



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EMZİREN ANNELERDEKİ B12 DÜZEYİNİN BEBEĞİN
B12 VE HOMOSİSTEİN DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Samet PAKSOY
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Şubat, 2020

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EMZİREN ANNELERDEKİ B12 DÜZEYİNİN BEBEĞİN
B12 VE HOMOSİSTEİN DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Samet PAKSOY
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Uzm. Dr. Asuman KIRAL

İSTANBUL
Şubat, 2020

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Samet PAKSOY'un hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "EMZİREN ANNELERDEKİ B12 DÜZEYİNİN BEBEĞİN B12 VE HOMOSİSTEİN DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

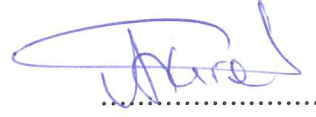
JÜRİ ÜYELERİ

Tez Danışmanı:

Uzm. Dr. Asuman KIRAL



İMZA



Üyeler:

Doç. Dr. Cengiz Xuluoğlu
Dr. Asuman Kiral
Prof. Dr. Serdar Arslanşah

Tez Savunma Tarihi: 12/04/2020

Yazar Bildirimi

“Emziren Annelerdeki B12 Düzeyinin Bebeğin B12 ve Homosistein Düzeyi İle İlişkisi” isimli uzmanlık tezinde Dr. Samet PAKSOY;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığı “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Şubat, 2020

Dr. Samet PAKSOY

Dr Samet PAKSOY

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Uzm. Dr. Asuman KIRAL katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Samet PAKSOY



Teşekkür

İstanbul Medeniyet üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu Sn. Prof. Dr. Fahri OVALI'ya,

Avrupa Anne Sütü Bankaları Birliğinin Kurucusu ve Başkan Yardımcısı, İstanbul Medeniyet üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İdari Sorumlusu ve Neonatoloji Bilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na,

Asistanlık sürecimin başından sonuna kadar her zaman her konuda desteğini hissettiğim, güler yüzü ve tecrübesiyle bana yol gösteren, uzmanlık tezimin hazırlanma sürecinde desteğini her daim hissettiğim değerli hocam Uzm. Dr. Asuman KIRAL'a

İyi niyeti ve abla şefkati ile bizlere yaklaşan, her daim yanımızda olan ve eğitimimiz için her zaman çabalayan hocam Dr. Öğr. Üyesi Elif YÜKSEL KARATOPRAK'a,

Gece gündüz eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarım ve uzman hekimlerimize,

Tez sürecimde ve her zorlu zamanlarımda yanımda olan asistan hekim arkadaşlarım, eş kıdemlerim Maral DALKILIÇ, Ahmet YILMAZER, Demet KANGEL, Caner ARSLAN, Yunus Utku ŞENARAS, Pınar CANİZCİ ERDEMLİ, Merve BOYRAZ, Ahmet BAYSAL, Elvan ZENGİN'e

Dört yıllık uzmanlık eğitim süresince bana verilen en büyük hediye olan canım eşim Mürüvvet PAKSOY'a ve eğitimim için yıllardır uzakta yaşamamdan dolayı maddi manevi hiçbir desteği esirgemeyen canım aileme

Teşekkür ederim.

Samet PAKSOY

sametpaksoy@gmail.com

Özet

“EMZİREN ANNELERDEKİ B12 DÜZEYİNİN BEBEĞİN B12 VE HOMOSİSTEİN DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ”

Giriş ve Amaç: İnsan vücudu için esansiyel vitaminlerden olan B12 vitamininin eksikliği ülkemizde çok sık olup, süt çocukları bu bakımdan büyük risk altındadır. 1-6 aylık dönemdeki infantların tek besinsel kaynağı olarak anne sütü ile beslenmeleri gerekmektedir. Ülkemizde de B12 vitamin eksikliği çok sık olduğu için, emziren annelerin B12 vitamin düzeylerinin bebekteki B12 vitamin ve homosistein düzeylerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 01 Kasım 2018 – 21 Kasım 2019 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi süt çocuğu polikliniğine başvuran hastaların taranması ile 1-6 aylık dönemde olan 142 kız (%48), 154 erkek (%52) bebeğin B12 vitamin ve homosistein düzeyleri ile annelerinin B12 vitamin düzeyi ilişkilerinin incelenmesi amaçlandı. Bebeklerin, doğum zamanı ve ağırlığı normal olan, B12 vitamini ve folik asit vitamini kullanmayan, formula veya ek gıda almayanları, ek hastalığı veya enfeksiyonu olmayanları; annelerin ise ek hastalığı, malnutrisyonu, barsak emilim bozukluğu, enfeksiyonu olmayan, metformin veya proton pompa inhibitörü kullanmayan, B12 vitamin içeren ilaç kullanımı olmayanları seçildi.

B12 vitamin seviyesi için 300 pg/mL üzeri yeterlilik, 200-300 pg/mL arası yetersizlik, 200 pg/mL altı eksiklik olarak tanımlanırken; homosistein için 3.3–8.3 µmol/L normal, folik asit için ise 5-20 ng/mL arası normal olarak tanımlandı. Annelerin gebeliğin son 3 ayında B12 vitamin içeren ilaç kullanımları, kırmızı et tüketim sıklığı, bebeklerin doğum şekilleri ve doğum ağırlıkları ile annelerin B12 vitaminleri ve bebeklerin B12 vitamin, homosistein düzeylerinin ilişkileri incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan bebeklerin yaşı ortalama 85,33±42,16 gün olup ortalama doğum ağırlığı 3250,17±443,77 gramdır. Annelerin B12 vitamin ortalaması 319,10±123,88 pg/mL iken bebeklerin B12 vitamin ortalaması 236,24±126,81 pg/mL'dir. Bebeklerin homosistein ortalaması 12,50±5,78 µmol/L ve folat ortalaması 14,89±3,05 ng/mL'dir. Gebeliğinin son 3 ayında

B12 vitamin kullanan anne oranı %71,38 iken bu annelerin bebeklerinin B12 vitamin ortalaması 248,42 pg/mL'dir. Gebeliğinde B12 vitamin kullanmayan annelerin bebeklerinin B12 vitamin ortalama değeri ise 198,09 pg/mL'dir. Çalışmaya alınan emziren annelerin %14,8'inde B12 vitamin seviyesi 200 pg/mL'nin altında bulunmuştur, 200-300 pg/mL B12 vitamin seviyesine sahip anne oranı ise %33,1'dir. Bebeğin B12 vitamin değeri 300 pg/mL olanların annelerinin B12 vitamin değeri ortalaması 385,24 pg/mL iken; bebeğinin homosistein düzeyi normal olan annelerin B12 vitamin değeri ortalaması 382,91 pg/mL'dir. Çalışmaya alınan normal doğum ağırlıklı bebeklerin doğum ağırlıkları ile, postnatal yaşları ile B12 vitamin seviyeleri arasında ilişki saptanmadı. Annelerin haftalık kırmızı et tükettiği öğün sayısı ile de bebeklerinin B12 vitamin seviyeleri arasında ilişki saptanmadı. Homosistein normalliğini öngören B12 vitamin cutoff değeri için 220 pg/mL alındığında %76,67 sensitivite, %65,53 spesifite, %39,32 PPD ve %90,60 NPD hesaplandı.

Sonuç: Bu çalışmadan elde edilen bulgular doğrultusunda B12 vitamin eksikliği ve yetersizliğinin her dört bebekten üçünde bulunduğu ve emziren annelerin yeterli B12 vitamin seviyesine sahip olması durumunda bebeklerdeki B12 vitamin eksikliğinin çok daha az görüleceği görüldü. Gebelik ve laktasyon zamanındaki annelerin belirli aralıklar ile B12 vitamin eksikliği yönünden araştırılması ve annelere verilen destek ile bebeklerin B12 vitamin ve homosistein seviyelerinin normal seyredebileceği görüldü. Çalışmanın çok sayıda hastayla yapılmasına rağmen retrospektif verilere dayanılarak yapılmış olması kısıtlayıcı özelliklerinden olup, daha geniş hasta grubu ile prospektif gözlemsel çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: B12 vitamini, homosistein, gebe, bebek, laktasyon

Abstract

“RELATIONSHIP OF B12 LEVEL IN BREASTFEEDING MOTHERS WITH B12 AND HOMOCYSTEINE LEVELS OF BABY”

Introduction and Aim: Vitamin B12 deficiency, which is an essential vitamin for the human body, is very common in our country and infants are at great risk in this respect. Since the only nutritional source of infants at 1-6 months is breast milk, they should be fed with the richest breast milk in terms of nutritional elements. Since vitamin B12 deficiency is very common in our country, it was aimed to investigate the effect of vitamin B12 levels of breastfeeding mothers on vitamin B12 and homocysteine levels in the baby.

Materials and Methods: In this study, 142 girls (48%) and 154 males (52%) who were 1-6 months old and admitted to the infant outpatient clinic of Istanbul Medeniyet University Göztepe Education and Research Hospital between November 1,2018 and November 21,2019 were screened. The aim of this study was to examine the relationship between the vitamin B12 and homocysteine levels of babies and their mothers' vitamin B12 levels. Babies were selected according to that who have normal birth time and week, do not use vitamin B12 and folic acid, do not take formula or supplementary food, do not have any additional disease or infection. And mothers who do not have additional disease, who do not have malnutrition, who do not have intestinal absorption disorder and infection and who do not take metformin, proton pump inhibitor and medicines containing vitamin B12 were selected.

For vitamin B12 levels, normal was defined as higher than 300 pg/mL, possible deficiency was 200-300 pg/mL and deficiency was defined as lower than 200 pg/mL. 3.3-8.3 mmol/L was defined as normal for homocysteine and 5-20 ng/mL was defined as normal for folic acid. In the last 3 months of pregnancy, the use of drugs containing vitamin B12, the number of weekly meals consumed with red meat, the birth patterns and weights of babies, and the relationship between mother's B12 and babies' vitamin B12 and homocysteine levels were examined.

Findings: The average age of the infants included in the study was 85.33±42.16 days and the average birth weight was 3250.17±443.77 grams. The mean of vitamin B12 in mothers was 319.10±123.88 pg/mL, while the

mean B12 of infants was 236.24 ± 126.81 pg/mL. The mean of homocysteine in infants is 12.50 ± 5.78 and the average of folate is 14.89 ± 3.05 . While the rate of mothers who use vitamin B12 in the last 3 months of pregnancy is 71.38%, the average vitamin B12 of these mothers' babies is 248.42 pg/mL. The mean value of vitamin B12 is 198.09 pg/mL for babies of mothers who do not use vitamin B12 during pregnancy. Vitamin B12 levels were found below 200 pg/mL in 14.8% of breastfeeding mothers included in the study, the ratio of mothers with 200-300 pg/mL B12 vitamin levels is 33.1%. The average vitamin B12 value of the mothers with 300 pg/mL of the baby is 385.24 pg/mL, while the average vitamin B12 value of the mothers with normal homocysteine level of the baby is 382.91 pg/ml. There was no correlation between birth weight and postnatal age and vitamin B12 levels of the normal birth weight babies in the study. There was no correlation between the number of meals mothers consumed in red meat per week and their babies' vitamin B12 levels. When 220 pg/mL was taken for vitamin B12 cut-off value predicting homocysteine normality, 76.67% sensitivity, 65.53% specificity, 39.32% PPD and 90.60% NPD were calculated.

Results: According to the findings of this study, vitamin B12 deficiency and possible deficiency in three out of four infants and if breastfeeding mothers have sufficient vitamin B12 levels, infants have much less vitamin B12 deficiency it was seen that it would be seen. The study of the mothers at the time of pregnancy and lactation in terms of vitamin B12 deficiency with certain intervals and the support given to the mothers showed that the babies' vitamin B12 and homocysteine levels could be more normalized. Although the study was conducted with a large number of patients, it was a restrictive feature that it was based on retrospective data, it should be supported by prospective observational studies with a wider patient group.

Key Words: Vitamin B12, homocysteine, pregnant, infant, lactation

İçindekiler

Şekil Listesi	xi
Tablo Listesi	xii
Kısaltmalar	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 B12 VİTAMİNİ (KOBALAMİN)	3
2.1.1. B12 Vitamini Tarihçesi	3
2.1.2. B12 Vitamini Genel Özellikleri ve Moleküler Yapısı	3
2.1.3. B12 Vitamini İçeren Besinsel Kaynaklar	5
2.1.4. B12 Vitamini Günlük Gereksinim Miktarları	6
2.1.5. B12 Vitamininin Biyokimyasal Özellikleri ve Fonksiyonları	7
2.1.6. Kobalamin Bağlayıcı Proteinler	10
2.1.6.1. R-Proteini	10
2.1.6.2. İntrinsik Faktör (IF)	10
2.1.6.3. Transkobalamin II (TCII)	11
2.1.6.4. Haptocorrinler	11
2.1.7. Kobalaminlerin Emilimi ve Taşınması	11
2.1.8. Gebelik ve B12 Vitamini	12
2.1.9. Çocuklarda B12 Vitamin Eksikliği Nedenleri	13
2.1.9.1. Büyük Çocuk ve Adölesanlarda B12 Vitamin Eksikliği	14
2.1.9.2. Yenidoğan ve Süt Çocukluğunda B12 Vitamin Eksikliği	14
2.1.9.3. B12 Vitamininin Konjenital Bozuklukları	15
2.1.10. Annelerde B12 Vitamin Eksikliği	16
2.1.11. B12 Vitamini Eksiklik Bulguları	17
2.1.12. B12 Vitamini Eksiklik Tanısı	18
2.1.13. B12 Vitamini Eksikliğin Tedavisi	20
2.2 HOMOSİSTEİN	21

3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1 İSTATİSTİK	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	40
5.1 TARTIŞMA	40
5.2 SONUÇ	46
Kaynaklar	48
Etik Kurul Onay Formu	58



Şekil Listesi

2.1.	B12 Vitamininin Moleküler Yapısı	5
2.2.	Kobalaminin Hücre İçi Reaksiyonlardaki Görevleri	7
2.3.	Homosistein Metabolizma Döngüsü	9
2.4.	B12 Vitamini Fonksiyonları ve Folatın DNA Sentezindeki Rolü	10
2.5.	B12 Vitamininin Emilimi	12
2.6.	Homosistein Sentezi ve Döngüsü	23
4.1.	Bebeklerin B12 Vitamin ve Homosistein Düzeyleri Durumu	29
4.2.	Anne ve Bebeklerin B12 Vitamin Düzeylerinin Dağılımı ve Korelasyonu.....	30
4.3.	Anne B12 Vitamin Düzeyinin Bebek Homosistein Düzeyi İle Dağılımı ve Korelasyonu	31
4.4.	Gebelikte B12 Vitamin Kullanımının Bebek B12 Vitamin Düzeyine Etkisi.....	32
4.5.	Gebelikte B12 Vitamin Kullanımının Bebek Homosistein Düzeyine Etkisi.....	33
4.6.	Bebek B12 Vit. Seviyesine Göre Anne B12 Vit. Seviyesi	35
4.7.	Bebek Homosistein Seviyesine Göre Anne B12 Vit. Seviyesi.....	35
4.8.	Anne B12 Vitamin 350 pg/mL Olma Durumuna Göre Bebeğin B12 Vitamin Düzeyi.....	36
4.9.	Anne B12 Vitamin 350 pg/mL Olma Durumuna Göre Bebeğin Homosistein Düzeyi	37
4.10.	Homosistein Düzeyinin Predikte Edilmesi İçin B12 Vitamin Değerinin ROC Grafiği	38

Tablo Listesi

2.1.	Bazı Besinlerin İçerdiği B12 Vitamin Miktarları	6
4.1.	Bebek ile Annelerin Demografik Özellikleri ve Vitamin Düzeyleri Durumu	28
4.2.	Bebek ve Annelerin Vitamin Düzeylerinin İstatistiği.....	29
4.3.	Anne B12 Vitamin Düzeyinin Beslenme ve Bebeğin Vitamin Düzeyi ile Korelasyonu	30
4.4.	Gebelikte B12 Vitamin Kullanımının Bebekteki B12 Vitamin ve Homosistein Düzeylerine Etkisi	32
4.5.	Bebeğin Doğum Ağırlığının B12 Vitamin Düzeyine Etkisi.....	33
4.6.	Postpartum Yaşa Göre Anne ve Bebeğin B12 Vitamin Düzeyleri	34
4.7.	Bebeğin Yeterlilik Durumuna Göre Annenin B12 Vitamin Düzeyleri (pg/mL)	34
4.8.	Anne B12 Vitamin 350 pg/mL Olma Durumuna Göre Bebeğin Durumu	36
4.9.	Bebeğin Homosistein Normal Olma Durumuna Göre B12 Vitamin Düzeyi	37
4.10.	Bebek B12 Vitamin>220 pg/mL Olmasına Göre Homosistein Normalliğinin Değerlendirilmesi	38
4.11.	B12 vit. Değerinin Homosistein Düzeyini Predikte Edebilme Tanı Göstergeleri	38
4.12.	Anne B12 Vitamin Durumuna Göre Bebeğin B12 Vit. ve Homosistein Düzeyleri	39

Kısaltmalar

B12 vit.....	B12 vitamini
C/S.....	Sezaryen
Cbl.....	Kobalamin (B12 vitamini)
Co.....	Kobalt
CoA.....	KolinA
CUBN Geni	Kübillin Gen
DNA.....	Deoksiribo Nükleik Asit
GIF	Gastrik İnhibitör Faktör
H.pylori.....	Helicobakter Pylori
HC	Haptokorrin
Hcy	Homosistein
Holo-TC	Holotranskobalamin
IF.....	Intrensek Faktör
IFN-6	Interferon -6
Mcg.....	Mikrogram
MMA.....	Metil malonik asit
MTHFR	Metilen Tetra Hidro Folat Redüktaz
ng/mL	Nanogram/mililitre
NIH	National Institute of Health
NPD	Negatif prediktif değer
NSD.....	Normal Spontan Doğum
Pg/mL	Pikogram/mililitre
PPD	Pozitif prediktif değer
RNA	Ribo Nükleik Asit
TCII	Transkobalamin II
TNF α	Tümör Nekrozis Faktör α
Vb.....	Ve benzeri
WHO.....	World Health Organisation
μ mol/L.....	Mikromol/litre

GİRİŞ VE AMAÇ

Kobalamin olarak da bilinen B12 vitamini esansiyel moleküllerden olup ökaryotik hücrelerde sentezi yapılamamaktadır ve insanlar günlük gereksinimlerini hayvansal gıdalardan beslenerek sağlamaktadır[1]. Hücre içindeki en önemli fonksiyonu hücre bölünmesiyle ilişkili reaksiyonlara katılmak olan B12 vitamini bu nedenle hemen her hücrede aktif olarak görev alır.

B12 vitamin eksikliği ülkelere ve yaş grubuna göre değişmekle birlikte dünya genelinde sık görülen yaygın bir hastalık olmakla birlikte, hiçbir bulgu vermeyebileceği gibi ağır hematolojik veya nörolojik bulgulara da yol açabilir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda yenidoğan döneminde B12 vitamin eksikliği %42[2], geriatric yaş grubunda bu eksiklik oranı %73 olarak saptanmıştır[3]. İnsanlar B12 vitaminini çok büyük oranda hayvansal gıdalardan elde ettiği için vejetaryenlerde, sosyoekonomik durumu düşük olanlarda nutrisyonel eksiklik daha sık görülür. Bu grubun dışında yer alıp da sindirim sistemine alınmış olan B12 vitaminin emilmesini engelleyen metformin veya proton pompa inhibitörü ilaç kullanımı, paraziter barsak enfeksiyonlarına sahip olma, gastrektomili olma durumu, Crohn hastalığı, otoimmün gastrit, çölyak hastalığı, Imerslund Grasbeck sendromu gibi hastalıklara sahip olma durumları da B12 vitamin eksikliği için risk faktörü oluşturmaktadır.

1-6 aylık infant yaş grubunda anne sütü ile beslenen dönemde bebeklerin tek besin kaynağı anne sütüdür. Emzirme dönemde annenin sahip olduğu B12 vitamin düzeyinin direkt olarak anne sütündeki B12 vitamin seviyesini ve infantı etkileyeceği kaçınılmazdır ve bunu destekleyen çalışmalar mevcuttur[2, 4]. Bu nedenle infantların B12 vitamin eksikliği saptanması durumunda annelerinde de B12 vitamin eksikliği araştırılması gerekmektedir. Anne-bebek ilişkisinden yola çıkarak anne serumundaki B12

vitamin düzeyinin bebek serumundaki B12 vitamin düzeyine etkisini incelemek için çalışmamız yapıldı. Bebeğin en güvenilir B12 vitamin ve homosistein seviyesine sahip olması için annenin sahip olması gereken B12 vitamin düzeyi tespit edildi, annelerle bebeklerin B12 vitamin ve homosistein düzeylerinin korelasyonuna bakıldı.



GENEL BİLGİLER

2.1 B12 VİTAMİNİ (KOBALAMİN)

2.1.1. B12 Vitamini Tarihçesi

İlerleyici adrenal yetmezlik tablosu olarak da bilinen Addison Sendromu'na ismi verilen Thomas Addison aynı zamanda pernisiyöz anemiyi de ilk gözlemleyen bilim adamlarındandır[5]. 1793 yılında İngiltere'de dünyada gelen Addison, "idiopatik anemiyi" 1855 yılında tanımlamıştır ve London Guy's Hospital'deki 11 hasta ile ilgili "ayırt edici bir nedeni olmayan, öncesinde kan kaybı, ishali, renk değişikliği, guatrı, malignitesi, karaciğer-böbrek hastalığı, purpurası olmayan anemi" olarak gözlemlerini belirtmiştir. O zamanlar nedeni ve tedavisi bilinmediği için "sinsi ve ölümcül anemi" olarak tanımlanan hastalığa 1872 yılında Alman bilim adamı Anton Biermer "ilerleyici pernisiyöz anemi" ifadesini kullanmıştır[5]. Bu iki bilim adamının katkılarından dolayı pernisiyöz (ölümcül) anemi hastalığı Addison-Biermer Hastalığı olarak da isimlendirilmiştir. Halen pernisiyöz anemi yerine zaman zaman Addison-Biermer Hastalığı veya Biermer Hastalığı ismi de kullanılmaktadır. Aradan geçen yıllarda periferik kandan ve kemik iliğinden mikroskopik çalışmalar yapıp megaloblastik anemiler tanımlanmış ve karaciğer ekstretleri ile tedavi verilmiş[6] ancak B12 vitamin düzeyinin kantitatif sayımı 1947 yılında Shorb tarafından yapılabildiği olup kobalamin ilk kez 1949'da bakteriyel fermentasyon yöntemi ile üretilmiştir[7].

2.1.2. B12 Vitamini Genel Özellikleri ve Moleküler Yapısı

Hücrelerin bölünmesi için hayati öneme sahip olan B12 vitamini prokaryotik hücreler tarafından sentezlenir[1, 8]. Bazı bitki köklerinde bulunan prokaryotik canlılardan bitkiye kobalamin geçişi sağlanır[9]. Karaciğer başta olmak üzere bazı hayvansal dokularda B12 vitamini depolanabildiği gibi bu

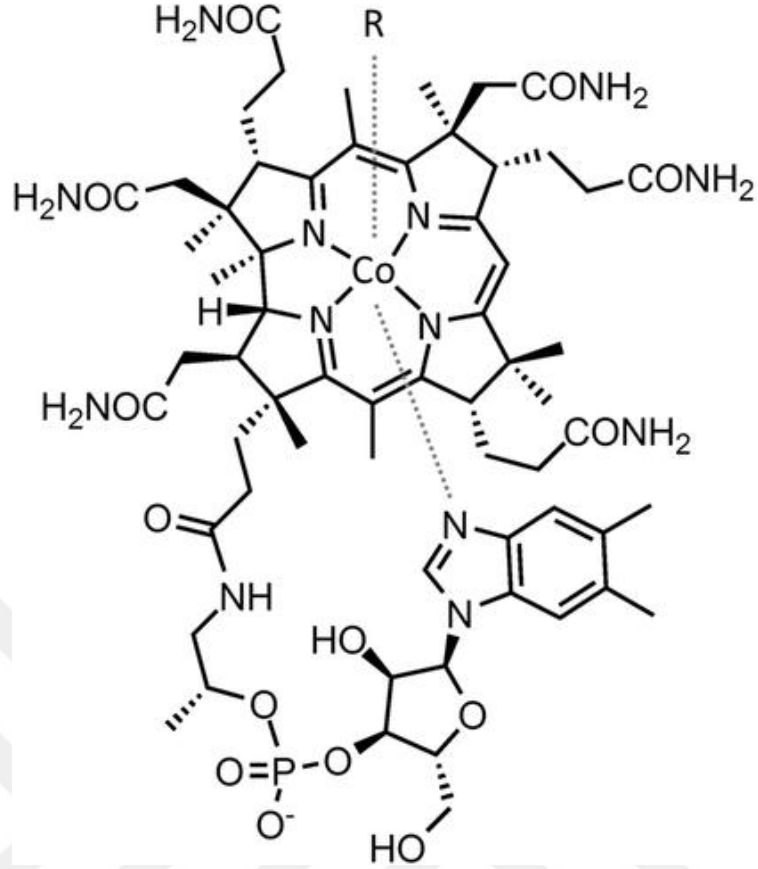
depo canlıya aylarca yetebilmektedir. Sıkı vejetaryen diyetle beslenen kişiler B12 vitamin eksikliği için ciddi risk taşırken hayvansal gıdalardan zengin beslenenlerin B12 vitamin eksikliği yaşama riski daha az olabilmektedir[10].

B12 vitamini korin halkası, nükleotid grup ve radikal grup olmak üzere 3 ana kısımdan oluşur. Porfirinin yapısına da benzeyen ve korin halkası olarak adlandırılan ilk kısmının merkezinde Cobalt (Co^{+2}) elementi ve onu sarmalayan 4 adet pirol halkası vardır (Şekil 2.1). Porfirin gibi korin de insan vücudunda sentezlenemeyen moleküllerdendir. Nükleotid grup ise riboz şekere bağlanmış bir bazik madde olan 5,6 dimetilbenzimidazol'dür. Korin halkası ve nükleotid yapının oluşturduğu molekül kobalamin olarak adlandırılır, bu yapıya eklenen son kısım olan radikal grup ise kobalaminin çeşitli formlarının oluşturulmasını sağlar. Bu formlar ise bağlanan radikal gruba göre isimlendirilir. Kobalamine bağlanabilen 4 farklı radikal gruba göre;

- 1- Siyanokobalamin
- 2- Hidroksikobalamin
- 3- Deoksiadenozilkobalamin
- 4- Metilkobalamin

formları oluşmuş olur.

Deoksiadenozilkobalamin ve metilkobalamin, insan vücudunda bulunan kobalaminin aktif formları olmakla birlikte hidroksikobalamin formu bu iki aktif formun öncülüdür. Siyanokobalamin formu ise insan vücudunda siyanürden arındırılıp aktif kobalamin formlarından birine çevrilerek hücrelerce kullanılır. Ayrıca insan karaciğerinde depo olarak biriktiren deoksiadenozilkobalmin formudur.



Şekil 2.1. B12 Vitamininin Moleküler Yapısı[11]

2.1.3. B12 Vitamini İçeren Besinsel Kaynaklar

B12 vitamini suda çözünen vitaminlerden olmakla birlikte vücudumuzda depo olarak da bulunur. B12 vitamini üretimi insanda az miktarda ince bağırsakta ve kolonda olmaktadır, hem ince bağırsaktaki üretiminin kısıtlı olması hem de kolonda üretilen B12 vitaminin emilememesi nedeniyle B12 vitamini hayvansal gıdalar aracılığıyla dışardan alınmalıdır ve esansiyel kabul edilir[8]. Hayvanlardan elde edilen et, süt, yumurta, balık eti ve istiridye B12 vitamininin temel kaynaklarıdır[12]. Karaciğer ve böbrekte B12 vitamini bol miktarda bulunur ve bunların tüketilmesi B12 vitamini eksikliğini engellemek için önemlidir. Tablo 2.1'de bazı besinsel öğelerin içerdiği B12 vitamini miktarları belirtilmiştir.

Anne sütü ile beslenen infantlar için besinsel kaynak olarak anne sütü üzerinden değerlendirme yapılmalıdır. Anne sütündeki B12 vitamin miktarının ölçümünde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır ve sonuçları farklılıklar gösterebilmektedir[13] ancak anne-bebek korelasyonu açısından yapılmış değerli çalışmalar mevcuttur. Kanada ve Kamboçyalı anne ve

bebekler üzerinden yapılan bir çalışmada gebelik ve laktasyon süresince B12 vitamin desteği alan Kanadalı annelerin serum B12 vitamin düzeyi, anne sütü B12 vitamin düzeyi ve bebeklerinin serum B12 düzeyi korele bulunmuş olup, B12 vitamin desteği almayan Kamboçyalı annelerde ise anne sütünün B12 düzeyi ile bebek B12 vitamin korelasyonu sağlanamadığı görülmüştür. Kanadalı bebeklerin de postpartum yaşı ilerledikçe anne sütü ile bebek serum B12 vitamin düzeyinin korelasyonu zayıfladığı saptanmıştır[4].

Danimarka'dan Greibe E ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir çalışmada da postpartum 4.aydaki anne sütünün B12 vitamin içeriğinin postpartum 2.haftaya göre belirgin düşük bulunduğu saptanmış ve infantlarda bu durumla korele olduğu düşünülen 4.ay B12 vitamin düzeylerinin 2.haftaya göre daha düşük olduğu saptanmıştır[14]. Bu çalışmalarla B12 vitamin kaynağı olarak sadece anne sütünün kullanıldığı dönem olan ilk 6 aylık süreçte annenin kendi B12 vitamin seviyesi bebeği doğrudan etkilediği gösterilmiştir.

B12 vitamini endüstriyel olarak ise *Pseudomonas denitrificans*, *Propionibacterium shermani* ve *Sinorhizobium meliloti* vb. bakterilerden fermantasyon yolu ile üretilir ve tedavide kullandığımız kobalamin formlarına çevrilir[1].

Tablo 2.1. Bazı Besinlerin İçerdiği B12 Vitamin Miktarları[15]

Besin	mcg/servis
Pişmiş İstiridye, 3 parça	84,1
Pişmiş karaciğer, 85 gram	70,7
Alabalık, 85 gram	5,4
Az yağlı süt, 1 bardak	1,2
Yoğurt, 160 gr	1,3
Peynir, 28 gram	0,9
Bir büyük yumurta	0,6
Tavuk göğüs eti	0,3

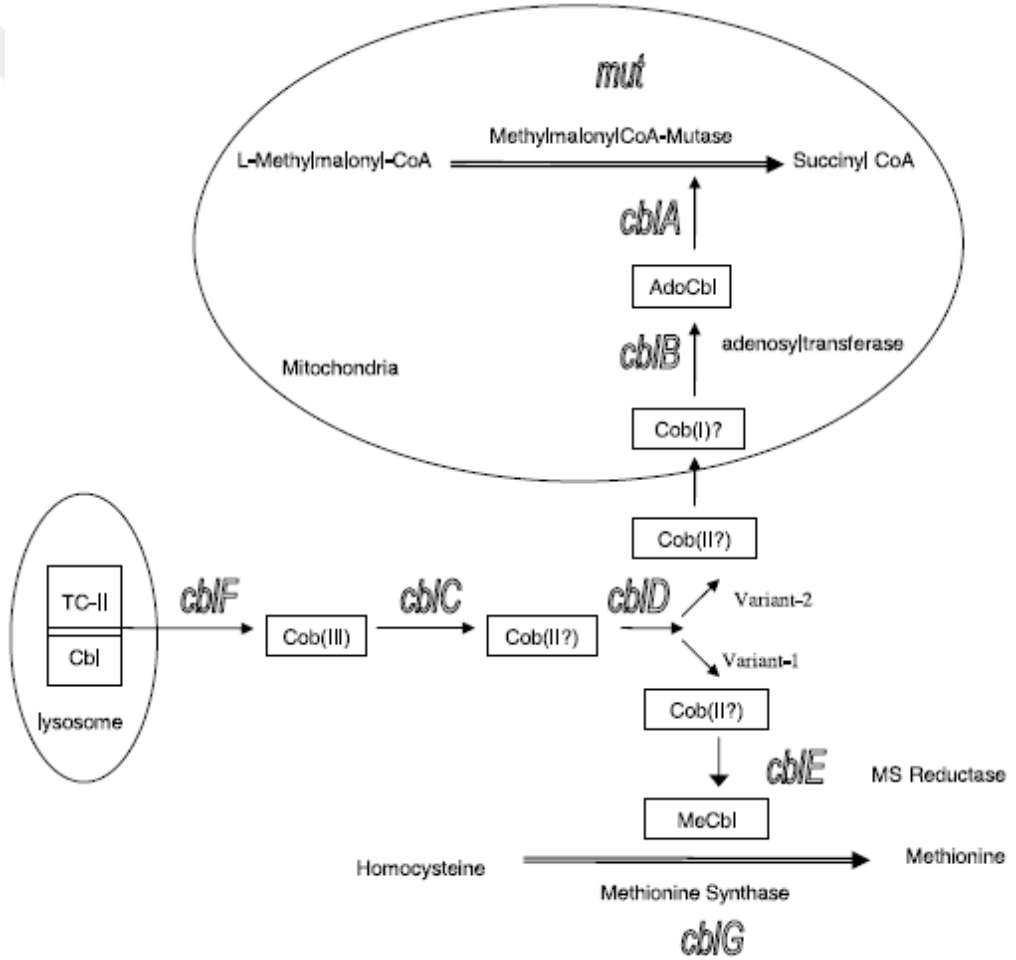
2.1.4. B12 Vitamini Günlük Gereksinim Miktarları

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (NIH) önerisine göre erken süt çocukluğu döneminde günlük kobalamin gereksinimi 0,4mcg/gün iken erişkin dönemde bu gereksinim 2,4mcg/gün olup laktasyon ve gebelik

süresinde bu gereksinim bir miktar daha da artar. Bu öneriler, gebelikte 2,6 mcg/gün, laktasyonda ise 2,8 mcg/gün olarak belirtilmiştir[15].

2.1.5. B12 Vitamininin Biyokimyasal Özellikleri ve Fonksiyonları

Esktrasellüler sıvıda bulunan kobalaminin intrasellüler alana geçtiğinde aktif görev alabilmesi için korin yapısının merkezinde bulunan Co^{+3} atomunun hücre içinde indirgenmesi gereklidir ($Co^{+3} \rightarrow Co^{+2}$) (Şekil 2.2). Hücre içi lizozomda indirgenen kobalamin, mitokondri içindeki enzimatik reaksiyonlarda rol oynayabilir hale gelir ancak indirgenmede konjenital bir defekt olması homosistinüri ve/veya metil malonik asidemi hastalıkları ile sonuçlanabilir[16].

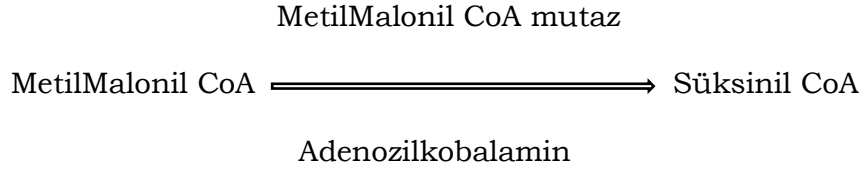


Şekil 2.2. Kobalaminin Hücre İçi Reaksiyonlardaki Görevleri[16]

B12 vitamini insan vücudunda temel olarak üç ana reaksiyonda koenzim görevi görür[17, 18]. Bunlardan birincisi (I) metilmalonyl KoA maddesinin parçalanması, ikincisi (II) homosisteinin parçalanması, üçüncüsü (III) ise DNA sentezi için gerekli olan folat siklusunun sağlanmasıdır[19].

Birinci reaksiyon (I)

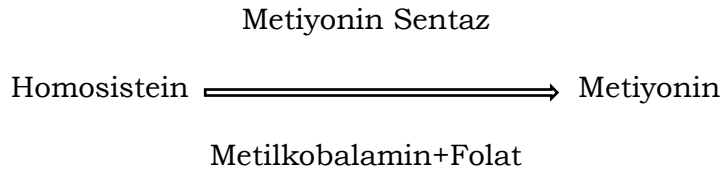
1967 yılında metilmalonik asidemi hastalığı saptandıktan sonra tanımlanan



reaksiyonunda kobalaminin görev aldığı saptandı[20]. Otozomal resesif kalıtılan metilmalonik asidemi hastalığının gelişmesi için metilmalonil CoA mutaz enziminde konjenital defekt veya adenozilkobalaminin sentezinde veya kullanımında defekt olması gerekmektedir[16, 21]. Transkobalamin reseptör defekti de bu nedenle metilmalonik asidemiye yol açabilmektedir ve bu hastalıkta biriken metil malonik asit hastada metabolik asidoza yol açar[22]. Reaksiyon sonucu üretilen süksinil CoA molekülü oksijenli solunum siklusunda ATP'ye çevrilir.

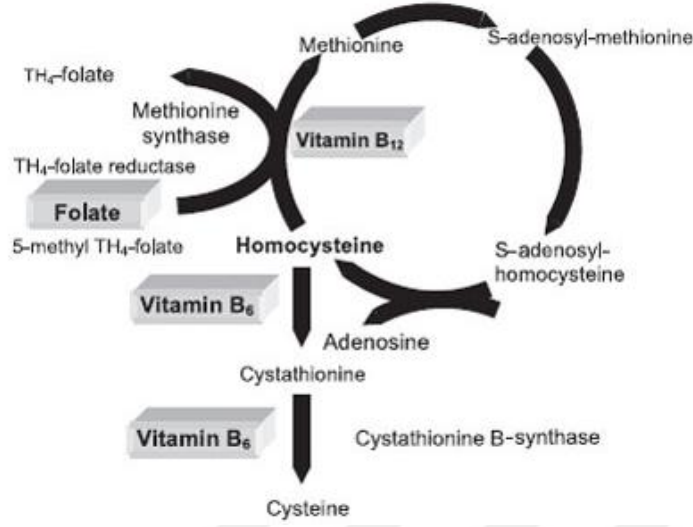
İkinci reaksiyon (II)

Homosistein reaksiyonu olarak da bilinen bu reaksiyonda ise homosistein metiyonine çevrilir. Metilkobalamin formu olarak bu reaksiyonda görev alan kobalamin, folik asit ile birlikte transmetilasyon reaksiyonu ile metiyonin sentaz enziminin aracılığına eşlik eder[23].



Metiyonin sentaz enziminde eksiklik veya enzime eşlik eden kobalamin ve folik asit vitaminlerindeki eksiklik nedeniyle gelişen homosisteinemi (homosistinüri) vasküler endotel hasarına yol açabilir[24-26]. Bu reaksiyon insan vücudunda metiyonin aminoasidinin sentezlenme reaksiyonudur.

Homocysteine Metabolism



Şekil 2.3. Homosistein Metabolizma Döngüsü [27]

Üçüncü reaksiyon (III)

Pürin ve pirimidin bazlarının sentezlenmesi için N5-Metil tetradhidrofolatın, tetrahidrofolata dönüştürülmesi gerekir ve bu reaksiyon için metilkobalamine ihtiyaç vardır[20]. N5-Metil tetradhidrofolat durumundaki folatın tek karbon donörü pozisyonunu alabilmesi için metil grubunun uzaklaştırılması ve tetrahidrofolat formuna dönmesi gereklidir[20, 28]. Bu transmetilasyon reaksiyonu da homosisteinin metyonine dönüştürüldüğü reaksiyona bağlı bir şekilde metilkobalamin aracılığı ile meydana gelir[18] (Şekil 2.4).

B12 vitamin eksikliğinde N5-Metil tetradhidrofolatın, tetrahidrofolata dönüştürülmesi olamayacağı için metilfolat birikimi olur ve tetrahidrofolat eksikliği gelişir. Bu duruma metilfolat tuzağı adı verilir. Tetrahidrofolat eksikliğine bağlı olarak hızlı bölünen hücrelerde DNA öncülleri sentezlenmesi bozular, buna bağlı olarak kemik iliği gibi turnoverın fazla olduğu bölümlerde hücre bölünmesinde aksamalar olur ve B12 vitamin eksikliğinde kemik iliğinde değişiklikler şekilde meydana gelir. Çekirdek bölünmesi DNA sentezine bağlı olduğundan, çekirdekte yavaşlamaya rağmen, sitoplazma; RNA ve protein sentezi ile büyümeye devam eder ve megaloblastik eritropoez gelişmiş olur[29, 30].

duedonumdaki serbest haldeki B12 vitaminine bağlanarak vitaminin ileuma kadar transportunda ona bağlı kalır[37]. Terminal ileum mukozal hücrelerine gelen IF-B12 dimerleri, orada bu dimerleri tanıyan “cubam reseptörlerine” bağlanarak aktif transportla mukozal hücre içine taşınırlar[38].

2.1.6.3. Transkobalamin II (TCII)

Transkobalamin II molekülü, non-glikolize bir protein olup B12 vitaminini enterositlerden alıp kanda dolaşımını sağlar ve B12 vitamininin periferik hücrelere girmesine aracılık eder. TCII karaciğer haricinde fibroblastlar, makrofajlar, enterositler, dalak, kalp, böbrek hücreleri, mide mukozası gibi bir çok dokuda üretilebilir ve birçok hücre membranında da TCII'ye özgü reseptörler bulunmaktadır. Plazma TCII konsantrasyonlarının ölçümleri bize aktif B12 vitamin eksikliği hakkında bilgi verebilmekte olup rutin laboratuvar testlerinde sıklıkla bunun yerine holotranskobalamin düzeyleri ölçülmektedir ve onun sonuçları daha çok depo B12 vitamin düzeyi hakkında bilgi vermektedir.

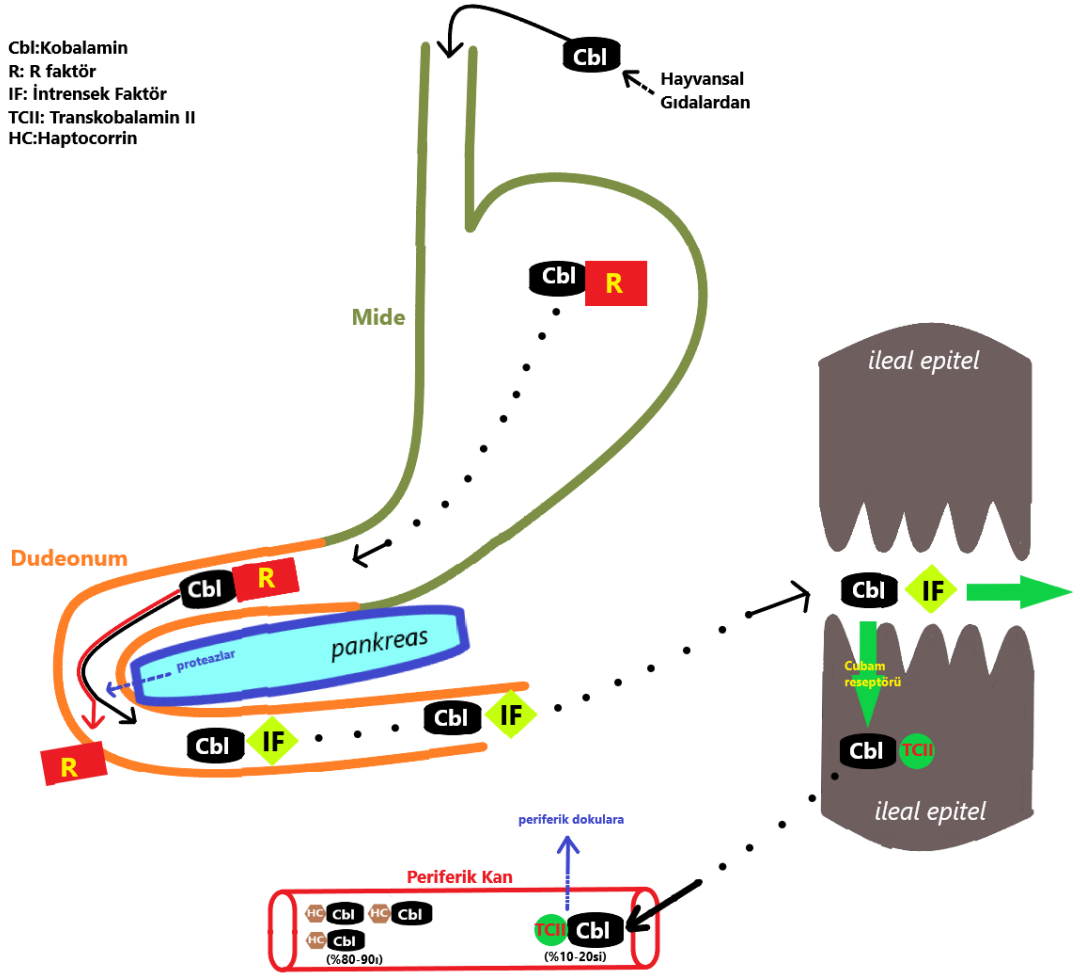
2.1.6.4. Haptocorrinler

Haptocorrinler TC, TCI, TCIII, R- protein veya kobafilin olarak da bilinen farklı derecelerde glikolize olmuş glikoproteinlerdir[39, 40]. Haptocorrinler midedeki serbest B12 kompleksine bağlanarak onu mide asidinden korur ve sindirimini önler. Haptocorrin-B12 kompleksine Holohaptocorrin adı verilir ve bu kompleks dolaşımdaki B12 vitaminlerinin de %80-90 oranında taşınmasından sorumludur ancak dolaşımdaki aktif B12 formu transkobalaminII ile taşınan B12 formudur ve holotranskobalamin (Holo-TC) olarak adlandırılır[41].

2.1.7. Kobalaminlerin Emilimi ve Taşınması

Gıdalarla alınan B12 vitamini mide asidinde serbestleştirilerek bir haptocorrin olan R-proteinine bağlanır ve mide asidinden korunarak duedonuma kadar getirilir. Duedonumda tripsin ve diğer proteazlar tarafından R-proteininden ayrılan B12 vitamini, gastrik pariyetal hücrelerden sentezlenen ve duedonuma gelmiş olan IF'ye bağlanarak B12-IF kompleksi oluşturulur. Bu kompleks ince bağırsak lümeninde ilerleyerek terminal ileuma gelir ve burada IF'nin bağlanabileceği reseptörlerden olan, cubillin ve amnionless proteinlerinden oluşan cubam reseptörüne bağlanırlar[42].

Cubam reseptörü aracılığı ile aktif transport yöntemi kullanılarak enterosit içerisine alınan B12-IF kompleksi burada ayrıştırılır, IF terminal ileum lümenine geri verilirken; enterosit içerisinde B12-TCII kompleksi (Holo-TC) oluşturulur (Şekil 2.5). Holotranskobalamin (Holo-TC) adı verilen bu kompleks portal dolaşıma katılarak B12'yi hepatositlere götürür. Hepatosit yüzeyine ulaşmış olan holotranskobalamin reseptör aracılı endositoz ile hepatosite alınır.



Şekil 2.5. B12 Vitamininin Emilimi

2.1.8. Gebelik ve B12 Vitamini

Sağlıklı bir gebelikte 3.trimestra doğru kobalamin seviyeleri %30 azalır[43], ancak gebeliğe özgü durumlardan dolayı bazı gebelerde holotranskobalamin seviyeleri değişmeyebilir ve hücre içi kobalamin aktivitesi normaldir, bu durumda gebenin Hcy ve MMA değerleri normal saptanır. Ancak bazı gebelerin ise serum Hcy ve MMA değerlerinde yükseklik saptanabilir, bu da holotranskobalamin eksikliğine bağlı hücre içi kobalamin aktivitesinin

yetersiz olduğunu gösterir[43, 44]. Gebelik süresince annenin serum B12 vitamini düzeyi bebeğin neonatal dönemdeki B12 vitamini deposunu oluşturacağı için ve laktasyon süresindeki annenin B12 vitamini bebeğin tek B12 vitamini kaynağı olduğu için annenin serum B12 vitamin düzeyi gebelik ve laktasyonda bebek için büyük önem taşımaktadır.

2.1.9. Çocuklarda B12 Vitamin Eksikliği Nedenleri

Çocuklarda B12 vitamin eksikliği nedenleri yaşa göre değişmekle birlikte yaştan bağımsız olarak patofizyoloji açısından dört ana grupta incelenebilir.

- 1- **Otoimmün Nedenler:** İntrensek faktöre karşı antikor gelişimi ile seyreden pernisiyöz anemi hastalığı terminal ileumdan B12 vitamin emiliminin bozulması nedeniyle ciddi B12 vitamin eksikliği ile seyreder.
- 2- **Malabsorbsiyon:** Atrofik gastrit, gastrektomi, H.Pylori kronik gastriti, proton pompa inhibitörü, H2 reseptör blokör kullanımı, aşırı antiasit kullanımı, metformin kullanımı, kronik aşırı alkol kullanımı, pankreatik yetmezlik tablosu, Crohn hastalığı, çölyak hastalığı, kısa bağırsak sendromu, bağırsak parazitozları, Imerslund Grasbeck sendromu B12 vitamin malabsorbsiyonuna neden olarak B12 vitamin eksikliğine neden olabilirler.
- 3- **Diyetle Yetersiz Alım:** Karaciğerde bol miktarda B12 vitamin depolanmasına rağmen sıkı vejetaryen diyet uygulayanlar, fenilketonüri diyeti yapanlar ile malnütre hastalar B12 vitamin eksikliği yaşayabilirler. B12 vitamin eksikliği yaşayan annelerin anne sütündeki B12 vitamin miktarının da az olduğu ve bundan dolayı infantlarda da anne sütünden yetersiz B12 vitamin alımı nedeniyle B12 vitamin eksikliği geliştiği bildirilmiştir.
- 4- **Kobalamin Transport Defektleri ve Metabolizma Bozuklukları:** TCII eksikliği, R-bağlayıcı protein eksikliği, CbIA Hastalığı, CbIB Hastalığı, CbIC Hastalığı, CbID Hastalığı, CbIE Hastalığı, CbIF Hastalığı CbIG Hastalığı B12 eksikliği ile seyreden hastalıklardandır.

2.1.9.1. Büyük Çocuk ve Adölesanlarda B12 Vitamin Eksikliği

Büyük çocuk ve adölesanların B12 vitamin eksikliği etyolojisi erişkindekilere benzer şekilde görülebilmekle birlikte pernisiyöz aneminin çocukluk çağındaki en sık görüldüğü yaş grubu bu yaş grubudur. Diyetle alınan B12 vitamininin yetersiz olması en önemli nedenlerdendir. Yaş ve vücut ağırlığına göre değişmekle birlikte bu yaş grubu için günlük B12 vitamin gereksinimi 0,9-2,4 mcg/gün olarak belirlenmiştir[45].

Büyük çocuklar klinik olarak infant yaş grubundan farklı seyretmekle birlikte, pernisiyöz aneminin haricinde yorgunluk, nörolojik fonksiyon bozukluğu, nöropati ile başvurabilir.

2.1.9.2. Yenidoğan ve Süt Çocukluğunda B12 Vitamin Eksikliği

Kord kanı B12 düzeyi gebenin serum B12 vitamin düzeyi ile pozitif orantılı olup fetusun B12 vitamin düzeyini doğrudan etkilemektedir[46]. Yenidoğan bebekler ortalama 25-30mcg gibi düşük kobalamin deposu ile doğarlar, hatta gebelikte anne B12 vitamini düşük ise daha az depo ile dahi doğabildiği bildirilmiş olup[45], düşük B12 vitamin seviyesine sahip gebelerin bebeklerinin yeterli B12 vitamin düzeyine sahip olmadığı gösterilmiştir[47]. Erişkin bir insanda yaklaşık normal B12 vitamin deposunun %0,1'ini kullanılırken[48], 25 mcg B12 vitamin deposu göz önüne alındığında orantısız olarak da yenidoğanın B12 vitamin deposu düşüktür. Postpartum süreçte anne sütü ile beslenen bebeklerin B12 vitamin alımının da direkt olarak anne B12 vitamin düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[4, 49]. B12 vitamin içeren supplementlerin gebelik ve laktasyonda kullanımının anne sütü ve bebekteki B12 vitamin düzeylerini artırdığı gösterilmiştir [50]. Gebelikteki B12 vitamin durumunun gerek bebek karaciğerindeki B12 vitamin deposunu etkilediği için gerekse annenin laktasyon süresince bebeğe sunduğu B12 vitamin miktarından dolayı bebeğin 2 yaşındaki homosistein seviyesini de etkilediği gösterilmiştir[46]. Yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde alınması gereken B12 vitamin miktarı 0,4 mcg/gün olarak belirtilmiş olup gebelikte annesinden yeterli B12 vitamin alabilen bebeklerin karaciğer depoları da bebeğin B12 vitamin ihtiyacını karşılamada ciddi öneme sahiptir. Anne sütünün yetersiz olması veya farklı nedenlerle formula ile beslenmek zorunda kalan bebekler için bakıldığında ise 0-6 ay için

hazırlanan formulaların 100 ml'sinde 0,14-0,18 mcg B12 bulunmaktadır ve günlük alım miktarları düşünüldüğünde yeterli oldukları görülmektedir.

2.1.9.3. B12 Vitamininin Konjenital Bozuklukları

İntrinsek faktör eksikliği= 1965 yılında erişkindeki pernisiyöz anemiden farklı olarak gastrik mukozası normal olan, IF veya gastrik mukozaya karşı oto antikörleri olmayan çocuklarda IF üretim yetersizliği saptandı ve gastrik mukozadaki bu spesifik biyokimyasal anormalliğe bağlı olarak konjenital pernisiyöz anemi olabileceği bildirildi[51]. Bu durum otoimmün bir hastalık olmadığı için diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte değildir. İntrinsek faktör eksikliği (OMIM #261000, IFD) otozomal resesif geçişi bildirilen bir hastalık olup 11q12.1 genetik bölgede kodlanan GIF (gastric intrinsic factor) genindeki mutasyonlarla ilişkilidir[52]. Tipik B12 vitamin eksikliği bulguları erken süreçte gelişebilmektedir.

İmmerslund-Grasbeck sendromu= Herediter megaloblastik anemi 1 veya Juvenil megaloblastik anemi olarak da adlandırılan bu hastalık, otozomal resesif geçişli olup B12-İF kompleksinin terminal ileumda bağlandığı cubillin reseptör proteinindeki biallelik mutasyon nedeniyle olmaktadır[53, 54]. CUBN mutasyonuna sahip olan bu hastalar proteinüri ve D vitamini metabolizma bozukluğuna da sahip olabilirler[55-57]. B12 vitamin eksikliğine bağlı anemi sistemik B12 vitamini tedavisi ile düzelir ancak yapısal bozukluk olduğu için proteinüri düzelmez.

R-bağlayıcı protein eksikliği (Haptocorrin, TCI eksikliği)= Plazma, tükürük, lökositlerde

R-bağlayıcı protein yetersizliği veya tam yokluğu tespit edilmiştir[34]. Serum TCI seviyeleri düşük olduğu için serum total kobalamin seviyeleri düşüktür ancak aktif form olan TCII-B12 vitamin seviyeleri normal olduğu için hastada klinik olarak B12 vitamin eksikliği görülmez ve bu hastalara tanı konulamazsa gereksiz yere tedavi verilmiş olur[58].

Transkobalamin II Eksikliği= TCII molekülü serumdaki B12 vitamini hücrelere taşıyan transport proteindir. Konjenital TCII eksikliğinde yaşamın ilk aylarında aktif B12 vitamin eksikliğine bağlı olarak megaloblastik anemi, güçsüzlük, nörolojik ve hipogammaglobulinemi gibi immünolojik ciddi hastalıklar ortaya çıkar[59, 60]. Otozomal resesif geçişli bir hastalık olan

konjenital TC II eksikliğinde, serum total B12 vitamin düzeyi transkobalamin I'e bağlanan B12'lerden dolayı normal veya yüksek ölçülebilir ancak yine de aktif B12 vitamin eksikliğine bağlı intracellüler B12 eksikliği mevcuttur. 22q12-q13 lokasyonunda kodlanan TCII proteini eksikliğine bağlı olarak B12 vitamin ile katalizlenen metilmalonil CoA mutaz, metyonin sentetaz enzimlerinde fonksiyon bozukluğuna yol açar. Metilmalonik asidemi ve homosistiüri tanımlı hastalarda ayırıcı tanıya girer ve gaz kromatografi-kütle spektroskopisi ile tanı konulabilir. Tedavisinde yüksek doz parenteral B12 vitamin uygulaması yapılır[60].

2.1.10. Annelerde B12 Vitamin Eksikliği

Pernisiyöz anemi gelişmiş ülkelerde en sık görülen B12 vitamin eksikliği durumudur ve çocuk sahibi olunan yaş aralığından sonra görülme sıklığı artar[61, 62]. Pernisiyöz anemisi olan belirgin klinik bulguları olmayan vakalar tedavi edilmediği sürece gebelik ve laktasyon süresince bu vakaların vitamin B12 seviyeleri daha da düşecektir[61, 62]. Bu şekilde B12 vitamin seviyesi düşük gebeden B12 vitamin depoları yetersiz bebekler dünyaya gelmektedir[63]. Eğer gebe bir anne intrinsek faktör antikoruна sahip ise anne serumundan plasenta aracılığı ile fetal dolaşıma antikorlar geçer ve bebeğin postnatal birkaç haftalık süresini etkileyecek intestinal bölgede B12 vitamin emilim bozukluğu gelişir[64].

Vejetaryen beslenenler günümüzde artmakla birlikte ülkemizdeki annelerdeki sıklığını bildiren net bir veri yoktur. 2005 yılında 17-21 yaş arası 1205 adolesan üzerinde yapılmış çalışmada vejetaryenlik oranı cinsiyet gözetmeksizin %2.5 bulunmuş olup, aynı yaş kadınlardaki oranı %3,8 olarak saptanmıştır[65].

Ülkemizde yapılmış çalışmalarda erişkinlerde B12 vitamin eksikliği iki farklı çalışmada %21,6 (B12 vitamin eksikliği) ve %70 (B12 vitamin eksikliği ve yetersizliği) oranında bulunmuştur[66, 67]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO-World Health Organisation) önerisiyle de folik asit ve demir içeren supplementler gebelere profilaksi amaçlı önerilmekte ve verilmekte olup[68-70], gebelerde rutin olarak B12 vitamin takibi yapılmamaktadır.

Gebelik ve laktasyonda düşük B12 vitamin düzeyi süt çocukluğu döneminde düşük kognitif fonksiyonlar ile ilişkilendirilebildiği gibi prematüre doğum,

düşük doğum ağırlıklı olma riskini de artırdığını belirten çalışmalar vardır[71, 72].

2.1.11. B12 Vitamini Eksiklik Bulguları

B12 vitamini hücre bölünmesinde rol aldığı için eksikliğinde birçok sistemi tutan klinik bulgular görülebilmektedir ve özellikle hücre bölünme döngüsü fazla olan sistemlerde daha çok sıklıkla bulgular ortaya çıkar. Bunlar içinde en tipik olanı megaloblastik anemidir ve pernisiyöz anemi olarak da görülebilmektedir[73]. Yorgunluk, huzursuzluk, kognitif gerileme anemiye bağlı olarak gelişebileceği gibi anemi olmadan da B12 vitamin eksikliğine bağlı non-spesifik semptom olarak ortaya çıkabilir.

B12 vitamin eksikliği infantlarda ise tipik olarak büyümede gecikme veya gerileme, beslenme zorlukları, hipotonisite, tremor veya konvülzyona neden olabilir[74].

Hücre bölünme döngüsü fazla olan sistemlerden gastrointestinal kanalda ise glossit, dil papilla kaybı gibi ağız içi bulgular görülebilir[43].

Yukarıda sayılan tipik semptomların haricinde aşağıda sıralanmış olan bulgular da B12 vitamin eksikliğine bağlı gelişebilir[8, 29, 43, 75-77];

- Depresyon veya mood bozukluğu
- Huzursuzluk
- Uyku bozuklukları
- Bilişsel yavaşlama
- Unutkanlık
- Demans
- Psikoz
- Optik atrofi ile ilişkili olabilen görme bozuklukları
- Periferik duyu kaybı
- Kas güçsüzlüğü
- Subakut kombine dejenerasyon
- Pozisyon ve vibrasyon duyusu hasarı

- Lhermitte bulgusu
- Ataksi
- Romberg Bulgusu
- Derin tendon reflekslerinde anormallik
- Distoni, dizartri, rijidite gibi ekstrapiramidal bulgular
- Huzursuz bacak sendromu

2.1.12. B12 Vitamini Eksiklik Tanısı

B12 vitamini eksikliğine bağlı özellikle nörolojik semptomlarda kalıcı hasar oluşmaması için alınacak önlemler kritiktir. Rutin olarak B12 vitamin eksikliği tanısı için serum total B12 vitamin düzeyi ölçümü ve klinik bulgular önem taşımaktadır. Bunların yanı sıra ölçülen total B12 vitamin düzeyleri aktif form olan holotranskobalamin (holo-TC) veya depo formu olarak ayırım yapmamaktadır. Bundan dolayı ölçülen total B12 vitamin düzeyleri, B12 vitamininin aktif formunda eksiklik olup olmadığını bize direkt olarak vermemektedir. Serum total B12 vitamin düzeyi düşük olan hastalarda homosistein ve metilmalonik asit düzeyleri ile B12 vitamininin dokudaki aktif formu olan holotranskobalamin (TCII-B12 kompleksi) düzeyi ölçümü değerlidir.

Serum Total B12 Vitamin Düzeyi Tetkiki: Kolay ve birçok laboratuvarında ölçülebilmesi nedeniyle ilk tercih edilen tanı yöntemidir. Düzeyin iyi yorumlanabilmesi için referans değerleri bilmek ve tanımlamak gereklidir;

- B12 vitamin eksikliği mevcut: 200 pg/mL altında (etioloji ve tanı doğruluğu için ek testler gerekebilir)
- B12 vitamin yetersizliği mevcut: 201-300 pg/mL arasında (kesin tanı için ek testlere ihtiyaç vardır)
- B12 vitamin düzeyi yeterli: 300 pg/mL üzerinde (%90 sensitivitesi mevcuttur[74])

Periferik Yayma ve Tam Kan Sayımı: Makrositik aneminin tanımlanması, lökopeni ve trombositopeni ile ilişkili olup olmadığını anlamak için periferik yayma ve tam kan sayımı (TKS) önemlidir. Saptanan makrositik anemide nutrisyonel nedenler içerisinde folik asit eksikliğini ekarte etmek çok

önemlidir. Yine periferik yaymada hipersegmente nötrofiller görülmesi B12 vitamin eksikliğine delalettir ve nötrofillerin %5'inin 5 segmentli çekirdeğe sahip olması veya %1'inin 6 segmentli çekirdeğe sahip olması ile hipersegmente nötrofil tanısı konulur. Yayma incelemesinde B2 vitamin eksikliği açısından bakılan bir diğer bulgu Howell-Jolly cisimcikleri ve bazofilik noktalanmadır[78].

Homosistein Düzeyi: B12 vitamin eksikliğinde, böbrek yetmezliğinde, kobalamin metabolizma bozukluklarında, MTHFR gen mutasyonuna sahip hastalarda, folik asit eksikliğinde düzeyi artabilir. Normal homosistein (Hcy) düzeyi etnik farklılık, sigara maruziyeti, cinsiyet ve yaşa göre değişiklik gösterir ve yaşa göre belirlenmiş referans değerler mevcuttur[24, 79];

- 2 ay-10 yaş: 3.3–8.3 $\mu\text{mol/L}$
- 11-15 yaş: 4.7–10.3 $\mu\text{mol/L}$
- 16-18 yaş: 4.7–11.3 $\mu\text{mol/L}$
- 18 yaş üzeri: 5-15 $\mu\text{mol/L}$

Adölesan ve erişkin yaş grubu için Hcy yükselme seviyesine göre yapılan gruplandırma [80]

- Hafif yükseklik: 15 - 30 $\mu\text{mol/L}$
- Orta derece yükseklik: 30 - 100 $\mu\text{mol/L}$
- Ciddi yükseklik: >100 $\mu\text{mol/L}$

şeklinde olup etyoloji ve hastalığın ciddiyeti açısından önem taşımaktadır ancak infant dönemine özgü homosistein yükselme gruplaması yoktur.

Hafif ve orta dereceli Hcy yüksekliğinde çocuk yaş grubunda kanıt düzeyi güçlü olacak şekilde ön planda B12 vitamin ve folik asit eksikliği düşünülmelidir. Özellikle ciddi yüksekliklerde ve yenidoğan dönemindeki yüksekliklerde ise kobalamin metabolizma bozuklukları nedenler arasında ön plana çıkabilmektedir[79].

İdrarda Metilmalonik Asit (MMA) Düzeyi: Mitokondri içerisinde bulunan metilmalonik asit, metilmalonilKoA mutaz enzimi aracılığı ile süksinilKoA molekülüne çevrilir. Bu reaksiyondaki aracı enzime kofaktör olarak B12 vitamininin mitokondri içindeki aktif formu olan adenzilkobalamin eşlik eder. Yüksek bulunan MMA düzeyi, kalıtsal metabolik hastalık olan

kobalamin metabolizma bozukluğu ve metilmaloniks asidürilerin haricinde B12 vitamin eksikliğinin spesifik bulgularındandır ve homosistein yüksekliğinden farklı olarak folik asit eksikliğinden etkilenmez ancak böbrek yetmezliğinde yükselebilir[81-83].

Holotranskobalamin (Holo-TC) Düzeyi Ölçümü: B12 vitaminin dokudaki aktif formu olan Holo-TC düzeyinin ölçümü çoğu laboratuvarında yapılamamaktadır. Ölçüm durumunda 35 pg/mL değerinin altında bulunan değerlerde aktif B12 vitamin eksikliği düşünülür. Serum total B12 vitamin düzeyi ölçümü yeterli veya yetersizlik (>200-300 pg/mL) durumunda olsa dahi Holo-TC ölçümü dokudaki aktif formu gösterdiği için daha anlamlıdır[43, 84].

Kemik İliği İncelemesi: Genellikle gerekmemekle birlikte tarihsel geçmişte önerilmiştir. Hastaların B12 vitamin eksikliği ile açıklanamayacak hematolojik patolojilerinde önerilir[43].

2.1.13. B12 Vitamini Eksikliğinin Tedavisi

Konjenital kobalamin metabolizma bozukluğu durumunda, ağır nörolojik/hematolojik bulguları olanlarda, malabsorbsiyon durumlarında parenteral tedavi tercih edilmesi gerekirken diğer durumlarda enteral tedavi verilebilir.

B12 vitaminin tedavi şeması hakkında farklı görüşler olmakla birlikte son yıllara kadar özellikle süt çocukluğu döneminde süspansiyon ve damla formu kobalaminler olmadığı için parenteral tedavi tercih edilmekteydi. Sublingual damla, sprey şeklinde kobalamin formları da artık kullanımda olup etkinliği açısından çeşitli çalışmalar vardır.

Parenteral kobalamin intramuskuler ve subkutan olarak uygulanabilmekte olup tedavi dozları 100-1000 mcg ilk hafta her gün olacak şekilde başlanır ve haftada iki gün iki hafta süreyle sonra haftada bir defa 2 hafta devam edilir, sonra da aylık tedavilere geçilir. 1000 mcg/gün gibi yüksek doz kobalamin uygulanması durumunda haftada bir kez tedavi verilir[85].

Tedavi ile ilk önce kemik iliği bulguları saatler içerisinde düzelmekte olup en son nörolojik bulgular düzelebilir ve haftalar-aylar süresince iyileşme süreci devam edebilmektedir[85]. B12 vitamin eksikliğine bağlı olduğu düşünülen nörolojik bulgu düzeline kadar tedaviye aksatılmamalıdır[77, 85].

Ciddi anemisi olan hastalarda B12 vitamin eksikliği tedavi başlangıcında yan etki olarak mortal hipokalemi gelişebilmekte olup düşük test dozu öneren çalışmalar da vardır[85, 86]. Parenteral uygulamada vücutta tutulan kobalamin miktarı değişmekle birlikte 100mcg parenteral uygulamada 55mcg vücutta tutulurken 1000mcg uygulamada 150 mcg vücutta tutulmaktadır[86].

2.2 HOMOSİSTEİN

Homosistein proteinojenik olmayan ara form bir aminoasittir ve proteinlerde bulunmadığı için besinlerle alınmaz, esansiyel aminoasitlerden olan metiyonin metabolizması sırasında sentezlenir. Üretilen homosistein transsülfirasyon veya remetilasyon reaksiyonları ile iki farklı şekilde metabolize edilebilir. Remetilasyon ile tekrar metiyonine çevrilebilir veya transsülfirasyon ile sistatyonin sonrasında sistein sentezine katılır (Şekil 2.6)[87]. Bu reaksiyonlardan remetilasyon için betain, folik asit (B9 vitamin) ve kobalamin (B12 vitamini) kullanılırken, transsülfirasyon için B6 vitamini (pridoksin) kullanılır. Bu nedenle bu kofaktörlerin eksikliğinde hiperhomosisteinemi gelişebilir. Metabolize olmamış olan homosisteinler ise çeşitli formlarda vücutta bulunmaya edilebilir, bu formlar[88];

- Serbest form (<%1)
- Oksitlenmiş formdur (>%99).

Oksitlenmiş halde bulunan homosistein ise[89];

- Proteine bağlı halde (temel olarak albümine bağlanır)
- Disülfid homosistein halinde
- Homosistine-sistein halinde
- Homosistein-tiyolakton halinde

Vücudumuzda bulunur. Fazla miktarda homosisteine sahip olan bireylerde aterosklerotik kalp damar hastalıkları, gebelerde tekrarlayan düşükler, tromboembolik olaylar, hipertansiyon geliştiği bildirilmiştir[27, 90]. Hafif derecede hiperhomosisteinemi (15-30µmol/L) tekrarlayan venöz tromboemboli için bir riski faktördür[91, 92]. Yapılan bir metaanalizde venöz tromboembolili olguların homosistein düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur[93]. Serebrovasküler olaylar

haricinde geriatric hastalarda demans ve parkinson ile ilişkili olduğu belirtilmektedir[87]. Gebelikte annenin B12 vitamini düzeyleri bebeklerin homosistein düzeylerini etkilediği gösterilmiş olup B12 vitamini eksikliğine bağlı kognitif fonksiyonların geri kalabileceği gösterilmiştir[46, 72].

Homosistein ölçümü serumda total homosistein düzeyi olarak yapılır ve B12 vitamini eksikliği tanısı bölümünde belirtildiği üzere yaşa göre referans aralıkları değişmektedir[24, 79]. Erişkin yaş grubunda, erkek cinsiyette, sigara maruziyetinde, böbrek yetmezliğinde homosistein düzeyi daha yüksek bulunmaktadır ve kardiyovasküler ve serebral hastalıklar açısından risk artışına neden olmaktadır[26, 75].

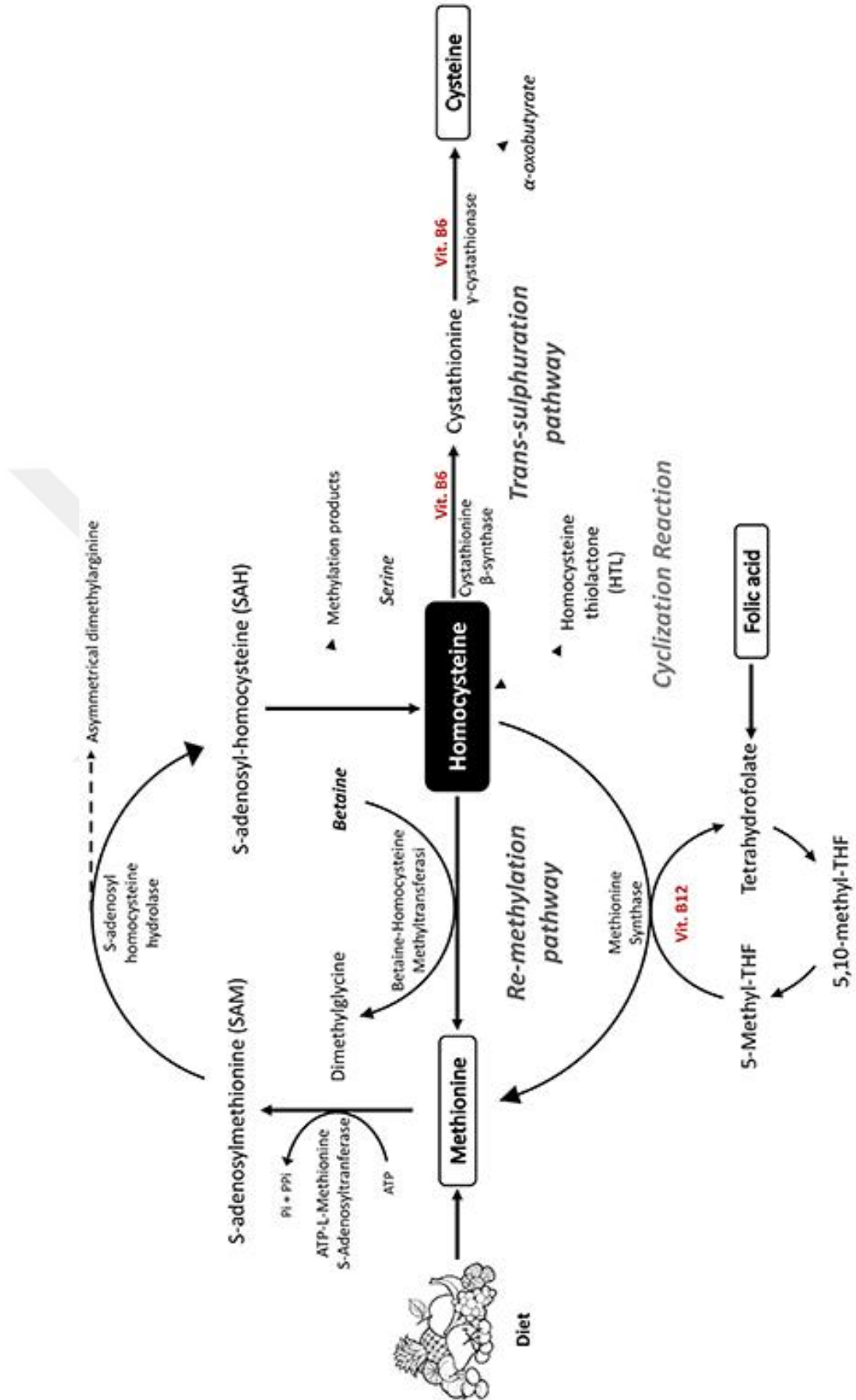
Metiyonin sentaz ve metiyonin sentaz redüktaz enzim polimorfizmi ve buna bağlı hiperhomosisteineminin maternal mayoz bölünmeyi etkilemesinden dolayı bebekte Down Sendromu açısından risk oluşturduğu bildirilmiştir[94].

Yine hiperhomosisteinemilerde B12 vitamini ve folik asit eksikliğine de bağlı olarak nöral tüp defekti ve yarı damak dudak anomalisinde risk artışı mevcuttur[95].

Konjenital kalp hastalığına sahip bebeklerin annelerinde kontrol grubuna göre daha yüksek homosistein düzeyleri saptanmış olup, yapılan meta analizde maternal MTHFR gen polimorfizminin ve hiperhomosisteineminin konjenital kalp hastalığı açısından risk faktörü olduğu belirlenmiştir[95].

Folik asit, B12 ve B6 vitamini ile betain desteği ile yüksek homosistein düzeyleri kontrol altına alınabilmektedir. Bu sayede uzun süre hiperhomosisteinemiye maruziyet sonucu ortaya çıkacak hastalıklar engellenebilmektedir[87, 96]

Vitamin eksikliklerinin haricinde homosistein yüksekliği ile giden metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen polimorfizmi, metformin ve metotreksat kullanımı, konjenital kobalamin metabolizma bozuklukları, aminoasidopatiler hiperhomosisteinemi komplikasyonlarının yaşanmasına neden olabilir[79, 96, 97].



Şekil 2.6. Homosistein Sentezi ve Döngüsü[87]

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 01 Kasım 2018 – 21 Kasım 2019 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Süt Çocuğu polikliniğine başvuran hastalar taranması ile 1-6 aylık dönemde olan bebeklerin B12 vitamin ve homosistein düzeyi ile annelerinin B12 vitamin düzeyi değerlendirilerek birbirleri ile ilişkileri incelenmesi amaçlandı. Çalışma tek merkezli ve retrospektif olarak planlanmıştır.

Çalışma öncesi İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 25/12/2019 tarihli 2019/0523 sayılı kararı ile onay alındı (EK-1).

Bebekler için çalışmaya dahil edilme ölçütleri;

1. 1 ay- 6 ay arasında olan,
2. Sadece anne sütü ile beslenen,
3. Ateşli enfeksiyon durumu olmayan,
4. Normal doğum ağırlığına sahip olan,
5. 37-41 gestasyonel haftalar arasında doğmuş olan,
6. Aylık kilo alımları yeterli olan (500 gr/ay) bebekler olarak belirlendi.

Bebekler için çalışmadan dışlama ölçütleri;

1. 1 aydan küçük, 6 aydan büyük olan,
2. 37 hafta altı doğum öyküsü olan,
3. Düşük doğum tartısı olan,
4. Anne ve/veya bebekten en az birinin postnatal dönemde B12 vitamin eksikliği tedavisi almış olanlar,

5. Anne sütü harici formula veya tamamlayıcı beslenme ile de beslenmekte olan,
6. Sakral dimple ve diğer orta hat defektlerine sahip olan,
7. Metabolik hastalık veya karaciğer hastalığına sahip olan bebekler olarak belirlendi.

Anneler için çalışmaya dahil edilme ölçütleri;

1. Bilinen bir hastalığı olmayan,
2. Postnatal dönemde B12 vitamin içeren supplement kullanmayan,
3. Kısa barsak, Çölyak ve Chron hastalığı gibi malabsorbsiyon sendromu tanısı olmayan anneler olarak belirlendi.

Anneler için çalışmadan dışlama ölçütleri;

1. Postnatal dönemde B12 vitamin içeren supplement kullanan,
2. Metabolik veya karaciğer hastalığına sahip olan,
3. Obezite nedeniyle metabolik cerrahi ameliyatı olan,
4. Metformin ve proton pompa inhibitörü kullanan,
5. Besin alerjisi için diyet yapmakta olan anneler,
6. Imerslund-Grasbeck sendromu sahip anneler çalışma dışı bırakıldı.

Dahil edilme kriterlerine uyan hastaların verileri hastane bilgi işlem sisteminden tarandı. Taranan veriler bebeklerin doğum şekli, doğum ağırlığı, gestasyonel haftası, annenin beslenme şekli, haftalık kırmızı et tükettiği öğün sayısı, gebelikte son üç ayda B12 vitamin içeren supplement kullanma öyküsü, anne ve bebeğin tıbbi öz geçmişleri incelendi. Bebek için genel kontrollerde bakılmış olan B12 vitamin, folik asit ve homosistein düzeyleri ile annenin bebeğinkinden 15 gün önce veya sonrasında bakılmış B12 vitamin düzeyi sonuçları olgu rapor formuna kaydedildi. Annelerin beslenme şekli ayrıntılı olarak alınmadığından, B12 vitamin düzeyini doğrudan etkileyen parametre olarak haftalık kırmızı et tükettiği öğün sayısı kaydedildi. Çalışma dahil olma kriterlerine uyan 296 bebek ve annesi çalışmaya dahil edildi.

Serum B12 vitamin seviyesi anne ve bebek için

Eksiklik	Yetersizlik	Yeterlilik
200 pg/mL altında	200-300 pg/mL arası	300 pg/mL üzeri

olarak tanımlandı.

Homosistein 2 ay-10 yaş için 3.3–8.3 $\mu\text{mol/L}$ düzeyi normal olarak tanımlandı[24].

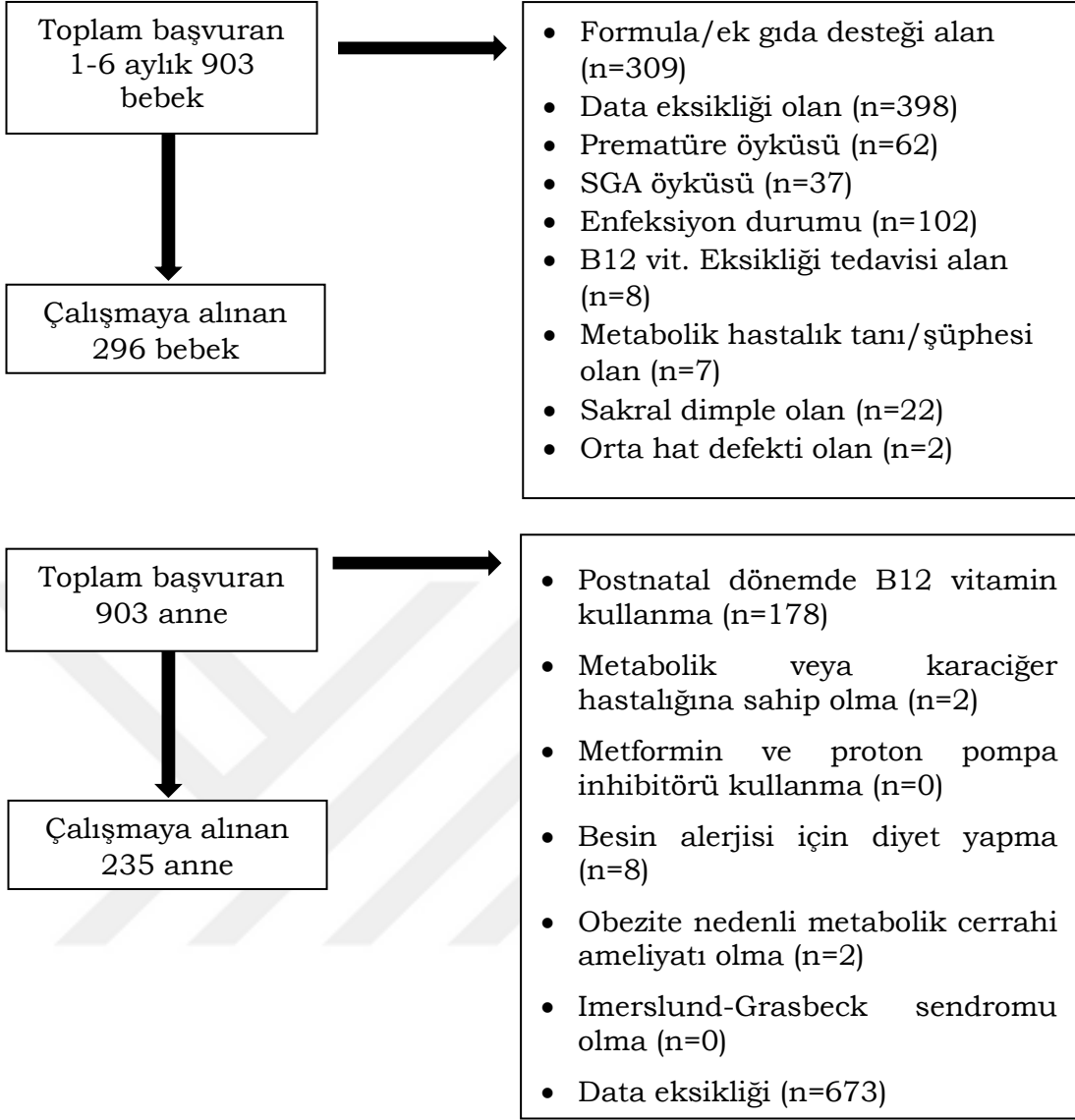
Folik asit seviyesi için

Eksiklik	Yetersizlik	Yeterlilik
3 ng/mL altında	3-5 ng/mL arasında	5-20 ng/mL arasında

referans değerleri alındı[98].

Hastanemiz biyokimya laboratuvarına gönderilen biyokimya tüplerindeki homosistein, B12 vitamin ve folik asit düzeyleri Abbott Architect i2000SR cihazında kemülinesan mikropartikül immunoassay (CMIA) metoduyla çalışıldı.

B12 vitamin düzeyleri düşük saptanan anne ve bebeklerin tedavi süreçleri çalışma kapsamına dahil edilmedi.



3.1 İSTATİSTİK

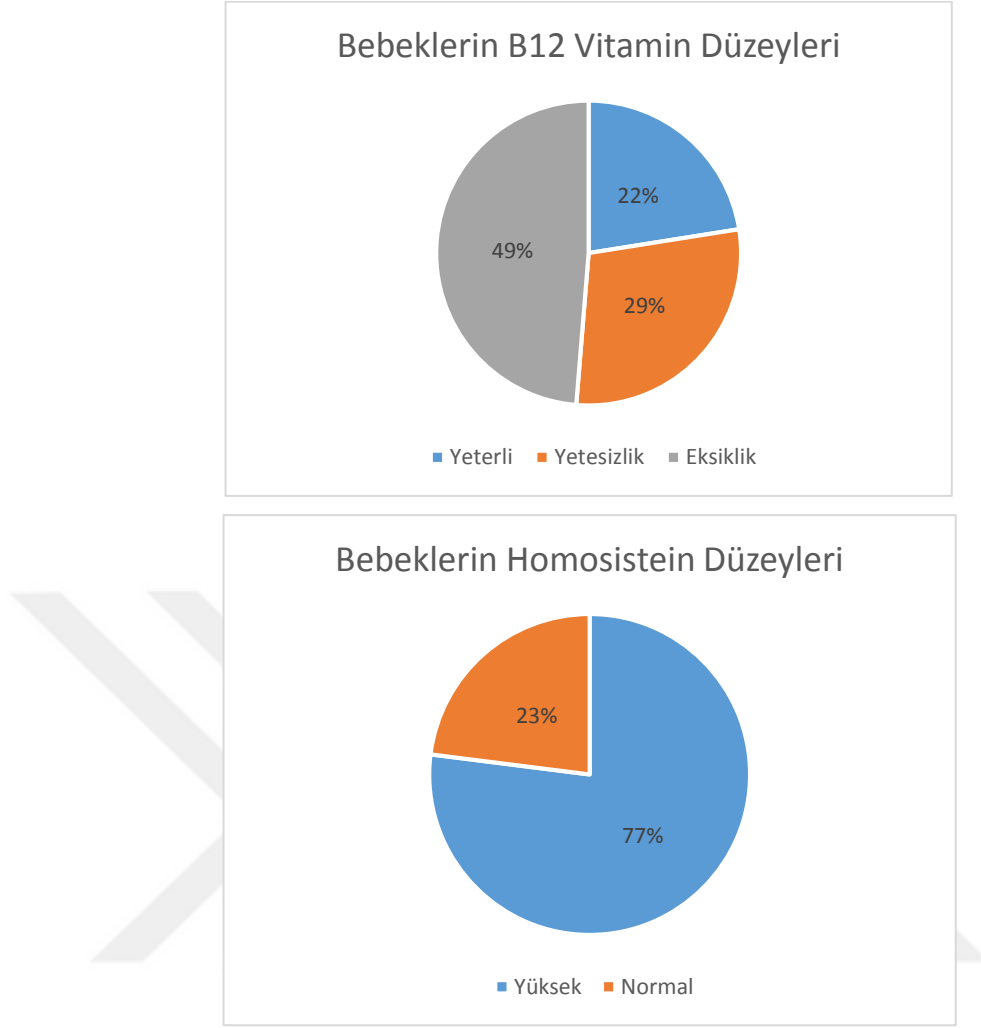
İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değerler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 296 bebek alınmıştır. 132'sinin (%44,59) doğum şekli NSD 164'ünün (%55,41) doğum şekli C/S'dir. Bebeklerden 207'sinin (%71,38) annesi gebelikte son 3 ay B12 vitamin takviyesi almıştır. B12 vitamin eksikliği olan 140 bebek (%48,61), 35 anne (%14,89) vardır. Homosisteini yüksek olan 206 bebek (%77,44) bulundu (Şekil 4.1). Folat düzeyi ölçülen 156 bebeğin ise değerleri normal bulunmuştur (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Bebek ile Annelerin Demografik Özellikleri ve Vitamin Düzeyleri Durumu

		n	%
Postnatal yaş	30-60 gün	106	(36,05)
	61-120 gün	124	(42,18)
	121-180 gün	64	(21,77)
Doğum şekli	NSD	132	(44,59)
	C/S	164	(55,41)
Gebelikte son 3 ay B12 vitamin takviyesi	Evet	207	(71,38)
	Hayır	83	(28,62)
Anne B12	B12 vitamin eksikliği	35	(14,89)
	B12 vitamin yetersizliği	78	(33,19)
	Yeterli	122	(51,91)
Bebek B12	B12 vitamin eksikliği	140	(48,61)
	B12 vitamin yetersizliği	83	(28,82)
	Yeterli	65	(22,57)
Bebek Homosistein	Normal	60	(22,56)
	Yüksek	206	(77,44)
Bebek Folat	Normal	156	(100,00)



Şekil 4.1. Bebeklerin B12 Vitamin ve Homosistein Düzeyleri Durumu

Çalışmaya alınan bebeklerin yaşı ortalama $85,33 \pm 42,16$ gündür. Ortalama doğum ağırlığı $3250,17 \pm 443,77$ gramdır. Annelerin B12 vitamin ortalaması $319,10 \pm 123,88$, bebeklerin B12 ortalaması $236,24 \pm 126,81$ pg/mL'dir. Bebeklerin homosistein ortalaması $12,50 \pm 5,78$ $\mu\text{mol/L}$ ve folat ortalaması $14,89 \pm 3,05$ ng/mL'dir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Bebek ve Annelerin Vitamin Düzeylerinin İstatistiği

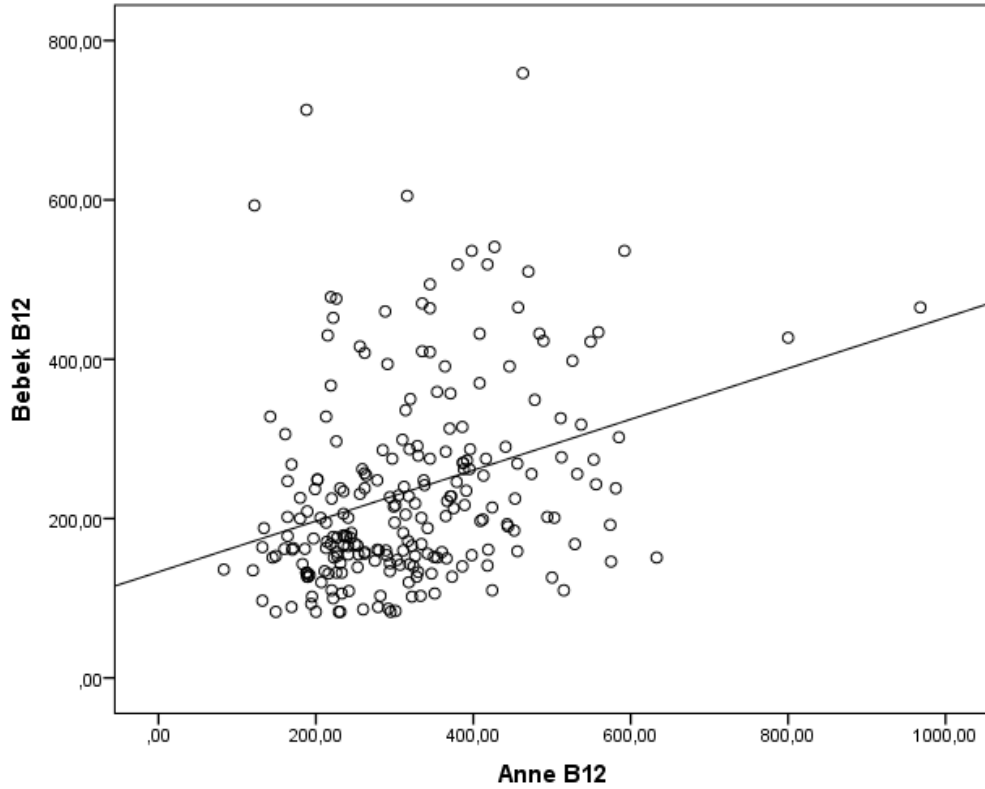
	Ort	s.s.	Medyan
Bebeklerin yaşı (gün)	85,33	$\pm 42,16$	78,50
Doğum ağırlığı	3250,17	$\pm 443,77$	3182,50
Haftalık kırmızı et tüketimi (öğün sayısı)	2,23	$\pm 1,78$	2,00
Anne B12 vitamini (pg/mL)	319,10	$\pm 123,88$	305,00
Bebek B12 vitamin (pg/mL)	236,24	$\pm 126,81$	201,50
Bebek homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	12,50	$\pm 5,78$	10,85
Bebek folat (ng/mL)	14,89	$\pm 3,05$	15,20

Anne B12 vitamin düzeyi ile bebek B12 vitamin düzeyi, bebek homosistein düzeyi ve haftalık kırmızı et tüketilen öğün sayısı arasındaki korelasyona bakılmıştır. Buna göre anne B12 vitamin düzeyi ile bebek B12 vitamin düzeyi arasında aynı yönlü korelasyon vardır (Tablo 4.3 ve Şekil 4.2). Diğer taraftan anne B12 vitamin düzeyi ile bebek homosistein düzeyi arasında ters yönlü korelasyon vardır (Tablo 4.3 ve Şekil 4.2). Anne B12 vitamin düzeyi ile haftalık kırmızı et tüketilen öğün sayısı arasında anlamlı ilişki yoktur (Tablo 4.3).

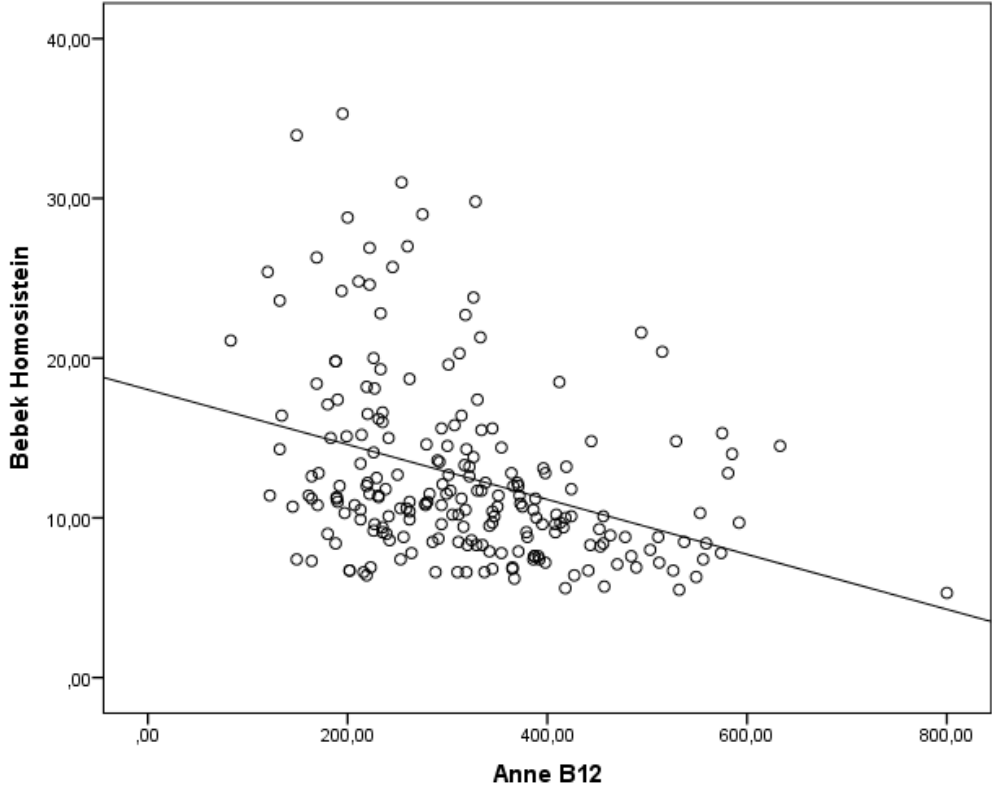
Tablo 4.3. Anne B12 Vitamin Düzeyinin Beslenme ve Bebeğin Vitamin Düzeyi ile Korelasyonu

	Anne B12 vitamini	
Bebek B12 vitamini	r	0,349
	p	<0,001
Bebek Homosistein	r	-0,381
	p	<0,001
Kırmızı et tüketilen haftalık öğün sayısı	r	0,036
	p	0,588

Spearman Korelasyon Testi



Şekil 4.2. Anne ve Bebeklerin B12 Vitamin Düzeylerinin Dağılımı ve Korelasyonu



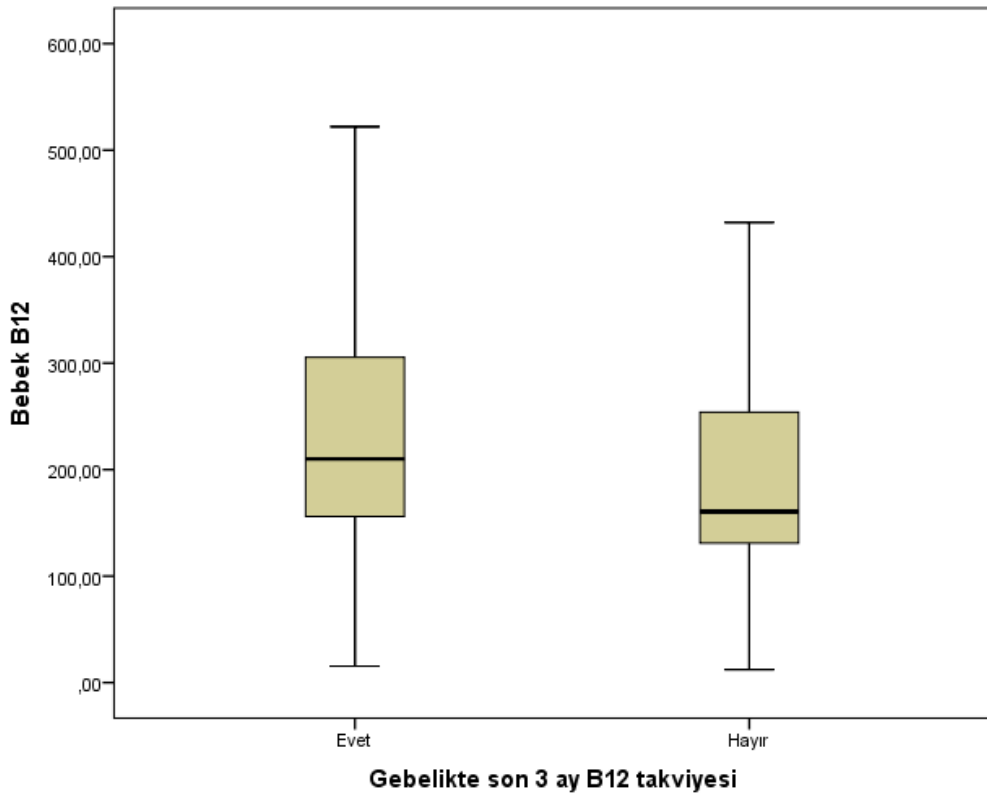
Şekil 4.3. Anne B12 Vitamin Düzeyinin Bebek Homosistein Düzeyi İle Dağılımı ve Korelasyonu

Gebelikte son 3 ay B12 vitamin içeren vitamin kullanan annelerin bebekleri ile kullanmayan annelerin bebeklerinin B12 vitamin ve homosistein düzeyleri karşılaştırılmıştır. Buna göre gebelikte son 3 ay B12 vitamin içeren vitamin kullanan annelerin bebeklerinin B12 vitamin düzeyleri ($248,42 \pm 131,32$ pg/mL) diğerlerine göre ($198,09 \pm 98,88$ pg/mL) daha yüksektir ($p:0,001$). Gebelikte son 3 ay B12 vitamin içeren vitamin kullanan annelerin bebeklerinin homosistein düzeyleri ($12,05 \pm 5,38$ $\mu\text{mol/L}$) diğerlerine göre ($13,85 \pm 6,63$ $\mu\text{mol/L}$) daha düşüktür ($p:0,034$) (Tablo 4.4).

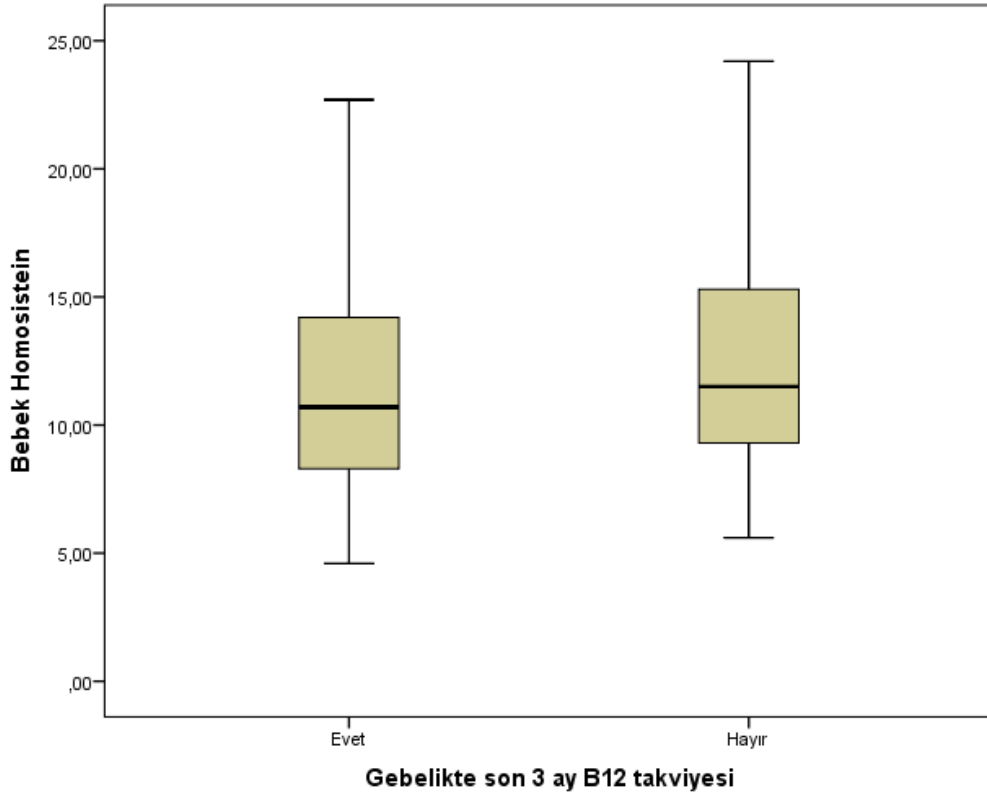
Tablo 4.4. Gebelikte B12 Vitamin Kullanımının Bebekteki B12 Vitamin ve Homosistein Düzeylerine Etkisi

	Gebelikte son 3 ay B12 vitamin takviyesi						p
	Evet			Hayır			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Bebek B12 vitamin	248,42	±131,32	210,00	198,09	±98,88	160,50	0,001
Bebek Homosistein	12,05	±5,38	10,70	13,85	±6,63	11,50	0,034

Mann Whitney U Testi



Şekil 4.4. Gebelikte B12 Vitamin Kullanımının Bebek B12 Vitamin Düzeyine Etkisi



Şekil 4.5. Gebelikte B12 Vitamin Kullanımının Bebek Homosistein Düzeyine Etkisi
Bebek doğum ağırlığı ile bebek B12 vitamin düzeyi arasındaki korelasyona bakılmış ve anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür.

Tablo 4.5. Bebeğin Doğum Ağırlığının B12 Vitamin Düzeyine Etkisi

		Bebek B12 vitamin
Doğum ağırlığı	r	0,020
	p	0,730

Spearman Korelasyon Testi

Bebeğin postnatal yaşına göre bebek ve anne B12 vitamin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Postpartum Yaşa Göre Anne ve Bebeğin B12 Vitamin Düzeyleri

	Postnatal yaş									p
	30-60 gün			61-120 gün			121-180 gün			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Bebek B12	237,16	±131,73	200,50	231,08	±117,55	199,00	242,13	±136,62	215,00	0,972
Anne B12	335,37	±131,97	319,00	305,38	±101,80	300,50	318,76	±149,40	293,00	0,369

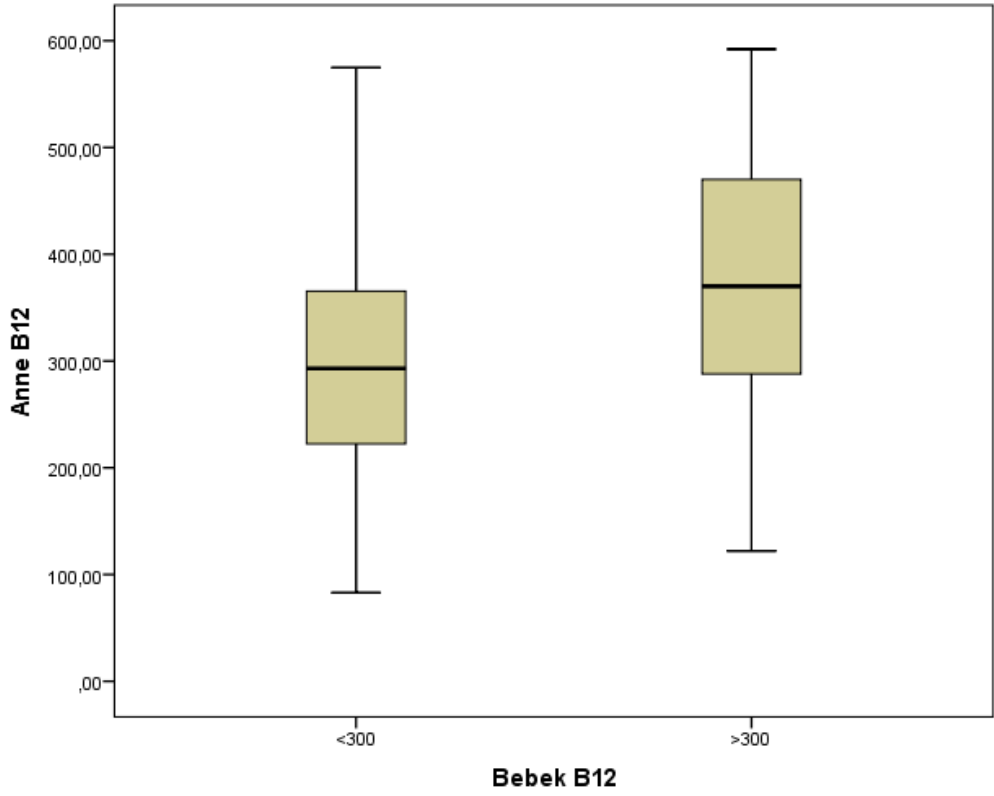
Kruskal Wallis Testi

Bebeklerin B12>300 olma ve homosisteinin normal olma durumuna göre anne B12 vitamin değerleri incelenmiştir. Bebek B12>300 olan annelerin B12 vitamin değeri (385,24±159,75 pg/mL) diğerlerine göre (300,75±105,85 pg/mL) daha yüksektir (p<0,001). Benzer şekilde bebek homosisteini normal olan annelerin B12 vitamin değeri (382,91±125,25 pg/mL) diğerlerine göre (300,55±108,50 pg/mL) daha yüksektir (p<0,001).

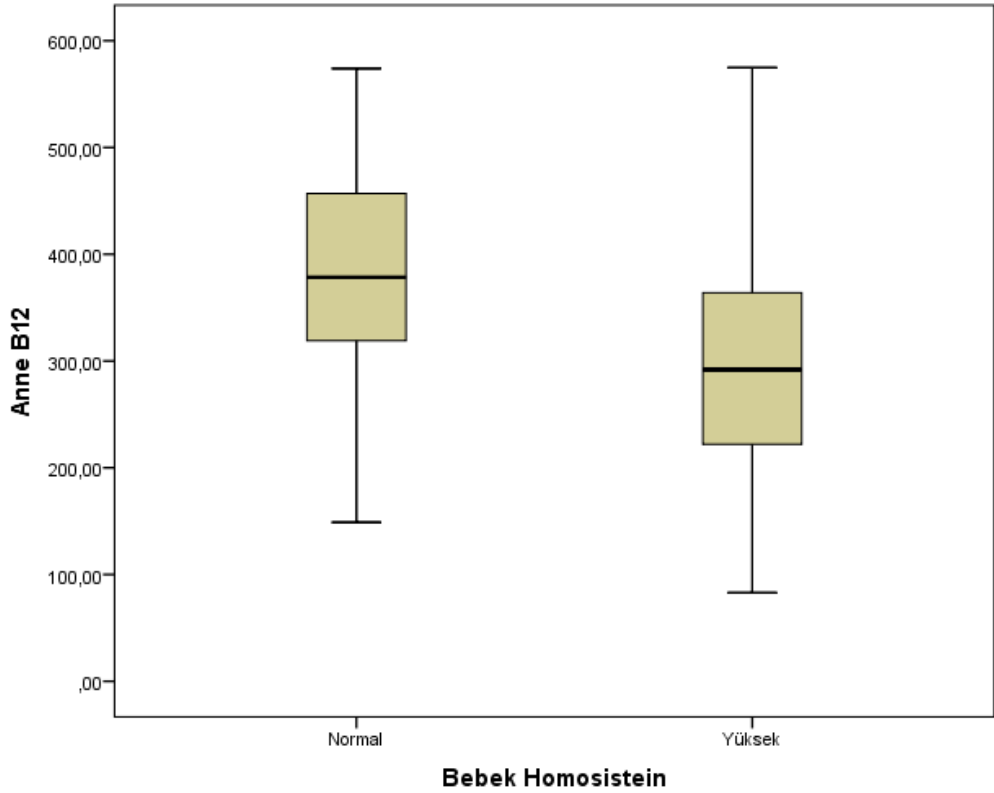
Tablo 4.7. Bebeğin Yeterlilik Durumuna Göre Annenin B12 Vitamin Düzeyleri (pg/mL)

		Anne B12 vitamin			p
		Ort	s.s.	Medyan	
Bebek B12 vitamin	<300	300,75	±105,85	293,00	<0,001
	>300	385,24	±159,75	370,00	
Bebek Homosistein	Normal	382,91	±125,25	378,50	<0,001
	Yüksek	300,55	±108,50	292,00	

Mann Whitney U Testi



Şekil 4.6. Bebek B12 Vit. Seviyesine Göre Anne B12 Vit. Seviyesi



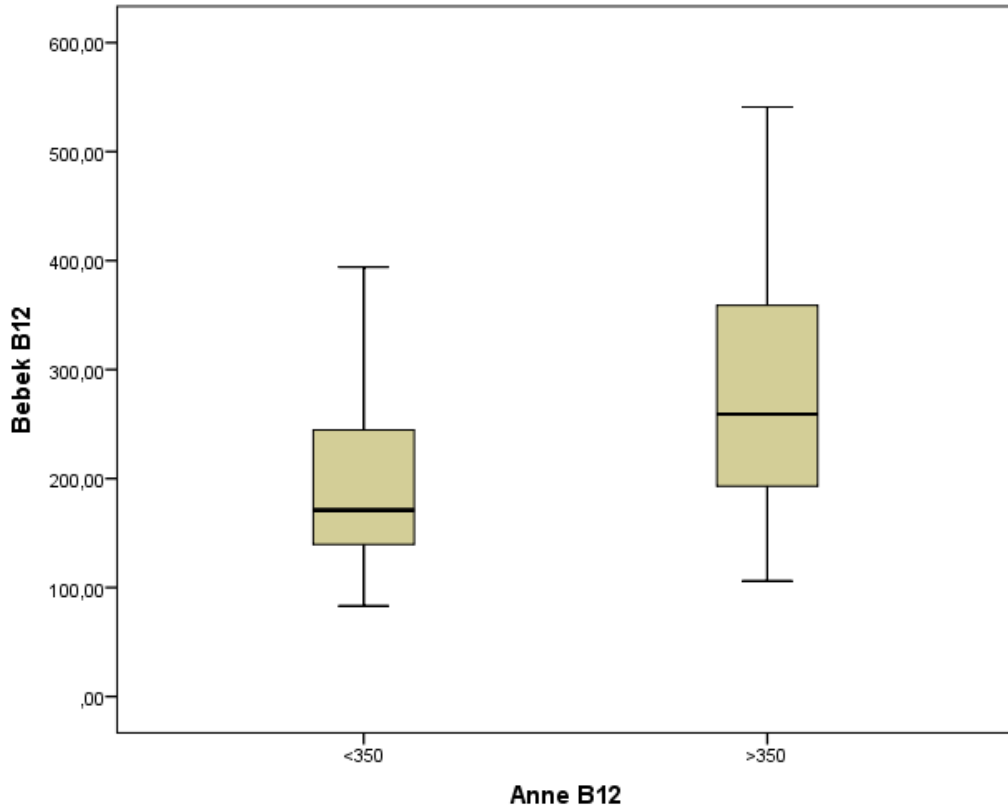
Şekil 4.7. Bebek Homosistein Seviyesine Göre Anne B12 Vit. Seviyesi

Anne B12>350 pg/mL olma durumuna göre bebek B12 vitamin ve bebek homosistein değerleri incelenmiştir. Buna göre Anne B12>350 pg/mL olanların bebek B12 değeri (284,58±128,79 pg/mL) diğerlerine göre (209,77±112,92 pg/mL) daha yüksektir (p<0,001). Anne B12>350 pg/mL olanların bebek homosistein değeri (9,88±3,31 μmol/L) diğerlerine göre (13,94±6,19 μmol/L) daha düşüktür (p<0,001).

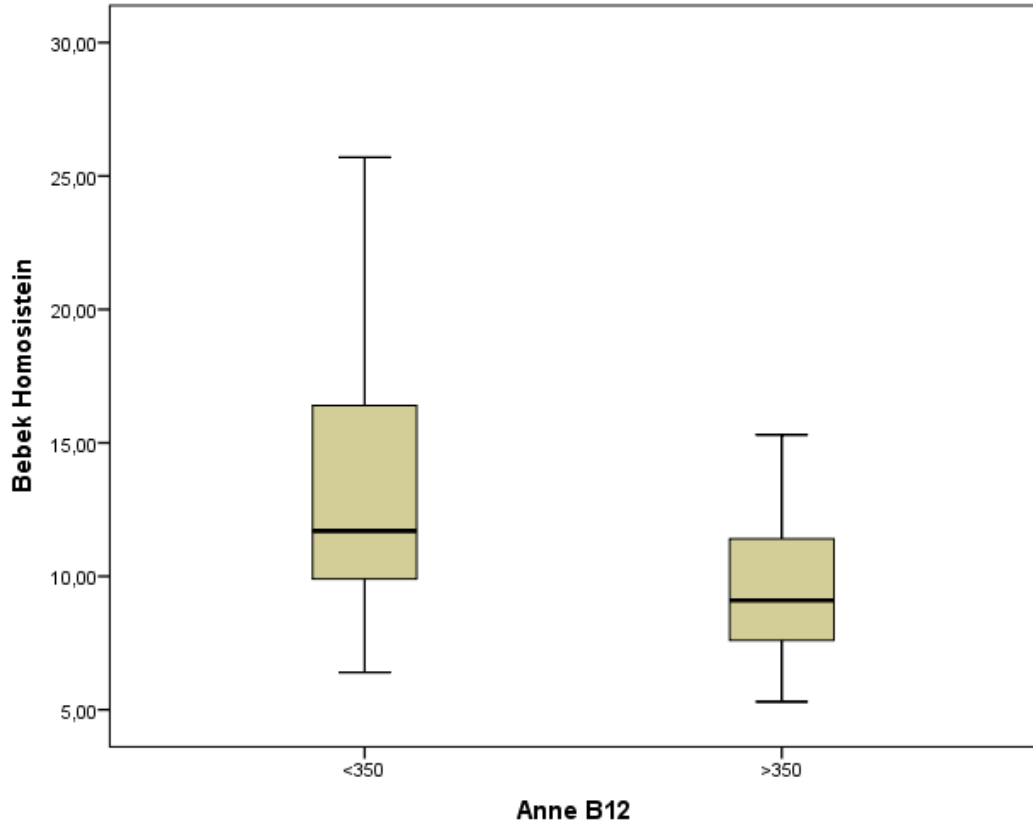
Tablo 4.8. Anne B12 Vitamin 350 pg/mL Olma Durumuna Göre Bebeğin Durumu

	Anne B12 vitamin						p
	<350 pg/mL			>350 pg/mL			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Bebek B12 vitamin	209,77	±112,92	171,00	284,58	±128,79	259,00	<0,001
Bebek Homosistein	13,94	±6,19	11,70	9,88	±3,31	9,10	<0,001

Mann Whitney U Testi



şekil 4.8. Anne B12 Vitamin 350 pg/mL Olma Durumuna Göre Bebeğin B12 Vitamin Düzeyi



Şekil 4.9. Anne B12 Vitamin 350 pg/mL Olma Durumuna Göre Bebeğin Homosistein Düzeyi

Homosisteini normal olan bebeklerin B12 vitamin ortalaması ($311,32 \pm 126,94$ pg/mL) homosisteini yüksek olanlara göre ($212,66 \pm 118,79$ pg/mL) daha fazladır ($p < 0,001$) (Tablo 4.9)

Tablo 4.9. Bebeğin Homosistein Normal Olma Durumuna Göre B12 Vitamin Düzeyi

	Bebek B12 vitamin (pg/mL)			p	
	Ort	s.s.	Medyan		
Bebek Homosistein	Normal	311,32	$\pm 126,94$	276,00	<0,001
	Yüksek	212,66	$\pm 118,79$	178,50	

Mann Whitney U Testi

Bebeklerin B12 vitamin düzeyinin homosistein normalliğini öngörebilmesi için bir cut off değerinin varlığı incelenmiştir. Bu değer tespit edilirken hem sensitivite hem de spesifite yüzdesinin yüksek olmasına dikkat edilmiş ve bu

Bulgular

kritere uyan 220 pg/mL değeri seçilmiştir. Buna göre bebeklerde B12 vitamin cut off değeri 220 pg/mL alındığında %76,67 sensitivite, %65,53 spesifite, %39,32 PPD ve %90,60 NPD hesaplanmıştır.

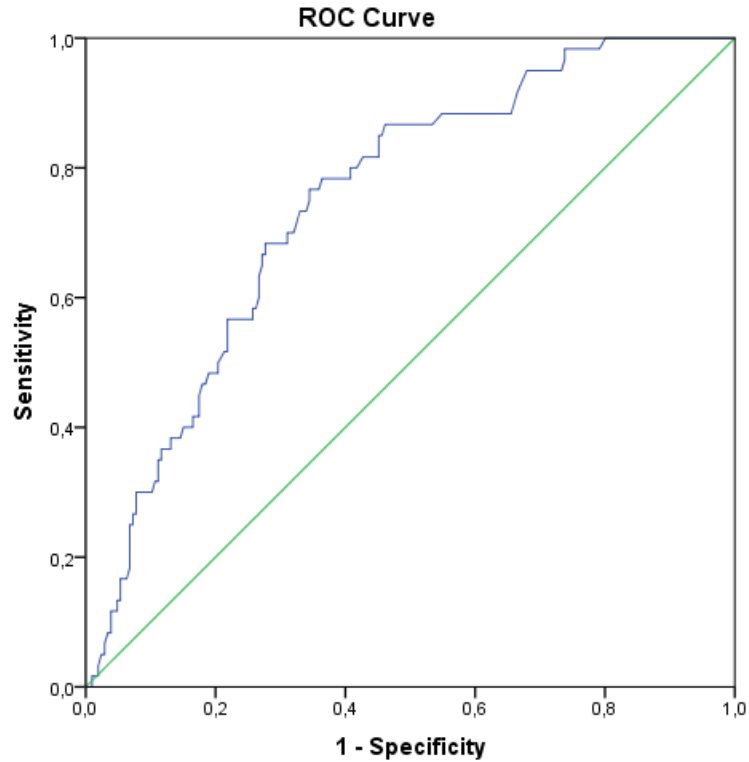
Tablo 4.10. Bebek B12 Vitamin>220 pg/mL Olmasına Göre Homosistein Normalliğinin Değerlendirilmesi

	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Bebek B12 vitamin >220	%76,67	%65,53	%39,32	%90,60

Tablo 4.11. B12 vit. Değerinin Homosistein Düzeyini Predikte Edebilme Tanı Göstergeleri

Alan	Std. Hata	p	%95 Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
0,748	0,033	<0,001	0,683	0,813

ROC Analizi



Şekil 4.10. Homosistein Düzeyinin Predikte Edilmesi İçin B12 Vitamin Değerinin ROC Grafiği

Anne B12 vitamin değeri gruplanmış ve grup arasında bebek B12 vitamin ve bebek homosistein değerleri karşılaştırılmıştır. Buna göre anne B12 vitamin değeri >385 pg/mL olan bebeklerin B12 vitamin değeri (294,13±133,01 pg/mL), anne B12 vitamin değeri 300-384 pg/mL arasında olanlara göre (238,63±115,63 pg/mL) ve <300 pg/mL olanlara göre (200,46±109,59 pg/mL) daha yüksektir (p<0,001). Anne B12 vitamin değeri >385 pg/mL olan bebeklerin Homosistein değeri (9,82±3,53 µmol/L), anne B12 vitamin değeri 300-384 pg/mL arasında olanlara göre (12,06±4,72 µmol/L) ve <300 pg/mL olanlara göre (14,41±6,54 µmol/L) daha düşüktür (p<0,001).

Tablo 4.12. Anne B12 Vitamin Durumuna Göre Bebeğin B12 Vit. ve Homosistein Düzeyleri

	Anne B12 vitamin (pg/mL)									p
	<300			300-385			>385			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Bebek B12 vitamin	200,46	±109,59	165,50	238,63	±115,63	215,00	294,13	±133,01	269,00	<0,001
Bebek Homosistein	14,41	±6,54	11,90	12,06	±4,72	11,30	9,82	±3,53	8,90	<0,001

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

B12 vitamin eksikliği toplumda çok sık saptanan vitamin eksikliklerinden olup, B12 vitamini hayvansal gıdalardan temin edilmesi gereken esansiyel bir vitamindir. Erişkin bir insan karaciğerinde ortalama 2000 mcg B12 vitamini deposu olmakla birlikte, yeterli B12 vitamin seviyesine sahip anneden doğan yenidoğanlar 25-30 mcg depo ile doğarlar. Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde günlük B12 vitamin ihtiyacı 0,1mcg/gün olmakla birlikte yaklaşık 8 ay yetecek kadar B12 vitamin deposuna sahiptirler. Toplumumuzda sıkça B12 vitamin eksikliği görüldüğü bilindiği için; fetal dönemde anneden gerekli B12 vitamin desteğini alamayan bebeklerin daha düşük B12 vitamin deposu ile doğması kaçınılmazdır.

Ülkemizden Akçaboy ve arkadaşlarının 2014 yılında B12 vitamin eksikliği olan bebekler üzerine yapılmış bir çalışmada annelerinin hepsinde B12 vitamin eksikliği saptamıştır[99]. Anne sütü ile beslenen infant dönemde bebeklerin diğer mikroünitlerde olduğu gibi B12 vitamini için de majör kaynağı annesidir ve bu ilişkide anne fetüsün B12 vitamin deposunu etkilediği gibi laktasyon sürecinde de anne infanta B12 vitamin desteği sağlamaya devam etmektedir. Bu nedenle gebe ve annelerin kendi sağlık durumları haricinde bebekleri için de ekstra iyilik halinde olmaları gerekmektedir. Gebelik ve laktasyon döneminde anne bedeninin fizyolojisi değişmekte ve besin-vitamin ihtiyaçları artmaktadır. Demir ve folik asit desteği rutin olarak gebelere önerilmekle birlikte klinik ve laboratuvar testleri ile birlikte diğer mikroünitler açısından da yakın takibi yapılmalıdır.

Çok merkezli olarak Chebaya ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada Kanadalı ve Kamboçyalıların laktasyon döneminde anne serumu, anne sütü ve bebek serum B12 vitamin düzeyi ilişkileri incelenmiştir[4].

Kanadalı annelerin gebelik ve laktasyon döneminde B12 vitamin supplementi aldığı ancak Kamboçyalı annelerin almadığı bildirilmiş ve Kanadalı annelerin gerek sosyoekonomik durumlarının daha iyi olması gerekse B12 vitamin supplementi kullanmaları nedeniyle B12 vitamin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Kanadalı annelerin anne serumu, anne sütü ve bebek serum B12 vitamin düzeyleri anlamlı derecede korele bulunmuş olup, Kamboçyalı annelerde ise anne ve bebek serum B12 vitamin düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır. Vitamin supplement kullanımının bebek ve annenin B12 vitamin değerleri üzerindeki pozitif etkileri görülmekle birlikte, supplement kullanımından bağımsız olarak anne ve bebek B12 vitamin düzeylerinin doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Yetim ve arkadaşlarının yenidoğanlar üzerinde kord kanından yapılan çalışmasında gebe serumlarının %93'ünde kord kanlarının ise %61'inde B12 vitamin düzeyi 300 pg/mL'nin altında bulunmuş, anne ve bebeklerin hiçbirinde folik asit eksikliği saptanmamıştır. Gebe serum B12 vitamin düzeyinin kord kanı B12 vitamin düzeyi ile güçlü korelasyon gösterdiği kanıtlanmıştır[100]. Yine bu çalışmada düşük doğum ağırlığının düşük B12 vitamin seviyesine neden olmadığı gösterildi. Yenidoğana özgü B12 vitamin cut off değeri %70 özgüllük ve duyarlılık ile 232.5 pg/mL olarak belirtilen çalışmada Hcy için 4.7 $\mu\text{mol/L}$ %58 özgüllük %68 duyarlılık için cutoff değer olarak belirlenmiştir.

Hiperhomosisteineminin erişkinlerde serebrovasküler olaylar, diyabet gelişimi ve kardiyovasküler olaylar üzerine etkileri bilinmektedir. Hiperhomosisteinemiye neden olan etkenler arasında bebeklik ve çocukluk yaş döneminde B12 vitamin eksikliği ön sıralardadır. B12 vitamin eksikliğinin ise bu yaş grubunda en sık nedeni maternal B12 vitamin eksikliğinin olmasıdır. Towfida ve arkadaşları Bangladeş'te yaptıkları çalışmada maternal B12 vitamin düzeyi ile bebek homosistein düzeyi arasında negatif korelasyon bulmuştur[50]. Bu çalışma da halihazırda bilinen bilgileri kanıtlamaktadır.

İnfanlarda B12 vitamin eksikliği asemptomatik olabileceği gibi hipotoni, güçsüzlük, gelişme geriliği gibi nörolojik bulgulara neden olabilir. B12 vitamin eksikliğinde nörotrofik faktörlerden epidermal growth factor ve IFN-6 üretimindeki aksama, TNF α gibi nörodejeneratif faktörlerin etkisini artırarak nörolojik semptomlara neden olmaktadır[101]. Spinal kordun inen

ve çıkan yolaklarındaki miyelinizasyonun bozulması da yine piramidal sistem bozukluklarına neden olur. Periferik sinirlerin etkilenmesine bağlı parestezi, karıncalanma gibi bulgular yine nöropati geliştiğinin göstergelerindedir. Ayrıca Jun ve arkadaşlarının çalışmasında; gebelikte B12 vitamin eksikliği olan ve olmayanlar şeklinde 2 grup olarak izlenen gebelerin çocuklarının 2 yaşındaki kognitif skorları karşılaştırıldığında B12 vitamin eksikliği yaşayan grubun kognitif skoru anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır[72]. Yalnız bu çalışmada kognitif fonksiyonları etkileyebilecek çok sayıda çevresel, ailesel ve genetik faktörlerin varlığı güvenilirliği kısıtlamakla birlikte, B12 vitamin eksikliği de nörogelişimsel gerilik risk faktörlerinden sayılabilir. Tüm bunlardan yola çıkarak fetal dönemden başlayıp infant dönemde devam eden ve yaşlılık dahil hayatın her evresinde nöropsikiyatrik bozukluklara yol açabilen B12 vitamin eksikliği maalesef ki çok sık görülmektedir. Bu nedenle erken tanı ve takibi önemlidir.

Ülkemizde gebeler ve yenidoğan üzerine B12 vitamin düzeyi açısından yapılmış değerli çalışmalar mevcuttur[2, 100]. Ancak laktasyon dönemindeki anne ve bebek B12 vitamin düzeyleri arasındaki ilişki açısından yeterli veriler yoktur. Çalışmamızın diğer çalışmalardan farkı, fetal dönemin fizyolojik etkilerinden tamamen kurtulmuş bebekler ile bebeğin tek besin kaynağı olan annelerin B12 vitamin düzeyleri ve birbirleri ile olan ilişkilerinin incelenmesidir.

Çalışmamıza alınan 296 bebek ve annesinin sonuçları değerlendirildiğinde B12 vitamin değeri 200 pg/mL altında olan bebek sayısı 140 olarak %48,6 oranında bulunmuştur. Bu sonuca bakıldığında her iki bebekten birinde B12 vitamin eksikliği bulunmuştur. B12 vitamin seviyesi 200-300 pg/mL olarak yetersizlik durumunda olan bebek sayısı ise 83 olup %28,8 oranı bulunmuştur. Bu iki durum birlikte değerlendirildiğinde B12 vitamin değeri 300 pg/mL değerinin altında olan bebek oranı %77,4 olarak bulunmuş olup Yetim ve arkadaşlarının yenidoğan döneminde kord kanından saptadığı değer olan %61 değerinin üzerindedir[100]. Öner'in çalışmasındaki yenidoğan B12 vitamin düzeyi 200 pg/mL altında olan bebek oranı olan %42 iken, bizim çalışmamızda 1-6 arası bebeklerde %48,6 bulunmuş olup laktasyon döneminde yenidoğan dönemine göre daha çok B12 vitamin eksikliği yaşandığı düşünülebilir. Öner yine bu çalışmasında bebeklerin B12 vitamin düzeyinin postnatal 15. günden sonra düştüğünü de ifade etmişti;

bizim çalışmamızda bulunan 1-6 aylık dönemdeki bebeklerin yenidoğan dönemine göre daha çok B12 vitamin eksikliği yaşaması da bunu destekler niteliktedir. Kamboçyalı ve Kanadalı anneler üzerinde anne serumu, anne sütü ve bebek serumu B12 vitamin seviyelerini değerlendiren çalışmada postnatal yaşa göre bebekler iki grupta 8 haftalıktan önce ve sonra olarak ayrılmış ve postnatal yaş ilerledikçe daha düşük B12 vitamin seviyesine sahip olduğu gösterilmiş ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır[4]. Bizim çalışmamızda da bebekler yenidoğan döneminden sonra postnatal yaşa göre 31-60 gün, 61-120 gün, 121-180 günlük olarak 3 gruba ayrılarak B12 vitamin seviyeleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diğer çalışmalardaki yenidoğan döneminin B12 vitamin eksikliğine göre bizim çalışmamızda süt çocuklarında daha yüksek oranda B12 vitamin eksikliği bulunmuş olup, 1-6 aylık dönem içerisinde kendi içinde bir farklılık saptanmamıştır.

Ülkemizde B12 vitamin eksikliği sık görülen bir durum olmakla birlikte ihtiyacın daha da arttığı gebelik ve laktasyon dönemine B12 vitamin eksikliği ile girildiğinde eksiklik görülme oranının artması kaçınılmazdır. Çalışmamızda elde edilen verilere göre emziren annelerin %14,8'inde B12 vitamin seviyesi 200 pg/mL'nin altında bulunmuştur, 200-300 pg/mL olarak yetersiz B12 vitamin seviyesine sahip anne oranı ise %33,1'dir. Bu istatistiklere göre toplumda sıkça görülen B12 vitamin eksikliği emziren annelerde de belirgin olarak fazladır ve bu annelerden beslenen bebeklerin B12 vitamin seviyesi de anne ile korele olarak düşüktür. Bebek homosistein düzeyi de annenin B12 vitamin seviyesi ile korelasyonu anlamlı saptanmıştır ($p<0,001$). Anne B12 vitamin seviyesi daha yüksek olan bebeklerin homosistein düzeyleri daha düşük saptanmıştır.

Erişkin yaş grubunda sağlıklı ve gebelik durumu olmayan bir insanda 300 pg/mL yeterli B12 vitamin seviyesi iken emziren annelerde yaptığımız çalışmaya göre 300 pg/mL düzeyi bebek açısından yetersiz kalmaktadır. Erişkin metabolizması ile ilgili yorumlar alanımızla ilgili olmamakla birlikte kişinin kendi metabolizma döngüsü için yeterli olduğu ifade edilen B12 vitamin seviyesi (300pg/mL) laktasyon sağlayan bir annenin bebeği için yetersiz kalmaktadır. Bebeklerin B12 vitamin seviyesini 300pg/mL üzerinde ve homosistein seviyesini 8.3 $\mu\text{mol/L}$ 'ün altında tutmak için anne B12 vitamin seviyesinin sırasıyla 385 ve 382 pg/mL üzerinde tutulması gerektiği

saptandı. Erişkinlerde de B12 vitamin normal seviyesinin 300 pg/mL, 200-300pg/mL yetersizlik olarak belirtilmektedir[74] ve normal B12 vitamin seviyesi için %90 duyarlılık bildirilmiştir. Halihazırda 300 pg/mL seviyesi %100 duyarlılık göstermediği bilinmekte olup çalışmamızdaki bulgulara göre annelerdeki 300 pg/mL B12 vitamin seviyesi, emziren annelerin bebekleri için de yetersiz kalmaktadır. Yaptığımız istatistiksel çalışmada anne B12 vitamin düzeyi <300 pg/mL seviyesi'nin altında olanların bebek B12 vitamin düzeyi ortalama 200,4 pg/mL homosistein düzeyi 14,4 µmol/L olarak bulundu. Anne B12 vitamin düzeyi 300-385 pg/mL aralığında olanların bebeklerinin B12 vitamin düzeyi ortalama 238,6 pg/mL homosistein düzeyi 12,0 µmol/L olarak bulunurken anne B12 vitamin düzeyi 385pg/mL seviyesinin üzerinde olanların bebek B12 vitamin düzeyi ortalama 294,1 pg/mL homosistein düzeyi 9,8 µmol/L olarak bulundu. Bu verilerden yola çıkarak bebeklerin B12 vitamin metabolizması açısından tam iyilik hali için anne B12 vitamin seviyesinin 385 pg/mL üzerinde tutulması gerektiği düşünülmelidir. Homosistein yüksekliği yapan bir diğer neden olan folik asit eksikliği çalışmamızdaki hiçbir hastada saptanmadı. Folik asit eksikliğinin görülmemesi nedenlerinden en önemlisi gebelikte verilen 400 mcg folik asit desteğini 8 hasta hariç hepsinin kullanmış olmasıydı. Doğum anındaki bebeğin karaciğerdeki B12 vitamin deposunun bebeğin doğum ağırlığı ile ilişkisinden etkilenilip etkilenmeyeceği için bakılan verilerde doğum ağırlığı ile bebeğin 1.aydan sonraki B12 vitamin düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Çalışmaya alınan hastaların normal doğum ağırlığına sahip olduğunu tekrar vurgulamak ile birlikte özellikle prematüre doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin çalışmaya alınmadığını tekrar belirtmek isteriz.

Hayvansal gıdalardan elde ettiğimiz B12 vitaminlerinin annenin nutrisyonu ile olan ilişkisi incelendiğinde annelerin beslenme öyküsü ayrıntılı alınamadığından haftalık kaç öğün kırmızı et tükettikleri ile sınırlı bir öykü alındı ve bu anamnezin B12 vitamin seviyesi ile anlamlı ilişkisi bulunmadı (p:0,58). Bu durumun muhtemel nedeninin ailelerin yanlış beyanı olduğu düşünülmüştür.

Süt çocukluğu dönemi için homosisteinin normal seviyesine göre B12 vitamin seviyesi 220 pg/mL bulundu ve 220 pg/mL değeri için sensitivite:%76 spesifite:%65 saptandı. Bu istatistiğe göre 220 pg/mL saptanan B12 vitamin seviyesinde de dört bebekten birinin hiperhomosisteinemi yaşadığını

söyleyebiliriz. Homosisteini normal olan bebeklerin B12 vitamin ortalamasının 311 pg/mL bulunduğunu belirterek normal cutoff değeri olan 300pg/mL ve üzerinin güvenli aralık olarak bebekte de kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

Ayrıca gebeliğin son üç ayında B12 vitamini içeren supplement kullanan annelerinin bebeklerinin B12 vitamin seviyesinin kullanmayanlarınkine göre anlamlı derecede yüksek saptandığı bulundu ($p<0,001$). İki grup bebeklerin ortalama B12 vitamin değerleri mukayese edildiğinde 248 ve 198 pg/mL olarak 50 pg/mL fark olduğu bulundu. Bu nedenle gebe takip programlarında gebelerin demir ve folik asit replasmanları başlarken B12 vitamin seviyesi durumunun da değerlendirilmesi gerektiğinin önemi vurgulandı.

İnfant dönemde Sağlık Bakanlığı tarafından ülkemizde raşitizm ve anemi açısından doğumdan itibaren bebeğe D vitamini profilaksisi ve 4.aydan itibaren demir profilaksisi verilmektedir. Bu desteklerin haricinde B12 vitamin eksikliğinin özellikle bizim ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde sık görüldüğü bilindiği için özellikle annelerin B12 vitamin eksikliğinin önlenmesi ile bebeklerin B12 vitamin eksikliği yaşamayı önlenabilir. Ülkemizde gebe takip programlarında B12 vitamin düzeyi takibi ve/veya B12 içeren vitamin supplement rutin kullanımı yoktur. Ulusal ve uluslararası jinekoloji obstetrik derneklerinin önerisi ile gebelere demir ve folik asit replasmanları rutin olarak önerilmektedir ancak B12 vitamin düzey takibi ve eksikliğinin önlenmesi jinekoloji uzmanı hekim insiyatifindedir. Gerek gebenin ilaç kullanım uyumsuzluğu, gerekse dernekler ve bakanlık tarafından B12 vitamin supplementin kesin kullanım önerisi olmaması nedeni ile gebeye halen yalnızca demir ve folik asit başlanması uygulaması sıkça yapılmaktadır ve bir çok annenin gebelik döneminde B12 vitamin düzeyine bakılmamaktadır. Önerimiz ülkemizde B12 vitamin eksikliği çok sık görüldüğü için gebelik dönemi takiplerinin erken döneminde B12 vitamin düzeyine bakılması, eksiklik var ise tedavi başlanması ve 2-5mcg günlük idame B12 başlanması, eksikliği olmayan gebelere de idame dozunda B12 vitamini içeren preparatların başlanması ve laktasyon döneminde devam edilmesidir. Böylelikle gebelik döneminde fetal B12 vitamin depolarının yeterince oluşması sağlanıp, laktasyon döneminde de bebeklerin idame B12 vitaminlerini anne aracılığı ile yeteri düzeyde alması sağlanabilir.

5.2 SONUÇ

Sadece anne sütü ile beslenen normal zamanında ve normal doğum ağırlığı ile doğan bebeklerin B12 vitamin ve homosistein düzeyinin annelerinin B12 vitamin düzeyleri ile olan ilişkilerini inceleyen çalışmamızda;

1. Çalışmaya alınan bebeklerin B12 vitamin düzeyi ortalaması 236,24 ng/mL, annelerin ise ortalama 319,10 ng/mL bulunmuştur.
2. Bebeklerin % 48,61'inde B12 vitamin eksikliği, % 28,82'nda yetersizlik mevcut olup yalnızca %22,57'si yeterlidir. Bebeklerin B12 vitamin düzeyleri annelerinkine göre belirgin olarak daha düşüktür. Annelerin B12 vitamin seviyesi normal (>300pg/mL) olanlarda dahi bebekte B12 vitamin seviyesi düşük, homosistein yüksek saptanabilmektedir.
3. Erişkin bir bireyin kendisi için yeterli olduğu bildirilen 300 pg/mL B12 vitamin düzeyi emziren annelerde bebek açısından değerlendirildiğinde düşük kalmaktadır. 300 pg/mL B12 vitamin seviyesine sahip annelerin bebeklerinin B12 vitamin eksikliği olma ihtimali yüksektir.
4. Bebeklerin B12 vitamin seviyesi 300 pg/mL üzerinde olması için annelerin B12 vitamin seviyesi ortalama 385,24 ng/mL üzerinde olması gerekmektedir. Bebeklerin homosisteininin normal seviyede tutulabilmesi için de annelerin ortalama 382,91 pg/mL seviyesinde B12 vitamin değerine sahip olması gerekmektedir. Bu iki istatistiksel veriden yola çıkarak emziren annelerin B12 vitamin seviyelerinin 385 pg/mL üzerinde tutulması bebekler için en güvenilir aralık olduğunu düşünmekteyiz.
5. Gebelikte rutin B12 vitamin kullanımı rehberlerde yoktur ancak gebelerin kullandığı multivitaminlerin çoğunda B12 vitamini 2,5-4 mcg olarak bulunmaktadır. Bu çeşit multivitamin kullanan gebelerin bebeklerinin B12 vitamin seviyesi, kullanmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ülkemiz gibi sosyoekonomik seviyesi düşük hastaların olabildiği toplumlarda B12 vitamin eksikliği halihazırda çok sık saptanmakta iken günlük idame B12 vitamin ihtiyacını karşılayacak kadar B12 vitamininin gebelerde rutin kullanımı bebeğin B12 vitamin düzeylerine çok olumlu katkısı olacaktır ve çalışmamız sonucuna göre gebelere B12 kullanılmasının önerilmesi uygun görülmektedir.

6. Bebeğin doğum ağırlığının karaciğerdeki B12 vitamin deposunu etkileyebileceği açısından bakılan incelemede normal doğum ağırlığındaki bebeklerin kendi içlerinde değerlendirilmesinde doğum ağırlığının B12 vitamin düzeyine etkisi saptanmadı.
7. Annelerinden bağımsız olarak; hali hazırda folik asit eksikliği olmayan bebeklerin homosistein seviyelerinin normal olmasını öngörmesi açısından B12 vitamin seviyesinin cutoff değeri incelendiğinde 220 pg/mL değeri saptanmış olup %76,67 sensitivite, %65,53 spesifite, %39,32 PPD ve %90,60 NPD hesaplandı.
8. Elde edilen verilere göre gebelik döneminde asemptomatik de olsa gebenin B12 vitamin eksiklikleri saptanmalı ve tedavileri yapılmalıdır. Tedavi sonrası ise günlük idame B12 vitamininin alınması sağlanarak bebeğin yeterli B12 vitamin deposu ile doğması sağlanmalı ve bu sayede postnatal süreçte bebeğin annesinden yeterli B12 vitamin alması sağlanarak eksikliklerin önüne geçilmesi planlanmalıdır.
9. Bir halk sağlığı problemi olan B12 vitamin eksikliği için, bu çalışmaya ek olarak benzer hasta grubunda prospektif çalışmalar ile daha geniş değerlendirmeler yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Fang, H., J. Kang, and D. Zhang, *Microbial production of vitamin B*. Microb Cell Fact, 2017. **16** (1): p. 15.
2. Önal, H., et al., *Gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sorun: annede ve yenidoğanda B12 vitamini eksikliği Özgün Araştırma*. Türk Pediatri Arşivi, 2010. **45** (3): p. 42-45.
3. Yildirim, T., et al., *The prevalence of anemia, iron, vitamin B12, and folic acid deficiencies in community dwelling elderly in Ankara, Turkey*. Arch Gerontol Geriatr, 2015. **60** (2): p. 344-8.
4. Pearce, J.M., *Thomas Addison (1793-1860)*. J R Soc Med, 2004. **97** (6): p. 297-300.
5. Minot, G.R. and W.P. Murphy, *Treatment of pernicious anemia by a special diet*. 1926. Yale J Biol Med, 2001. **74** (5): p. 341-53.
6. KACZKA, E., D.E. WOLF, and K. FOLKERS, *Identification of crystalline vitamin B12a*. J Am Chem Soc, 1949. **71** (4): p. 1514.
7. Combs, G.F. and J.P. McClung, *Chapter 18 - Vitamin B12*, in *The Vitamins (Fifth Edition)*, G.F. Combs and J.P. McClung, Editors. 2017, Academic Press. p. 431-452.
8. Smith, A.G., et al., *Plants need their vitamins too*. Curr Opin Plant Biol, 2007. **10** (3): p. 266-75.
9. Lederer, A.K., et al., *Vitamin B12 Status Upon Short-Term Intervention with a Vegan Diet-A Randomized Controlled Trial in Healthy Participants*. Nutrients, 2019. **11** (11).
10. Froese, D.S., B. Fowler, and M.R. Baumgartner, *Vitamin B12 , folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation*. J Inherit Metab Dis, 2019. **42** (4): p. 673-685.
11. Watanabe, F., et al., *Vitamin B₁₂-containing plant food sources for vegetarians*. Nutrients, 2014. **6** (5): p. 1861-1873.

1. Fang, H., J. Kang, and D. Zhang, *Microbial production of vitamin B*. Microb Cell Fact, 2017. **16**(1): p. 15.
2. Önal, H., et al., *Gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sorun: annede ve yenidoğanda B12 vitamini eksikliği Özgün Araştırma*. Türk Pediatri Arşivi, 2010. **45**(3): p. 42-45.
3. Yildirim, T., et al., *The prevalence of anemia, iron, vitamin B12, and folic acid deficiencies in community dwelling elderly in Ankara, Turkey*. Arch Gerontol Geriatr, 2015. **60**(2): p. 344-8.
4. Chebaya, P., et al., *Correlations between Maternal, Breast Milk, and Infant Vitamin B12 Concentrations among Mother-Infant Dyads in Vancouver, Canada and Prey Veng, Cambodia: An Exploratory Analysis*. Nutrients, 2017. **9**(3).
5. Pearce, J.M., *Thomas Addison (1793-1860)*. J R Soc Med, 2004. **97**(6): p. 297-300.
6. Minot, G.R. and W.P. Murphy, *Treatment of pernicious anemia by a special diet. 1926*. Yale J Biol Med, 2001. **74**(5): p. 341-53.
7. KACZKA, E., D.E. WOLF, and K. FOLKERS, *Identification of crystalline vitamin B12a*. J Am Chem Soc, 1949. **71**(4): p. 1514.
8. Combs, G.F. and J.P. McClung, *Chapter 18 - Vitamin B12*, in *The Vitamins (Fifth Edition)*, G.F. Combs and J.P. McClung, Editors. 2017, Academic Press. p. 431-452.
9. Smith, A.G., et al., *Plants need their vitamins too*. Curr Opin Plant Biol, 2007. **10**(3): p. 266-75.
10. Lederer, A.K., et al., *Vitamin B12 Status Upon Short-Term Intervention with a Vegan Diet-A Randomized Controlled Trial in Healthy Participants*. Nutrients, 2019. **11**(11).
11. Froese, D.S., B. Fowler, and M.R. Baumgartner, *Vitamin B12 , folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation*. J Inherit Metab Dis, 2019. **42**(4): p. 673-685.
12. Watanabe, F., et al., *Vitamin B₁₂-containing plant food sources for vegetarians*. Nutrients, 2014. **6**(5): p. 1861-1873.

13. Hampel, D., et al., *Competitive chemiluminescent enzyme immunoassay for vitamin B12 analysis in human milk*. Food Chem, 2014. **153**: p. 60-5.
14. Greibe, E., et al., *Cobalamin and haptocorrin in human milk and cobalamin-related variables in mother and child: a 9-mo longitudinal study*. Am J Clin Nutr, 2013. **98**(2): p. 389-95.
15. *Vitamin B12 Fact Sheet for Health Professionals*. 2019 July 9, 2019 [cited 2019 December 06]; Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/>.
16. Moras, E., et al., *Mitochondrial vitamin B12-binding proteins in patients with inborn errors of cobalamin metabolism*. Mol Genet Metab, 2007. **90**(2): p. 140-7.
17. Ludwig, M.L. and R.G. Matthews, *Structure-based perspectives on B12-dependent enzymes*. Annu Rev Biochem, 1997. **66**: p. 269-313.
18. Giedyk, M., K. Goliszewska, and D. Gryko, *Vitamin B12 catalysed reactions*. Chem Soc Rev, 2015. **44**(11): p. 3391-404.
19. Green, R., *Metabolite assays in cobalamin and folate deficiency*. Baillieres Clin Haematol, 1995. **8**(3): p. 533-66.
20. Morrow, G., et al., *A new variant of methylmalonic acidemia-defective coenzyme-apoenzyme binding in cultured fibroblasts*. Clin Chim Acta, 1978. **85**(1): p. 67-72.
21. Forny, P., et al., *Molecular Genetic Characterization of 151 Mut-Type Methylmalonic Aciduria Patients and Identification of 41 Novel Mutations in MUT*. Hum Mutat, 2016. **37**(8): p. 745-54.
22. Hannah-Shmouni, F., et al., *Transcobalamin receptor defect: Identification of two new cases through positive newborn screening for propionic/methylmalonic aciduria and long-term outcome*. Am J Med Genet A, 2018. **176**(6): p. 1411-1415.
23. Selhub, J., *Homocysteine metabolism*. Annu Rev Nutr, 1999. **19**: p. 217-46.
24. Vilaseca, M.A., et al., *Total homocysteine in pediatric patients*. Clin Chem, 1997. **43**(4): p. 690-2.

25. Sainani, G.S. and R. Sainani, *Homocysteine and its role in the pathogenesis of atherosclerotic vascular disease*. J Assoc Physicians India, 2002. **50 Suppl**: p. 16-23.
26. Conri, C., et al., [*Homocysteinemia: role in vascular disease*]. Presse Med, 2000. **29**(13): p. 737-41.
27. Dinavahi, R. and B. Falkner, *Relationship of homocysteine with cardiovascular disease and blood pressure*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2004. **6**(9): p. 494-8; quiz 499-500.
28. Mutti, E., et al., *Organometallic DNA-B*. Chembiochem, 2017. **18**(22): p. 2280-2291.
29. Green, R. and A. Datta Mitra, *Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes*. Med Clin North Am, 2017. **101**(2): p. 297-317.
30. Kolberg, M., et al., *Structure, function, and mechanism of ribonucleotide reductases*. Biochim Biophys Acta, 2004. **1699**(1-2): p. 1-34.
31. Green, R., et al., *Vitamin B12 deficiency*. Nat Rev Dis Primers, 2017. **3**: p. 17040.
32. Román, G.C., *Nutritional disorders in tropical neurology*. Handb Clin Neurol, 2013. **114**: p. 381-404.
33. Del Corral, A. and R. Carmel, *Transfer of cobalamin from the cobalamin-binding protein of egg yolk to R binder of human saliva and gastric juice*. Gastroenterology, 1990. **98**(6): p. 1460-6.
34. Carmel, R., *R-binder deficiency. A clinically benign cause of cobalamin pseudodeficiency*. JAMA, 1983. **250**(14): p. 1886-90.
35. Tang, L.H., et al., *The intrinsic factor (IF)-cobalamin receptor binding site is located in the amino-terminal portion of IF*. J Biol Chem, 1992. **267**(32): p. 22982-6.
36. Halsted, C.H., *Absorption of water-soluble vitamins*. Curr Opin Gastroenterol, 2003. **19**(2): p. 113-7.
37. Al-Awami, H.M., A. Raja, and M.P. Soos, *Physiology, Intrinsic Factor (Gastric Intrinsic Factor)*, in *StatPearls*. 2019, StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

38. Yammani, R.R., S. Seetharam, and B. Seetharam, *Identification and characterization of two distinct ligand binding regions of cubilin*. J Biol Chem, 2001. **276**(48): p. 44777-84.
39. Morkbak, A.L., S.S. Poulsen, and E. Nexø, *Haptocorrin in humans*. Clin Chem Lab Med, 2007. **45**(12): p. 1751-9.
40. Carmel, R., J. Parker, and Z. Kelman, *Genomic mutations associated with mild and severe deficiencies of transcobalamin I (haptocorrin) that cause mildly and severely low serum cobalamin levels*. Br J Haematol, 2009. **147**(3): p. 386-91.
41. Obeid, R., et al., *The cobalamin-binding proteins transcobalamin and haptocorrin in maternal and cord blood sera at birth*. Clin Chem, 2006. **52**(2): p. 263-9.
42. Xu, D. and J.C. Fyfe, *Cubilin expression and posttranslational modification in the canine gastrointestinal tract*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2000. **279**(4): p. G748-56.
43. Devalia, V., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders*. Br J Haematol, 2014. **166**(4): p. 496-513.
44. Morkbak, A.L., et al., *Holotranscobalamin remains unchanged during pregnancy. Longitudinal changes of cobalamins and their binding proteins during pregnancy and postpartum*. Haematologica, 2007. **92**(12): p. 1711-2.
45. Allen, L.H., *Causes of vitamin B12 and folate deficiency*. Food Nutr Bull, 2008. **29**(2 Suppl): p. S20-34; discussion S35-7.
46. Lubree, H.G., et al., *Child's homocysteine concentration at 2 years is influenced by pregnancy vitamin B12 and folate status*. J Dev Orig Health Dis, 2012. **3**(1): p. 32-8.
47. Guerra-Shinohara, E.M., et al., *Relationship between total homocysteine and folate levels in pregnant women and their newborn babies according to maternal serum levels of vitamin B12*. BJOG, 2002. **109**(7): p. 784-91.

48. Institute of, M., *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. 1998, Washington, DC: The National Academies Press.
49. Dror, D.K. and L.H. Allen, *Vitamin B-12 in Human Milk: A Systematic Review*. *Adv Nutr*, 2018. **9**(suppl_1): p. 358S-366S.
50. Siddiqua, T.J., et al., *Vitamin B12 supplementation during pregnancy and postpartum improves B12 status of both mothers and infants but vaccine response in mothers only: a randomized clinical trial in Bangladesh*. *Eur J Nutr*, 2016. **55**(1): p. 281-93.
51. McIntyre, O.R., et al., *Pernicious Anemia in Childhood*. *New England Journal of Medicine*, 1965. **272**(19): p. 981-986.
52. Gordon, M.M., et al., *A genetic polymorphism in the coding region of the gastric intrinsic factor gene (GIF) is associated with congenital intrinsic factor deficiency*. *Hum Mutat*, 2004. **23**(1): p. 85-91.
53. Aminoff, M., et al., *Mutations in CUBN, encoding the intrinsic factor-vitamin B12 receptor, cubilin, cause hereditary megaloblastic anaemia 1*. *Nat Genet*, 1999. **21**(3): p. 309-13.
54. Kristiansen, M., et al., *Cubilin P1297L mutation associated with hereditary megaloblastic anemia 1 causes impaired recognition of intrinsic factor-vitamin B(12) by cubilin*. *Blood*, 2000. **96**(2): p. 405-9.
55. Birn, H., et al., *Cubilin is an albumin binding protein important for renal tubular albumin reabsorption*. *J Clin Invest*, 2000. **105**(10): p. 1353-61.
56. Bonnet, L., et al., *Gene Expression Pattern in Response to Cholecalciferol Supplementation Highlights Cubilin as a Major Protein of 25(OH)D Uptake in Adipocytes and Male Mice White Adipose Tissue*. *Endocrinology*, 2018. **159**(2): p. 957-966.
57. Ciancio, J.I.R., et al., *Profound vitamin D deficiency in four siblings with Imerslund-Grasbeck syndrome with homozygous CUBN mutation*. *JIMD Rep*, 2019. **49**(1): p. 43-47.
58. Adcock, B.B. and J.T. McKnight, *Cobalamin pseudodeficiency due to a transcobalamin I deficiency*. *South Med J*, 2002. **95**(9): p. 1060-2.

59. Teplitsky, V., et al., *Hereditary partial transcobalamin II deficiency with neurologic, mental and hematologic abnormalities in children and adults*. *Isr Med Assoc J*, 2003. **5**(12): p. 868-72.
60. Kamoun, P., *Transcobalamin II deficiency* September 2003: Orphanet encyclopedia.
61. Lundgren, J. and G. Blennow, *Vitamin B12 deficiency may cause benign familial infantile convulsions: a case report*. *Acta Paediatr*, 1999. **88**(10): p. 1158-60.
62. Sanfilippo, J.S. and Y.K. Liu, *Vitamin B12 deficiency and infertility: report of a case*. *Int J Fertil*, 1991. **36**(1): p. 36-8.
63. Ozdemir, O., et al., *Involuntary movements during vitamin B12 treatment*. *J Child Neurol*, 2010. **25**(2): p. 227-30.
64. Duggan, C., et al., *Vitamin B-12 supplementation during pregnancy and early lactation increases maternal, breast milk, and infant measures of vitamin B-12 status*. *J Nutr*, 2014. **144**(5): p. 758-64.
65. Bař, M., E. Karabudak, and G. Kiziltan, *Vegetarianism and eating disorders: association between eating attitudes and other psychological factors among Turkish adolescents*. *Appetite*, 2005. **44**(3): p. 309-15.
66. Karabulut, A., et al., *Premarital screening of 466 Mediterranean women for serum ferritin, vitamin B12, and folate concentrations*. *Turk J Med Sci*, 2015. **45**(2): p. 358-63.
67. Balci, Y.I., et al., *Serum vitamin B12 and folate concentrations and the effect of the Mediterranean diet on vulnerable populations*. *Pediatr Hematol Oncol*, 2014. **31**(1): p. 62-7.
68. Milman, N., *Oral iron prophylaxis in pregnancy: not too little and not too much!* *J Pregnancy*, 2012. **2012**: p. 514345.
69. Abraha, I., et al., *Oral iron-based interventions for prevention of critical outcomes in pregnancy and postnatal care: An overview and update of systematic reviews*. *J Evid Based Med*, 2019. **12**(2): p. 155-166.
70. *WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee, in Guideline: Daily Iron and Folic Acid Supplementation in Pregnant Women*. 2012, World Health Organization

World Health Organization.: Geneva.

71. Rogne, T., et al., *Associations of Maternal Vitamin B12 Concentration in Pregnancy With the Risks of Preterm Birth and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data*. American journal of epidemiology, 2017. **185**(3): p. 212-223.
72. Lai, J.S., et al., *Maternal plasma vitamin B12 concentrations during pregnancy and infant cognitive outcomes at 2 years of age*. Br J Nutr, 2019. **121**(11): p. 1303-1312.
73. Green, R., *Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist*. Blood, 2017. **129**(19): p. 2603-2611.
74. Stabler, S.P., *Clinical practice. Vitamin B12 deficiency*. N Engl J Med, 2013. **368**(2): p. 149-60.
75. Pavlov, C.S., et al., *Neurological disorders in vitamin B12 deficiency*. Ter Arkh, 2019. **91**(4): p. 122-129.
76. Pittock, S.J., T.A. Payne, and C.M. Harper, *Reversible myelopathy in a 34-year-old man with vitamin B12 deficiency*. Mayo Clin Proc, 2002. **77**(3): p. 291-4.
77. Hemmer, B., et al., *Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging findings*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998. **65**(6): p. 822-7.
78. Castellanos-Sinco, H.B., et al., *Megaloblastic anaemia: Folic acid and vitamin B12 metabolism*. Revista Médica Del Hospital General De México, 2015. **78**(3): p. 135-143.
79. Refsum, H., et al., *Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion*. Clin Chem, 2004. **50**(1): p. 3-32.
80. Harker, L.A., et al., *Homocystinemia. Vascular injury and arterial thrombosis*. N Engl J Med, 1974. **291**(11): p. 537-43.
81. Harrington, D.J., *Laboratory assessment of vitamin B12 status*. J Clin Pathol, 2017. **70**(2): p. 168-173.

82. Oberley, M.J. and D.T. Yang, *Laboratory testing for cobalamin deficiency in megaloblastic anemia*. Am J Hematol, 2013. **88**(6): p. 522-6.
83. Savage, D.G., et al., *Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies*. Am J Med, 1994. **96**(3): p. 239-46.
84. Al Aisari, F., H. Al-Hashmi, and W.A. Mula-Abed, *Comparison between Serum Holotranscobalamin and Total Vitamin B12 as Indicators of Vitamin B12 Status*. Oman Med J, 2010. **25**(1): p. 9-12.
85. *B12 Vitamini Eksikliği Tanı Ve Tedavi Kılavuzu*, in *Ulusal Tedavi Kılavuzu 2011*. 2011, Türk Hematoloji Derneđi: www.thd.org.tr.
86. Carmel, R., *How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency*. Blood, 2008. **112**(6): p. 2214-21.
87. Tinelli, C., et al., *Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies*. Frontiers in Nutrition, 2019. **6**: p. 49.
88. Bhagavan, N.V. and C.-E. Ha, *Protein and Amino Acid Metabolism*, in *Essentials of Medical Biochemistry (Second Edition)*. 2015, Academic Press: San Diego. p. 227-268.
89. Ueland, P.M., *Homocysteine species as components of plasma redox thiol status*. Clin Chem, 1995. **41**(3): p. 340-2.
90. Castillo-Lancellotti, C., et al., *Serum folate, vitamin B12 and cognitive impairment in Chilean older adults*. Public Health Nutr, 2015. **18**(14): p. 2600-8.
91. Eichinger, S., *Homocysteine, vitamin B6 and the risk of recurrent venous thromboembolism*. Pathophysiol Haemost Thromb, 2003. **33**(5-6): p. 342-4.
92. Eichinger, S., et al., *Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism*. Thromb Haemost, 1998. **80**(4): p. 566-9.
93. Ray, J.G., *Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease*. Arch Intern Med, 1998. **158**(19): p. 2101-6.

94. Bosco, P., et al., *Methionine synthase (MTR) 2756 (A --> G) polymorphism, double heterozygosity methionine synthase 2756 AG/methionine synthase reductase (MTRR) 66 AG, and elevated homocysteinemia are three risk factors for having a child with Down syndrome.* Am J Med Genet A, 2003. **121A**(3): p. 219-24.
95. Verkleij-Hagoort, A., et al., *Hyperhomocysteinemia and MTHFR polymorphisms in association with orofacial clefts and congenital heart defects: a meta-analysis.* Am J Med Genet A, 2007. **143a**(9): p. 952-60.
96. Kumar, A., et al., *The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health.* Nutrition & metabolism, 2017. **14**: p. 78-78.
97. Hannibal, L. and H.J. Blom, *Homocysteine and disease: Causal associations or epiphenomenons?* Mol Aspects Med, 2017. **53**: p. 36-42.
98. Thornburg, C.D., *Folic Acid Deficiency*, in *Nelson Textbook of Pediatrics*, R.M. KLIEGMAN and J. ST GEME, Editors. 2019.
99. Akcaboy, M., et al., *Vitamin B12 Deficiency in Infants.* Indian journal of pediatrics, 2015. **82**.
100. Yetim, A., et al., *Measurement of serum vitamin B12-related metabolites in newborns: implications for new cutoff values to detect B12 deficiency.* J Matern Fetal Neonatal Med, 2019: p. 1-9.
101. Scalabrino, G., et al., *New basis of the neurotrophic action of vitamin B12.* Clin Chem Lab Med, 2003. **41**(11): p. 1435-7.

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 25.12.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Emziren Annelerdeki B12 Düzeyinin Bebeğin B12 ve Homosistein Düzeyi İle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki			Katılım *	İmza
			E	K	H	E	H		
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İsmail MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Deveci	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Zeynep Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANLAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sultana Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğrencisi Hacer Hicran Nallı	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Feriye Demirel Hor	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Avukat Mehmet ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sahit Aktepe	İşçi		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

*Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Başkan
S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurulu Başkanı
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
Tıbbi Farmakoloji
Dışişleri No: 2001/025