili bulunurken; öğrenim düzeyi ile serum Vitamin B12 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Vitamin B12, Folik Asit, Homosistein, Yaş, Beslenme, Nöropsikiyatrik Semptomlar.

8. SUMMARY

It has been investigated the relationship between serum vitamin B12 levels and neuropsychiatric complaints as fatigue, forgetfulness, weakness of memory, difficulty in concentration at 201 healthy, 18-75 years old people who lives in Ankara. The relationship between serum vitamin B12 levels and age, educational status, nutritional status have also been evaluated.

It has been found a significant relationship between serum vitamin B12 levels and neuropsychiatric complaints as fatigue, forgetfulness, weakness of memory, difficulty in concentration. Individuals with these symptoms were gathered in the range of 150-250 pg/ mL vitamin B12 levels. A cut-off has been identified as 250 pg/ mL; suggesting that the initial phase of vitamin B12 deficiency and compatible with neuropsychiatric symptoms which identified by question form. It has been observed a large proportion of complaints resolved after the treatment of cobalamin in individuals with these symptoms. A significant difference has been found by comparison of complaints before and after treatment.

It has not been found a significant relationship, between serum vitamin B12 levels with age and gender.

A positive correlation has been found, between serum vitamin B12 levels and the frequency of weekly consumption of meat. It has not been found a significant relationship, between serum vitamin B12 levels and educational status.

Key Words: Vitamin B12, Folic Acid, Homocysteine, Age, Nutrition, Neuropsychiatric Symptoms.

9. KAYNAKLAR

1. Wu K, Helzlsouer KJ, Comstock GW, Hoffman SC, Nadeau MR, Selhub J. A prospective study on folate, B12, and pyridoxal 5'-phosphate (B6) and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999 Mar;8(3):209-17.
2. Siri PW, Verhoef P, Kok FJ. Vitamins B6, B12, and folate: association with plasma total homocysteine and risk of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Nutr.* 1998 Oct;17(5):435-41.
3. Kocer A, Ince N, Canbulat CE, Sargin M. Serum vitamin B12 and folic Acid levels in acute cerebral atherothrombotic infarction. *Tohoku J Exp Med.* 2004 Oct;204(2):155-61.
4. Verhaar MC, Stroes E, Rabelink TJ. Folates and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Jan;22(1):6-13.
5. Rampersaud GC, Kauwell GP, Bailey LB. Folate: a key to optimizing health and reducing disease risk in the elderly. *J Am Coll Nutr.* 2003 Feb;22(1):1-8.
6. Loria CM, Ingram DD, Feldman JJ, Wright JD, Madans JH. Serum folate and cardiovascular disease mortality among US men and women. *Arch Intern Med.* 2000 Nov 27;160(21):3258-62.
7. Ames BN. Micronutrient deficiencies. A major cause of DNA damage. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;889:87-106.
8. Koç A, Koçyiğit A, Soran M, Sevinç E, Demir N, Mil Z, Doğum sırasında anne ve bebek kordon kanlarında B12 vitamini, folik asit, demir düzeyleri ve eksiklik durumları. XXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi, 2-4 Kasım 2000, İzmir/Türkiye.
9. Wahlin A, Bäckman Lars, Hultdin J, Adolfsson R, Nilsson L-G. Reference values for serum levels of vitamin B12 and folic acid in a population-based sample of adults between 35 and 80 years of age. *Public Health Nutr* 2001;5:505–11.
10. Coşkun T. B12 Vitamini, *Katkı Pediatri Dergisi.* 2003;25:419-33.
11. Smith EL, Fantes KH, Ball S, Waller JG, Emery WB, Anslow WK, et al. B12 vitamins (cobalamins). I. Vitamins B12c and B12d. *Biochem J.* 1952 Nov;52(3):389-95.
12. Kaplan L.A, Pesce A.J, Kazmierczak S.C. *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation.* Fourth Edition. 2003; 744-749.
13. Lee GR, Herbert V. Nutritional factors in the production and function of erythrocytes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1999:228-66.
14. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. *Clin Chem.* 2000 Aug;46(8 Pt 2):1277-83.
15. Babior B, Bunn HF. Megaloblastic Anemias. Kurt JI, Eugene B, Jean DW et al (eds.). In: *Harrison's Principles of Internal Medicine.* Thirteenth Edition. New York 1996:1726-32.
16. Babior B. Folate, cobalamin and megaloblastic anemias. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT. (eds.). In: *Williams Hematology.* Seventh edition. New York. 2006; 477-509.

17. Aranceta J, Perez Rodrigo C, Eguileor I, Marzana I, Gonzalez de Galdeano L, Saenz de Buruaga J. Food consumption patterns in the adult population of the Basque Country (EINUT-I). *Public Health Nutr.* 1998 Sep;1(3):185-92.
18. Nasreddine L, Hwalla N, Sibai A, Hamze M, Parent-Massin D. Food consumption patterns in an adult urban population in Beirut, Lebanon. *Public Health Nutr.* 2006 Apr;9(2):194-203.
19. Marks PW, Zukerberg LR. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 30-2004. A 37-year-old woman with paresthesias of the arms and legs. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13):1333-41.
20. Murray R.K, Bender D.A, Botham K.M, Kennelly P.J, Rodwell V.W, Weil P.A. *Harper's Illustrated Biochemistry.* Twenty-Eight Edition.2009,476-478.
21. Sally Fallon and Mary Enig. Vitamin B12: Vital Nutrient for Good Health. 30 Jul 2005.
22. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, Kayaselcuk F, Kul K, Pata C, et al. Predictors of vitamin B12 deficiency: age and *Helicobacter pylori* load of antral mucosa. *Turk J Gastroenterol.* 2003 Mar;14(1):44-9.
23. Serin E, Gumurdulu Y, Ozer B, Kayaselcuk F, Yilmaz U, Kocak R. Impact of *Helicobacter pylori* on the development of vitamin B12 deficiency in the absence of gastric atrophy. *Helicobacter.* 2002 Dec;7(6):337-41.
24. Van Oijen MG, Laheij RJ, Peters WH, Jansen JB, Verheugt FW. Association of aspirin use with vitamin B12 deficiency (results of the BACH study). *Am J Cardiol.* 2004 Oct 1;94(7):975-7.
25. Buvat DR. Use of metformin is a cause of vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician.* 2004 Jan 15;69(2):264; author reply , 6.
26. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician.* 2003 Mar 1;67(5):979-86.
27. Andres E, Vidal-Alaball J, Loukili NH, Zimmer J, Kaltenbach G. B12 deficiency: A look beyond pernicious anemia. *J Fam Pract* 2007;56:537-42.
28. Andres E, Noel E, Abdelghani MB. Vitamin B(12) deficiency associated with chronic acid suppression therapy. *Ann Pharmacother.* 2003 Nov;37(11):1730.
29. Donaldson MS. Metabolic vitamin B12 status on a mostly raw vegan diet with follow-up using tablets, nutritional yeast, or probiotic supplements. *Ann Nutr Metab.* 2000;44(5-6):229-34.
30. Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ.* 2004 Aug 3;171(3):251-9.
31. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gulsen M, et al. *Helicobacter pylori*--is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med.* 2000 May 8;160(9):1349-53.
32. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med.* 1994 Mar;96(3):239-46.

33. Andres E, Perrin AE, Demangeat C, Kurtz JE, 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. *Eur J Intern Med.* 2003 Jul;14(4):221-6.
34. Lindstedt G. [Nitrous oxide can cause cobalamin deficiency. Vitamin B12 is a simple and cheap remedy]. *Lakartidningen.* 1999 Nov 3;96(44):4801-5.
35. Dündar VS. Megaloblastik Anemiler, Vitamin B12- Folik Asit Metabolizması. Yasavul Ü, Çelik İ, Arıcı M. (eds.) Hacettepe İç Hastalıkları Ders Kitabı. Semih Ofset Mat. Ltd. Şti. 2. Baskı. Ankara 2004; 873-86.
36. Arash Harzand, David R. Maneval, Amanda R. Brown, Lynn B. Bailey. Effects of Dietary Restriction of Animal-Based Products on Vitamin B12 Intake and Status. University of Florida, 2006.
37. Nilsson-Ehle H. Age-related changes in cobalamin (vitamin B12) handling. Implications for therapy. *Drugs Aging.* 1998 Apr;12(4):277-92.
38. Lee R. Pernicious anemia and other causes of vitamin B12 (cobalamin) deficiency. Greer J, Foerster J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, Arber D (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology.* 10th edition. Egypt. 1999; 941-964.
39. Metz J, Bell AH, Flicker L, Bottiglieri T, Ibrahim J, Seal E, et al. The significance of subnormal serum vitamin B12 concentration in older people: a case control study. *J Am Geriatr Soc.* 1996 Nov;44(11):1355-61.
40. Ganji V, Kafai MR. Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr.* 2003 Apr;77(4):826-33.
41. Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Aakvaag A, et al. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism.* 1998 Jan;47(1):89-93.
42. Green R. Screening for vitamin B12 deficiency: caveat emptor. *Ann Intern Med.* 1996 Mar 1;124(5):509-11.
43. Yu MK, Rodgers GM. Detection of occult cobalamin deficiency by magnetic resonance imaging. *Am J Hematol.* 2000 Sep;65(1):83-4.
44. vas A-M, Nexo E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency, An update. *Haematologica.* 2006;91:1506-12.
45. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folat deficiency. *Arch Intern Med*1999;159:1289-98.
46. Herrmann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J. Functional vitamin B12 deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1478-88.
47. The Water-Soluble Vitamins, Folic Acide. Sareen S. Gropper, Jack L. Smith, James L. Groff. (eds.). In: *Advanced Nutrition And Human Metabolism*, Fourth edition. 2005; 301-9.
48. Budak N. Folik Asitin Kadın ve Çocuk Sağlığında Önemi. *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)* 24(4) 209-214, 2002.

49. Roy M, Pitkin. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press, 1998, pp. 196-305.
50. Krishnaswamy K, Madhavan Nair K. Importance of folate in human nutrition. *Br J Nutr.* 2001 May;85 Suppl 2:S115-24.
51. Wolters M, Strohle A, Hahn A. [Age-associated changes in the metabolism of vitamin B(12) and folic acid: prevalence, aetiopathogenesis and pathophysiological consequences]. *Z Gerontol Geriatr.* 2004 Apr;37(2):109-35.
52. Selhub J. Folate, vitamin B12 and vitamin B6 and one carbon metabolism. *J Nutr Health Aging.* 2002;6(1):39-42.
53. Duthie SJ, Narayanan S, Brand GM, Pirie L, Grant G. Impact of folate deficiency on DNA stability. *J Nutr.* 2002 Aug;132(8 Suppl):2444S-9S.
54. Hoffbrand AV, Weir DG. Historical review. *British Journal of Haematology* 2001;113:579-589.
55. Dikmen M. Homosistein Metabolizması ve Hastalıklarla İlişkisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004;24:645-652.
56. Burtis C.A, Ashwood E.R. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry.* Third Edition. 1999;460-461,473-474.
57. Schwartz SM, Siscovick DS, Malinow R, Rosendaal FR. Myocardial infarction in young women in relation to plasma total homocysteine, folate, and a common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Circulation* 1997;96:412-417.
58. Audelin MC, Genest J. Homocysteine and cardiovascular disease, in diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2001; 159 : 497-511.
59. Ganji V, Kafai MR. Demographic, health, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 826-833.
60. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PWF, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentrations in the Framingham offspring cohort. *Am J Clin Nutr.* 2001;73: 613–621.
61. Perna AF, Castaldo P, Ingrosso D, et al. Homocysteine, a new cardiovascular risk factor is also a powerful uremic toxin. *J Nephrol* 1999;12:230-40.
62. Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, Vollset SA. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000;72:324-332.
63. Aksoy M, Akdemir İ ve ark. Homosistein düzeyi yüksek olan koroner arter hastalarında, tedavi ile plazma homosistein düzeyinde sağlanan düşmenin vasküler endotel fonksiyonu ve myokardın iskemi yükü üzerine etkisi, *Türk Kardiyoloji Derneği Arsivi* 2000;28: 28-41.
64. McDowell IFW, Long D. Homocysteine and endothelial dysfunction: A link with cardiovascular disease. *J Nutr* 2000;130:3695-725.
65. Chen C, Halkos ME, Surowiec SM et al. Effects of homocysteine on smooth muscle cell proliferation in both cell culture and artery perfusion culture models. *J Surg Res* 2000; 88: 26-33.
66. Seshadri S, Beiser A, Selhub J et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease *N Eng J Med* 2002;346:476-483.

67. Prins ND, den Heijer T, Hofman A et al. Homocysteine and cognitive function in the elderly. The Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2002;1375-1380.
68. Wright CB, Lee HS, Paik MC, Stabler SP, Allen RH, Sacco RL. Total homocysteine and cognition in a tri-ethnic cohort: The Northern Manhattan Study. *Neurology* 2004;63:254-260.
69. Miller JW, Green R, Mungas DM et al. Homocysteine, vitamin B12, and vascular disease in AD patients. *Neurology* 2002;58:1471-1475.
70. Tucker KL, Rich S, Rosenberg I, Jacques P, Dallal G, Wilson PW, et al. Plasma vitamin 12 concentrations relate to intake source in the Framingham Offspring study. *Am J Clin Nutr.* 2000 Feb;71(2):514-22.
71. 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. *J Nutr.* 2007 May;137(5):1278-85.
72. Koken K, Toprak D, Dogan N. Prevalence of cobalamin deficiency in Afyonkarahisar elderly population. *Clinical Biochemistry*, Volume 42, Issues 4-5, March 2009; 344.
73. Saka B, Özkulluk H. 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.
74. Kızıtanır S. Isparta ve çevresinde yaşayan 44-61 yaş grubu türk kadınlarında menopoz, yaş ve yaşam biçimi unsurlarının serum vitamin b12 ve folik asit değerleri ile ilişkisi. *İç Hastalıkları Anabilimdalı Uzmanlık Tezi.* 2010.
75. Howard JM, Azen C, Jacobsen DW, Green R, Carmel R. Dietary intake of cobalamin in elderly people who have abnormal serum cobalamin, methylmalonic acid and homocysteine levels. *Eur J Clin Nutr.* 1998 Aug;52(8):582-7.
76. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med.* 1988; 318:1720-8.
77. Babior B, Bunn HF. Megaloblastic Anemias. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine.* Fifteenth Edition. New York 2001;1:675.
78. Aksoy ŞN, Geyikli İ, Saygılı Eİ. Sağlıklı kişilerde plazma Homosistein düzeyinin belirleyicileri. *Türk Biyokimya Dergisi* 2006;31(4):175-181.
79. Holst-Schumacher I, Monge-Rojas R, Combrone-Gutierrez P, Brenes G. Genetic, Dietary and other lifestyle determinants of serum homocysteine levels in young adults in Costa Rica *Rev Panam Salud Publica.* 2005;17(4).
80. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994;96(3):444-446.
81. Fakhrzadeh H, Ghothbi S, Nouri M, Bandarian F, Shafae AR, Larijani B. Total plasma Homocysteine, folate and vitamin B12 status in healthy Iranian adults: the Tehran Homocysteine survey. *Biomedcentral* 2006;6:29.
82. Myles P, Chan MT, Forbes A, Leslie K, Paech M, Peyton P. Preoperative folate and Homocysteine status in undergoing major surgery. *Clinical Nutrition* 2006;25:736-745.

83. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. Food and Nutrition Bulletin, vol.29, no.2, 2008; 239.
84. Kara İ, Kandış H, Bahçebaşı T, Köylü O, Sayın S, Demirin H, Memişoğulları R. Check-up polikliniğine başvuran 50 yaş üzeri bireylerin folat, B12 vitamini düzeyleri ve anemi yönünden değerlendirilmesi. Türk Biyokimya Dergisi. 2010; 35(4); 350-355.
85. Özdem S, Gültekin M. Yaşlılarda serum B12 vitamini, folik asit ve plazma homosistein düzeyleri. Turk J Geriatrics. 2006; 9(2): 59-64.

10.EKLER

10.1.B12 Eksikliği Hasta Değerlendirme Formu

DR.RIDVAN EGE HASTANESİ POLİKLİNİKLERİNE NÖROPSİKİYATRİK YAKINMALARLA BAŞVURAN HASTALARDA VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Hasta Adı ve Soyadı:

Yaşı:

Yaşadığı Şehir:

Yakınma:

Halsizlik:

Uyku Hali:

Dikkat Bozukluğu:

Depresyon:

Kaslarda Zayıflık:

Kaslarda Ağrı:

Diğer:

Beraberinde Hastalık Bulunma Durumu:

Hipertansiyon:

Tiroid Hastalığı:

Diabetes Mellitus:

Prediabet:

Demiyelinizan Hastalık:

Nörodejeneratif Hastalık:

Benign Neoplazm:

Malign Neoplazm:

Inflamatuar Hastalık:

Immunolojik Hastalık:

Benign Mide Barsak Hastalıkları:

Son 1 yıl içinde geçirilen operasyon:

Son 1 yıl içinde Vitamin B12 ve/veya Folat tedavisi:

Aldığı sistemik etkili ilaç,vitamin,eser element,bitkisel kaynaklı preparat:

Ailede genetik mutasyon öyküsü:

Beslenme durumu:

vegeteryan:

haftada 1 kez et yeme:

haftada 2 kez et yeme:

haftada 3 kez et yeme

10.2.Vitamin B12 Eksikliği Nöropsikiyatrik Semptom Değerlendirme Formu

VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ NÖROPSİKİYATRİK SEMPTOM DEĞERLENDİRME FORMU

Hasta Adı ve Soyadı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

1.Öğrenim durumunuzu belirtiniz.

a)Okur-yazar değil b)İlköğretim mezunu c)Lise mezunu d)Üniversite mezunu

2.Haftada ne sıklıkta et tükettiğinizi belirtiniz.

a)Hiç b)Haftada 1 kez yerim c)Haftada 2 kez yerim d)Haftada 3 ve üzeri yerim

3.Halsizliğiniz-uyku haliniz var mı?

a)Hafif derecede var b) Orta derecede var c)Şiddetli derecede var d) Yok

4.Unutkanlığınız var mı?

a)Hafif derecede var b) Orta derecede var c)Şiddetli derecede var d) Yok

5.Belleğinizle ilgili yakınmanız var mı?

a)Hafif derecede var b) Orta derecede var c)Şiddetli derecede var d) Yok

6.Konsantrasyon güçlüğüünüz –dikkat bozukluğunuz var mı?

a)Hafif derecede var b) Orta derecede var c)Şiddetli derecede var d) Yok

10.3.Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın Adı:

Dr.Rıdvan Ege Hastanesi'ne başvuran hastaların serumlarında Vitamin B12 ve Folik Asit,Homosistein değerleri ile Nöropsikiyatrik şikayetlerin ilişkisi

Araştırmanın Sorumlusu:

Prof.Dr.Selda Demirtaş

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

"Dr.Rıdvan Ege Hastanesi'ne başvuran hastaların serumlarında Vitamin B12 ve Folik Asit,Homosistein değerleri ile Nöropsikiyatrik şikayetlerin ilişkisi " isimli bir çalışma yapılmaktadır.

Bu çalışmaya hastanemiz polikliniklerine bir takım şikayetlerle başvurmuş,poliklinik doktoru tarafından kan tahlili istenmiş yaklaşık olarak 200 gönüllü katılacaktır.Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır.Eğer katılmaya karar verirsiniz bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu imzalamanız gerekmektedir.Ayrıca Dr.Ayşe Arzu Eren tarafından size çalışmada yer alacak Vitamin B12 Eksikliği Nöropsikiyatrik Semptom Değerlendirme Anketi ve B12 eksikliği hasta değerlendirme formu isimli ;size gösterilen bir odada karşılıklı konuşma,soru cevap şeklinde uygulanacak anketler için de yaklaşık 10 dk.zaman ayırmanız beklenecektir.

Çalışmaya katılmakla herhangi bir parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de bir ödeme yapılmayacaktır. Çalışma doktorunuz size ait kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacak ancak kimlik bilgileriniz çalışma boyunca hekiminiz tarafından gizli tutulacaktır.Çalışmanın sonunda bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır.Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak yine kimliğiniz gizli tutulacaktır.

Çalışma ile ilgili ek bilgiye ihtiyacınız olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

Adı:Ayşe Arzu EREN

Görevi:Asistan Doktor

Telefon:05058050462

Katılımcı/Hastanın Beyanı:

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında,Dr.Ayşe Arzu Eren tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek,bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve yukarıdaki metni okudum.Bu bilgilerden sonra bu araştırmaya "katılımcı"olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim.Eğer katılmayı red edersem,bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeksizin araştırmadan çekilebilirim.(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim.)

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum ve bana da herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Bana yapılan açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım.

Bu koşullarda söz konusu çalışmaya kendi rızamla hiç bir zorlama olmaksızın gönüllülük içinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı Soyadı:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim: Dr.Ayşe Arzu Eren

10.4. Standardize Mini Mental Test

STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

Ad Soyad:

Tarih:

Yaş:

Eğitim :

Meslek:

Aktif El:

T. Puan:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz ()

Hangi mevsimdeyiz ()

Hangi aydayız ()

Bu gün ayın kaçı ()

Hangi gündeyiz ()

Hangi ülkede yaşıyoruz ()

Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ()

Şu an bulunduğunuz semt neresidir ()

Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()

Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız ()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın

(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.

Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.

(Masa, Bayrak, Elbise) ()

LİSAN (Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ()

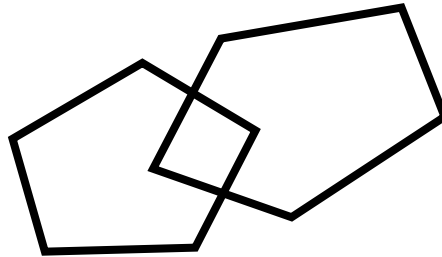
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan... ()

c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan ()

d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada) ()

e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan) ()

f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) ()



10.5. Subjektif Bellek Yakınmaları Ölçeği

SUBJEKTİF BELLEK YAKINMALARI ÖLÇEĞİ				
1. Belleğinizle ilgili yakınmanız var mı?	Hayır 0	Evet ,Ama Sorun Yok 1	Evet, Sorun Var 2	Evet, Ciddi Sorun Var 3
2. Başkaları unutkan olduğunuzu düşünüyor mu?	Hayır 0	Evet,Bazen 1	Evet,Sık Sık 2	
3. Aile bireylerinin veya arkadaşlarınızın adlarını unuttuğunuz oldu mu?	Hayır 0	Evet ,Ama Sorun Yok 1	Evet, Sorun Var 2	Evet, Ciddi Sorun Var 3
4. Sık sık eşyaları bıraktığınız yeri unutur musunuz?	Hayır 0	Evet , Ama Sorun Yok 1	Evet, Sorun Var 2	Evet, Ciddi Sorun Var 3
5. Unutmamak için sık not alır mısınız?	Hayır 0	Evet, Bazen 1	Evet,Sık Sık 2	
6. Bazı kelimeleri bulmakta zorlandığınız oluyor mu?	Hayır 0	Evet 1	Evet, Ciddi Sorun Var 2	
7. Yolunuzu kaybettiğiniz oldu mu?	Hayır 0	Evet 1	Evet, Ciddi Sorun Var 2	
8. Eskisine oranla düşünme hızınız yavaş mı?	Hayır 0	Evet 1	Evet, Ciddi Sorun Var 2	
9. Zihinsel karışıklığınız oluyor mu?	Hayır 0	Evet 1	Evet, Ciddi Sorun Var 2	
10. Dikkatinizi odaklamada sıkıntınız oluyor mu?	Hayır 0	Evet 1	Evet, Ciddi Sorun Var 2	