



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TERM YENİDOĞAN VE ANNELERİNDE VİTAMİN B12
EKSİKLİĞİ SIKLIĞININ SAPTANMASI VE ERKEN
TEDAVİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuğba Çetinkaya

DANIŞMAN

Doç. Dr. Can Acıpayam

KAHRAMANMARAŞ

2017



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TERM YENİDOĞAN VE ANNELERİNDE VİTAMİN B12
EKSİKLİĞİ SIKLIĞININ SAPTANMASI VE ERKEN
TEDAVİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuğba Çetinkaya

DANIŞMAN

Doç. Dr. Can Acıpayam

**Bu araştırma, 2016/3-44D kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam
Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
desteklenmiştir.**

KAHRAMANMARAŞ

2017

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

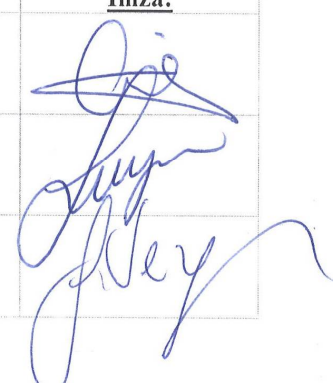
Arş. Gör. Dr. Tuğba ÇETİNKAYA tarafından hazırlanan "Term Yenidoğan Ve Annelerinde Vitamin B12 Eksikliği Sıklığının Saptanması Ve Erken Tedavisi" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Can ACIPAYAM

Danışman



Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 31/07/2017 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:			İmza:
Başkan	Doç. Dr. Can ACIPAYAM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Üye	Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Üye	Doç. Dr. Gülay SEZGİN	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.



Tarih: 07 / 08 / 2017


Dekan

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve tecrübelerini aktaran değerli hocalarım Prof. Dr. Cengiz Dilber, Prof. Dr Şeref Olgar, Prof. Dr. Mehmet Davutoğlu, Doç. Dr. Can Acıpayam, Doç. Dr. Fatih Temiz, Doç. Dr. Sadık Yurttutan, Doç. Dr. Tefik Demir, Doç. Dr. Ekrem Güler, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Çetinkaya, Yrd. Doç. Dr. Tahir Dalkıran, Uzm. Dr. Yöntem Yaman, Uzm. Dr. Olcay Güngör'e, tez çalışmam süresince benden yardımlarını, desteğini, sabrını ve bilgisini esirgemeyen ve bu çalışmayı bana vererek kendimi geliştirmemi sağlayan tezimin yöneticisi Sn. Doç. Dr. Can Acıpayam'a,

Çalışma kanlarının toplanmasında yardımcı olan Doç. Dr. Süleyman Murat Bakacak ve tüm Kadın Doğum Asistan Doktor ve hemşirelerine, tez yazımı esnasında bilgisine başvurduğum Yrd. Doç. Dr. Nurten Serengeç'e, bu zorlu yol boyunca birlikte yürüdüğüm tüm asistan doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma; her emeğime benimle birlikte ter döken, her zaman en büyük destekçim olan ve emeklerini ödemeye gücümün yetemeyeceği aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**TERM YENİDOĞAN VE ANNELERİNDE VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ
SIKLIĞININ SAPTANMASI VE ERKEN TEDAVİSİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Tuğba ÇETİNKAYA

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

AĞUSTOS - 2017

ÖZET

Vitamin B12'nin en önemli işlevi hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini desteklemesidir. Bu nedenle, yenidoğan ve süt çocukluğu gibi büyümenin hızlı olduğu dönemlerde B12 vitamin eksikliği, diğer dönemlerde görülen anemi semptomlarından çok daha önemli ve ağır semptomlara yol açmaktadır. Eksikliğinde santral ve periferik sinir sistemi, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, kas-iskelet sistemi, hematolojik ve immünolojik sistem üzerinde olumsuz etkileri görülür. Gebelikte anneden bebeğe aktif olarak geçer. B12 vitamini için en iyi kaynak et, süt, balık, yumurta gibi hayvansal proteinlerdir. Bunların anne tarafından tüketilmemesi, B12 vitamin eksikliği için önemli bir nedendir. Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde doğan term yenidoğan ve annelerinde vitamin B 12 eksikliği taraması ve erken tedavisi amacıyla yapılmıştır.

Prospektif olarak planlanan çalışmaya, KSÜ Tıp Fakültesi Hastanesinde doğan term 300 bebek ve anneleri alındı. Annelerin yaş ve gravidası ile yenidoğanların cinsiyet, doğum tartısı, boy ve baş çevresi kaydedildi. Annelerden doğumdan hemen önce ve bebeklerin kordon kanından tam kan sayımı ve B12 vitamini bakıldı. Vitamin B12 düzeyi düşük olan bebeklerden homosistein bakıldı. Bebeğe ve annede vitamin B12 düzeyi için alt sınırı 200 pg/ml olarak alındı. Homosistein için 12 umol/L 'nin üzerindeki değerler yüksek kabul edildi. Vitamin B12 düzeyi düşük ve normal olan anne ve bebekler kendi arasında demografik özellikler (gravida, vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi) ve tam kan sayımı değerleri açısından kıyaslandı.

Çalışmaya dahil edilen 300 olgunun 152'si (%50,67) erkek, 148'i (%49,33) kız idi. Annelerin %55,3'ünde, yenidoğanların ise %41,7'sinde B12 vitamini eksikliği

saptandı. Vitamin B12 düzeyi düşük olan annelerin bebeklerinde B12 vitamini eksikliğinin sıklığı ise %72 olarak belirlendi. Vitamin B12 düzeyi düşük, homosistein seviyesi ölçülen 107 bebeğin % 15,9'unun homosistein düzeyi yüksek bulundu. Gebelik sayısı arttıkça annelerin vitamin B12 düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı, anne ve bebek vitamin B12 düzeyleri ile bebek ağırlığı, boyu ve baş çevresi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edildi. Ayrıca vitamin B12 düzeyi düşük olan bebeklerde ise WBC, RBC, HGB ve HCT değerleri vitamin B12 düzeyi normal olan bebeklere göre düşük iken MPV değerleri daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Vitamin B12 düzeyi düşük olan bebeklerin annelerinin HGB, HCT, MCV ve MCH düşük iken RDW ve MPV yüksek bulundu ($p<0,05$).

Çalışmamızın sonucunda; bölgemizde anne ve bebeklerinde B12 vitamin eksikliğinin yüksek oranda olduğu görüldü. Yenidoğanda vitamin B12 eksikliği olduğu halde klinik bulgu olmamakta, çocuk büyüyüp, eksiklik derinleştikçe klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak, gebelerdeki B12 vitamini eksikliği önlenerek yenidoğanların düşük depo ile doğmaları ve süt çocukluğu döneminde eksikliğe bağlı geri dönüşümsüz olabilen özellikle nörolojik bulguların gelişmesi önlenabilir.

Anahtar kelimeler: B12 vitamini eksikliği, homosistein, yenidoğan, gebelik

**SCREENING AND EARLY TREATMENT OF VITAMIN B12 DEFICIENCY
INCIDENCE IN TERM NEWBORN AND THEIR MOTHERS**

(Specialization Thesis)

Dr. Tuğba ÇETİNKAYA

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL

ABSTRACT

The most important function of vitamin B12 is to promote Deoxyribonucleic acid (DNA) synthesis which is necessary for the cell division and proliferation. For this reason, B12 vitamin deficiency during periods of newborn and infancy when child grows fast, leading to more significant and severe symptoms than the symptoms of anemia seen in other periods. In its absence, has negative effects on the central and peripheral nervous system, gastrointestinal system, cardiovascular system, musculoskeletal system, hematological and immunological system. Actively passes from mother to baby in pregnancy. The best source for B12 vitamin is animal proteins such as meat, milk, fish, eggs. Not consumption of these by the mother is an important reason for the lack of vitamin B12 deficiency. This study is aimed for the scanning and early treatment of Vitamin B12 deficiency in term newborns who borned at the Kahramanmaras Sutcu Imam University Medical Faculty Hospital and their mothers.

The term born 300 babies at the Hospital of KSÜ Medical Faculty and mothers were taken to the prospectively planned study. The age and gravida of mothers and the sex, scale, hight and head circumference of newborns were recorded. Just before the birth from the mothers, and after birth from the cord a complete blood count and B12 vitamins were taken. Homocysteine was studied in babies whose vitamin B12 is low. The lower limit for vitamin B12 levels in the mother and the baby was 200 pg/ml. Values for homocysteine above 12 $\mu\text{mol/L}$ were considered high. Mothers and infants whose vitamin B12 level is low was compared amongst themselves with the demographic properties (Gravida, body weight, height and head circumference) and full blood count values.

Of the 300 cases included in the study, 152 (50.67%) were males and 148 (49.33%) were females. Vitamin B12 deficiencies were detected in 55.3% of the mothers and 41.7% of the newborns. The incidence of vitamin B12 deficiency in infants

of mothers with low levels of vitamin B12 is detected as 72%. Homocysteine levels were measured in 107 babies whose Vitamin B12 levels were low, homocysteine level was found high in 15.9%. As the number of pregnancies increases, vitamin B12 levels significantly decreased, statistically significant negative correlation between maternal and infant vitamin B12 levels, and infant weight, height and head circumference measurements detected. Besides WBC, RBC, HGB and HCT values in infants with low vitamin B12 levels were lower than those of normal B12 levels, while MPV values were detected higher ($p < 0.05$). Mother of the Infants with low levels of vitamin B12 had higher levels of HGB, HCT, MCV and MCH were low, while RDW and MPV were high ($p < 0.05$).

As a result of our study; The vitamin B12 deficiency in the mother and infant was seen to be high in our region. Even if vitamin B12 deficiency is present in the newborn there is no clinical findings, When the child grows up and the defect deepens, clinical signs emerge. As a result, by prevention vitamin B12 deficiency in pregnancy, can prevent newborns from birth with a low depot, and cause irreversible findings, especially neurological findings, due to deficiency during infancy.

Key words: Vitamin B12 deficiency, homocysteine, newborn, pregnancy

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLOLAR DİZİNİ	IX
RESİMLER DİZİNİ.....	X
GRAFİKLER DİZİNİ	XI
KISALTMALAR	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. B12 Vitamini (Kobalaminler).....	3
2.1.1. B12 Vitamini Tanımı ve Tarihçesi	3
2.1.2. Vitamin B12'nin Molekül Yapısı ve Genel Özellikleri.....	3
2.1.3. B12 Vitamininin Besinsel Kaynakları.....	5
2.1.4. B12 Vitamin Gereksinimi	6
2.1.5. B12 vitamininin Biyokimyasal Özellikleri	7
2.1.6. B12 Vitamininin Fizyolojik Önemi ve Fonksiyonu	9
2.1.7. Kobalamin Bağlayıcı Proteinler	11
2.1.8. Kobalaminlerin Emilimi	12
2.1.9. Kobalaminlerin Dokuya Taşınması.....	13
2.1.10. Çocuklarda B12 Vitamin Eksiklik Nedenleri	13
2.1.11. Yenidoğanlarda ve Süt Çocuklarında B12 vitamin Eksikliği	15
2.1.12. B12 Vitamini Eksikliğinin Bulguları.....	16
2.1.13. B12 Vitamin Eksikliğinin Tanısı.....	20
2.1.14. B12 Vitamin Eksikliğinin Tedavisi	22
3. MATERYAL VE METOD.....	24
3.1. Çalışmanın Tasarımı	24
3.2. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Analizi.....	24
3.3. Verilerin Analizi	24
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	25

4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇLAR.....	41
KAYNAKLAR.....	42
EK 1	



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. B12 Vitamini moleül şekli.....	4
Şekil 2. Metiyonin sentezi	7
Şekil 3. Metilmalonil-CoA'dan süksinil-CoA sentezi	8
Şekil 4. Kobalamin metabolizması bozuklukları.....	9
Şekil 5. Vitamin B12 bağımlı metiyonin sentaz enzimiyle metiyonin ve tetrahidrofolat oluşumu	11



TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Bazı yiyeceklerdeki B12 vitamini miktarları	5
Tablo 2. Yaşa ve fizyolojik duruma göre B12 vitamini gereksinimi	6
Tablo 3. Anne ve bebeklerin sosyo demografik ve laboratuvar özellikleri	26
Tablo 4. Annelerin tam kan sayımı değerleri	27
Tablo 5. Bebeklerin tam kan sayımı değerleri	28
Tablo 6. Anne ve bebeklerinde Vitamin B12 eksikliği sıklığı.....	29
Tablo 7. Anne vitamin B12 eksikliği ile bebek vitamin B12 eksikliği sıklığı.....	29
Tablo 8. Anne vitamin B12 düzeyine göre verilerin kıyaslanması	29
Tablo 9. Bebek vitamin B12 düzeyine göre verilerin kıyaslanması.....	30
Tablo 10. Bebek Vitamin B12 eksikliği ile cinsiyet dağılımı sıklığı	30
Tablo 11. Gravidaya göre anne vitamin B12 düzeyleri	31
Tablo 12. Anne ve bebeklerin Vitamin B12 düzeyleri ile veriler arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon katsayıları ve istatistiksel değerlendirmeler.....	32
Tablo 13. Bebek vitamin B12 düzeyi ve bebek tam kan sayımı değerleri	33
Tablo 14. Bebek vitamin B12 düzeyi ve anne tam kan sayımı değerleri	34
Tablo 15. Anne ve bebeklerin Vitamin B12 düzeyleri ile anne ve bebeklerin tam kan sayımı değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon katsayıları ve istatistiksel değerlendirmeler	35

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

Resim 1. a) ve b) Hipersellüler kemik iliği, c) Olgun megaloblast d) Dev myeloid öncüller	17
Resim 2. a) ve b) Oval makrositik eritrositler, c) Hipersegmente nötrofil d) Howell-jolly cisimciği.....	18



GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

Grafik 1. Anne ve Bebek Vitamin B12 Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Grafiği31



KISALTMALAR

WBC	: Lökosit sayısı
RBC	: Eritrosit sayısı
HGB	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
PLT	: Trombosit sayısı
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
TDBK	: Total demir bağlama kapasitesi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
THF	: Tetrahidrofolat
TCII	: Transkobalamin-II
TCI	: Transkobalamin-I
IF	: İntrensek faktör
CbI	: Kobalamin
AdoCbI	: Adenosilkobalamin
MeCbI	: Metilkobalamin
OHCbI	: Hidroksikobalamin
CNCbI	: Siyanokobalamin
SAMe	: S-Adenosilkobalamin
CbIB	: Kobalamin B hastalığı
CbIC	: Kobalamin C hastalığı
CbIE	: Kobalamin E hastalığı
CbIF	: Kobalamin F hastalığı
MMA	: Metilmalonik asit
SCDSC	: Spinal kordun subakut kombine dejenerasyonu
IUGR	: İntrauterin büyüme geriliği
SAM	: S-Adenozil metiyonin
SAH	: S-Adenozil homosistein

AHcy	: Adenozil homosistein
CBS	: Systationin β sentaz
MS	: Metiyonin sentaz
ATP	: Adenozin 3-fosfat
MAT	: Metiyonin adenozil transferaz
SAH	: S-Adenozil homosistein
Hcy	: Homosistein



1. GİRİŞ VE AMAÇ

B12 vitamini suda eriyen, başlıca mikroorganizmalar tarafından sentezlenen ve çeşitli türevleri bulunan, kırmızı renkli bir vitamindir. B12 vitamininin en önemli fonksiyonu, hücrelerin bölünmesi ve çoğalması için gerekli olan DNA sentezini sağlamaktır. Eksikliğinde santral ve periferik sinir sistemi, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, kas-iskelet sistemi, hematolojik ve immünolojik sistem üzerinde olumsuz etkileri olan B12 vitamini, vücutta sentezlenmez B12 vitamini besinlerdeki, özellikle hayvansal gıdalardaki kobalaminden elde edilir. Diyetle yeterli alım olmaması halinde B12 vitamini eksikliği görülür.

Homosistein metabolizması, B12 vitamini tarafından etkilenmektedir, B12 vitamini eksikliğinde total homosistein artar. Bu nedenle vitamin B12 eksikliğinin erken tanısında total homosistein düzeyi önemli bir göstergedir (1). Gebelikte anneden bebeğe aktif olarak geçer. Bebek 25-50 mcg B12 vitamini deposu ile doğar. Büyüme için gerekli olan miktar 0,1 mcg/gün'dür. Yenidoğanın sahip olduğu depo ona 6 ay-1yıl yeter. Vitamin B12 eksikliği çocuklarda, halsizlik, yorgunluk, stomatit, ishal, irritabilite gibi spesifik olmayan klinik bulgular ile seyredildiği gibi; geç tanı konulmuş vakalarda ağır anemi ile birlikte gelişme geriliği, mental motor gerilik, ataksi, paresteziler, hiporeflexi, klonus, kazanılmış motor ve mental fonksiyonların (oturma, yürüme, konuşma, gülme vs...) kaybı, konvülsiyon, ileri dönemde koma görülebilir. Beyin gelişiminin ve myelinizasyonun en hızlı olduğu dönem, doğumdan önceki son 3 ay ve doğumdan sonraki ilk 3-6 aydır. Eğer annede B12 vitamini yetersiz ise bebekte B12 vitamini eksikliği daha erken gelişir (2). B12 vitamin eksikliği erken dönemde teşhis edilip tedavi edilmez ise süt çocuklarında kalıcı nörolojik hasara neden olabilir (3,4). B12 vitamini deposu yetersiz olan çocukların, doğumu takip eden ilk 1 aydaki gelişimleri normaldir. Bunların % 70 'inde klinik bulgular 3-6 ay arasında ortaya çıkar. En sık semptomları letarji, hipotoni ve konvülsiyondur. Bazen koma tablosu görülebilir. Tedaviyi takip eden ilk 3-4 ayda nörolojik bulgular düzelebilir, devam edebilir veya önceki nörolojik bulgular kötüleşebilir. Hastalarda beyin atrofisi, veya hipoplazisi görülebilir. Vakaların bir çoğunda miyelinizasyon tedaviden 12-13 ay sonra tamamlanmaktadır; fakat kraniyal MRI ile demiyelinizasyon bulgularının 3 yıla kadar devam edebildiği gösterilmiştir (5,6). B12 vitamin eksikliği tanısıyla, literatürde farklı zamanlarda yayınlanan, toplam 26 vakayı tek seride toplayan Schneck ve arkadaşları,

vitamin B12 eksikliği olan 24 vakada fiziksel, mental ve motor gelişme geriliği olduğunu, tedavi sonrası 16 vakada tam düzelme olduğunu, 6 vakada ise fiziksel gelişimleri normal olmasına rağmen geç tanı konulduğundan dolayı nörolojik düzelmenin tam olmadığını saptamışlardır (7). Erken tanı ve tedavi önemlidir. Annedeki yetersizliğe bağlı nutrisyonel B12 vitamin yetersizliği, bebeklerde ciddi bir sağlık problemi olabilir. Bu nedenle, bebekte B12 vitamin eksikliğini önlemek için gebenin ve emziren annenin taranması ve desteklenmesi önemlidir (8).

Bu çalışmanın temel amacı maternal ve kordon kanı B12 vitamin düzeylerinin ölçülerek, B12 vitamini eksikliği oranlarının belirlenmesi, eksiklik olan yenidoğanlarda kan homosistein düzeyine bakılması ve erken tedavi edilmesidir. Ayrıca gebelerdeki B12 vitamini düzeyleri ile kordon kanı düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi; bu çalışmanın ikincil amacıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. B12 Vitamini (Kobalaminler)

2.1.1. B12 Vitamini Tanımı ve Tarihçesi

B12 vitamini suda eriyen, 1355,42 dalton molekül ağırlığında, yapısında karmaşık korrin halkası ve merkezinde kobalt iyonu bulunduran, başlıca mikroorganizmalar tarafından, farklı yirmi enzimatik basamak sonunda sentezlenebilen ve çeşitli türevleri bulunan bir vitamindir (9,10). DNA sentezinde önemli bir koenzim olup hematopoezin sürdürülmesi ve sinir sisteminin devamlılığının sağlanması için gereklidir (11). İnsanlar için vitamin B12'nin en önemli kaynakları karaciğer, kırmızı et, yumurta, peynir, süt ve deniz ürünleridir. Baklagil türleri hariç, bitkisel besinlerde normal olarak vitamin B12 bulunmamaktadır (12). 1925 yılında çok şiddetli kansızlığa yakalanmış hastaların karaciğer yemekle tedavi olduğu farkedilmiştir. 1948-1949'da yapılan çalışmalarda sığır karaciğerinden kırmızı kristalize saf halde elde etmeyi başarmışlar ve bu madde vitamin B12 olarak tanımlanmıştır (13).

2.1.2. Vitamin B12'nin Molekül Yapısı ve Genel Özellikleri

B12 vitamini üç bölümden oluşur.

1. Korrin halkası: Bir kobalt (Co) atomu ile onu çevreleyen indirgenmiş dört pirol halkasından oluşan çekirdek kısmıdır. Pirol halkaları aynı düzlem üzerindedir. Bu kısım hemoglobinin porfirin halka yapısına benzer. B12 vitaminlerinde ve koenzimlerinde kobalt tek değerli iyonize Co^{+} şeklindedir (14).

2. Nükleotid grubu: Düzlemin altında kalan, kobalt atomuna ve pirol halkalarından birine bağlı olan bu grup tipik bir nükleotid değildir. Riboza bağlanmış bazik bir madde olarak 5,6-dimetilbenzimidazol içerir (14).

3. Düzlemin üstünde kalan grup: Kobalt atomuna bağlı olan bu grubun vitamin etkisi için mutlaka bulunması gerekmez. Bu gruptan yoksun olan ve sadece diğer iki gruptan oluşan bileşiğe "kobalamin" (Cbl) adı verilir. Üçüncü grubun bağlanması daha etkin B12 vitamini türevlerinin (vitamerlerin) oluşmasını sağlar (14).

Bu son ek kısmına göre B12 vitamini dört gruba ayrılır:

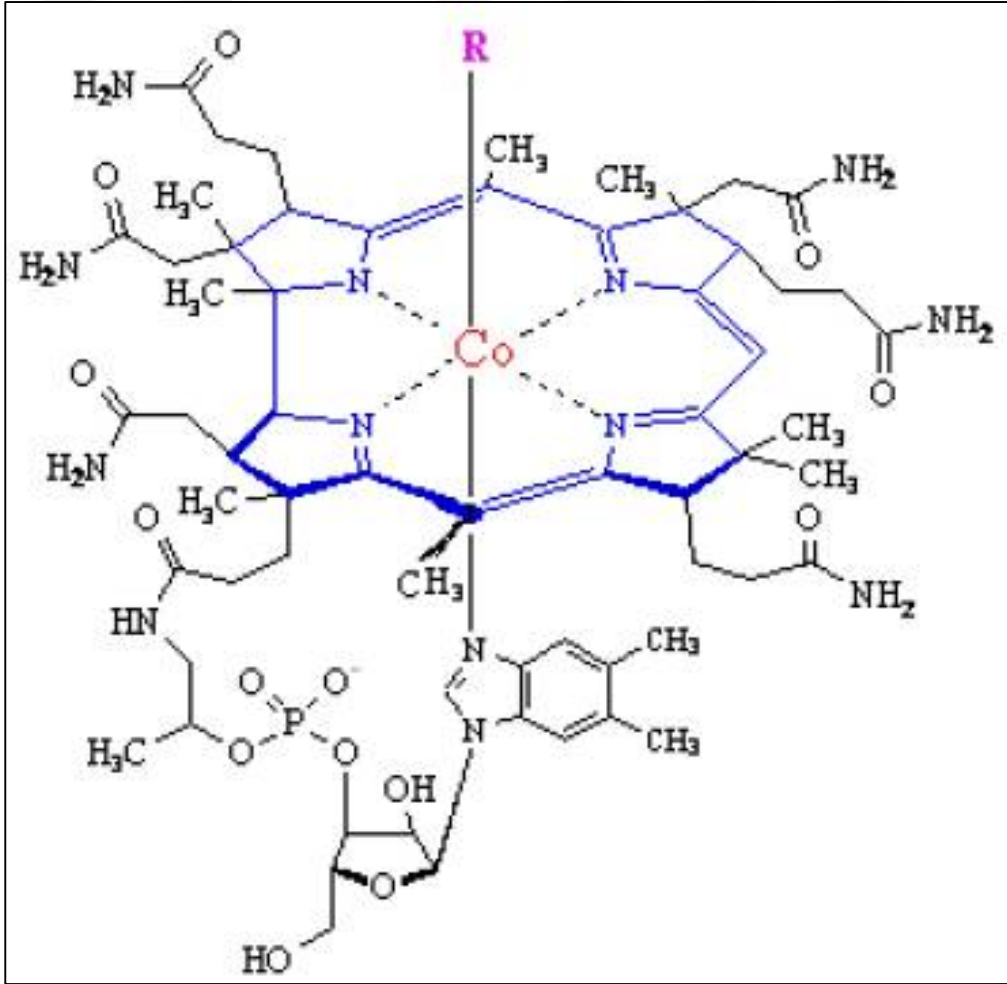
a. Siyanokobalamin (CNCbl): R grubu olarak siyanür (CN) grubu içerir. Vücut sıvılarında ve hücrelerde çok az bulunur. Stabil bir bileşik olduğundan ilaç olarak kullanılır ve B12 vitamininin ticari preparatıdır.

b. Hidroksikobalamin (OHCbl): R grubu olarak hidroksil (OH) grubu içerir. Aktif koenzim türlerinin prekursorudur. Gıdalarda ve vücutta en fazla bulunan türevidir. Fakat ilaç olarak kullanıldığında transkobalamin hidroksikobalamin (TC-OHCbl) bileşiğine karşı antikor gelişmektedir.

c. Adenzilkobalamin (AdoCbl): R grubu olarak 5'-deoksiadenozil grubu içerir. Hücrelerde aktif koenzim olarak görev alır.

d. Metilkobalamin (MeCbl): R grubu olarak metil grubu içerir. İnsan plazmasındaki B12 vitamininin %70 'ini oluşturur. Vücutta aktif koenzim olarak görev alır.

Siyanokobalamin ve hidroksikobalamin sitoplazmada MeCbl'e ve mitokondrilerde adenzilkobalamine dönüştürülebilir (14-16).



Şekil 1. B12 Vitamini moleül şekli (17)

2.1.3. B12 Vitamininin Besinsel Kaynakları

İnsan kalın bağırsağında bakteriler tarafından üretilen B12 vitamini emilememektedir. İnce bağırsakta sentez edilen ve emilen miktar değişen intestinal floraya bağlı olarak çok az ve yetersizdir (18,19-21). Bu nedenle insanlar gıda kaynaklı vitamin B12 ye bağımlıdır (22). Vitamin B12 kaynakları karaciğer, böbrek, et, süt, yumurta, peynir, yağ, balıketi ve kümes hayvanlarıdır. Et daha çok hidroksikobalamin ve adenoilkobalamin içerirken, sütte ise esas olarak metil ve hidroksikobalamin bulunmaktadır. Geviş getiren hayvanlar ve tavşan eti, kümes hayvanlarından daha çok vitamin B12 içermektedir. İnek sütü koyun sütünden 510 kat daha fazla vitamin B12 içerir (23-25). Ayrıca midye, istiridye, ahtapot, balık ve balık yumurtası gibi deniz ürünlerinde de B12 vitamini bulunmaktadır. Baklagil hariç, bitkisel besinlerde B12 vitamini bulunmaz (10).

Tablo 1. Bazı yiyeceklerdeki B12 vitamini miktarları (26)

Yiyecek	Mikrogram (µg)	Günlük gereksimi karşılama yüzdesi*
Karaciğer (85 gr), pişirilmiş	70.7	1.178
Alabalık (85 gr), pişirilmiş, yaban	5.4	90
Süt (1 bardak), az yağlı	1.2	18
Yumurta (1 tane), kaynatılmış	0.6	10
Tavuk (85 gr), göğüs, kızartılmış	0.3	5

* FDA tarafından geliştirilen ve tüketicilerin spesifik bir vitaminin yiyecekte az veya çok miktarda olduğunu belirlemelerine yardım eden referans değerleridir. Eğer bir yiyecek maddesi günlük gereksiniminin %20 veya daha fazlasını karşılıyorsa o vitamin için yüksek bir besin kaynağıdır. Ancak düşük yüzdeleri sağlayan yiyecekler de sağlıklı bir diyetle katkıda bulunabilmektedir.

İnsan vücudunda vitamin B12 depolarının günde yaklaşık %0.10.2'si harcanmaktadır. Vitamin B12 anne sütünde ortalama 0.42 µg/L bulunmaktadır. Anne sütü, içeriğindeki haptokorrin yüksek vitamin B12 bağlama kapasitesine sahiptir (23-25). MeCbI anne serumunda olduğu gibi benzer oranda anne sütünde de en fazla bulunan kobalamindir. İnek sütünde en çok AdoCbI bulunur (27). Vitamin B12 fazla alınması durumunda karaciğer ve diğer dokularda kolaylıkla depo edilmektedir (23, 25, 28). İlaç olarak kullanılan B12 vitamini *Streptomyces griseus* kültürlerinden izolasyonla elde edilerek hazırlanır (14,29).

2.1.4. B12 Vitamin Gereksinimi

Dünya Sağlık Örgütü; yetişkinler için 1mcg/gün, emziren kadınlar için 1,3 mcg/gün, hamile kadınlar için 1,4 mcg/gün ve süt çocukları için 0,1 mcg/gün miktarında oral kobalamin alınması gerektiğini belirtmiştir. Birçok ülkede, yetişkinlerde, ortalama kobalamin alımının 1mcg/günden daha az olduğu tespit edilmiştir (30). İnsanlarda depo edilen vitamin B12 miktarı yaklaşık 2 mg kadardır. büyük bir kısmı karaciğerde depo edilmektedir (31). Vitamin B12 deposu vücudun 3-4 yıllık ihtiyacını karşılayabilmektedir. Bu nedenle, eksikliğin görülmesi için en az 3-4 yıl geçmesi gerekir (32). Vücuttaki kobalaminin günlük kaybı yaklaşık %0,1'dir (33). Çocuklarda ihtiyaç ilk aylarda 0,4 µg/gün iken, yaşla artarak puberte döneminde 2,4 µg/gün'e çıkmaktadır (22). Anne sütündeki vitamin B12 düzeyi, genellikle plazmadaki vitamin B12'den daha yüksektir. Vitamin B12'nin az miktarları bile etkilidir bu nedenle normal vitamin B12 deposu ile doğan bebeklerde bu kaynaktan alınan vitamin yeterli olabilmektedir (25, 34).

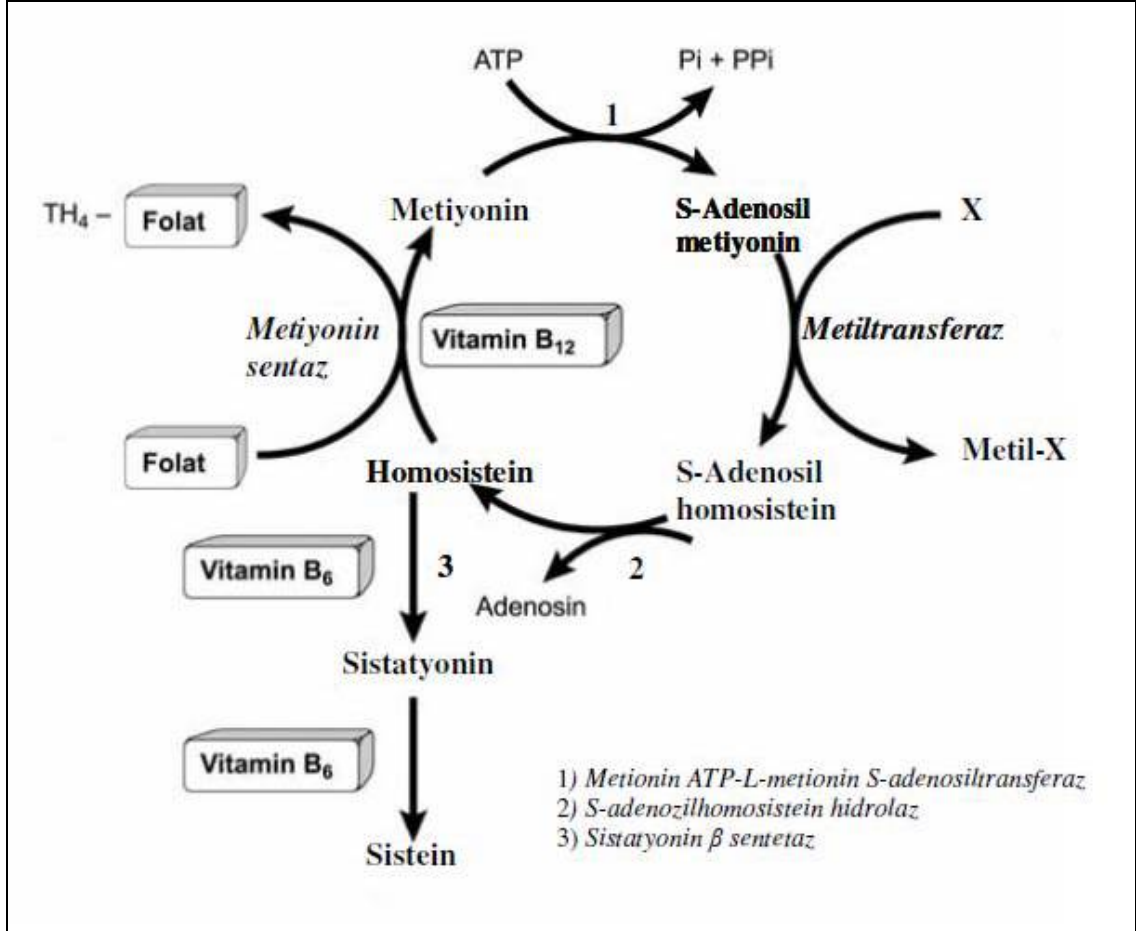
Tablo 2. Yaşa ve fizyolojik duruma göre B12 vitamini gereksinimi (29)

YAŞ	GÜNLÜK GEREKSİNİM (µg /gün)
0 – 6 AY	0,4
7 – 12 AY	0,5
1 – 3 YAŞ	0,9
4 – 8 YAŞ	1,2
9 – 13 YAŞ	1,8
14 – 18 YAŞ	2,4
> 19 YAŞ	2,4
GEBELER	2,6
EMZİREN ANNELER	2,8

2.1.5. B12 vitamininin Biyokimyasal Özellikleri

Vitamin B12 insanlarda 2 önemli reaksiyonda koenzim olarak görev alır.

Birinci Reaksiyon: Homosisteinin metiyonin sentaz enzimi aracılığıyla, metiyonin aminoasidine dönüştürülmesidir. Sitoplazmada gerçekleşir. Koenzim olarak metilkobalamin (MeCbl) görev alır. Bu tepkimede aynı zamanda folat koenzimi (N5metiltetrahydrofolat) (5-metil-THF) de gerekmektedir.



Şekil 2. Metiyonin sentezi (35)

Bu reaksiyon bozulduğunda metiyoninin plazma seviyeleri düşer ve buna bağlı gelişme geriliği gözlenir. Hem folat hem de kobalamin eksikliğinde megaloblastik anemi ile sonuçlanabilecek ciddi bozukluklar görülür (21, 30, 36).

İkinci Reaksiyon: Propiyonat katabolizmasında bir basamaktır. Burada metilmalonil CoA Metil malonil CoA mutaz enzimi tarafından süksinil CoA 'ya dönüştürülür. Bu tepkimede 5-deoksi AdoCbl koenzimi görev alır (37, 38).

Şekil 3. Metilmalonil-CoA'dan süksinil-CoA sentezi (35)

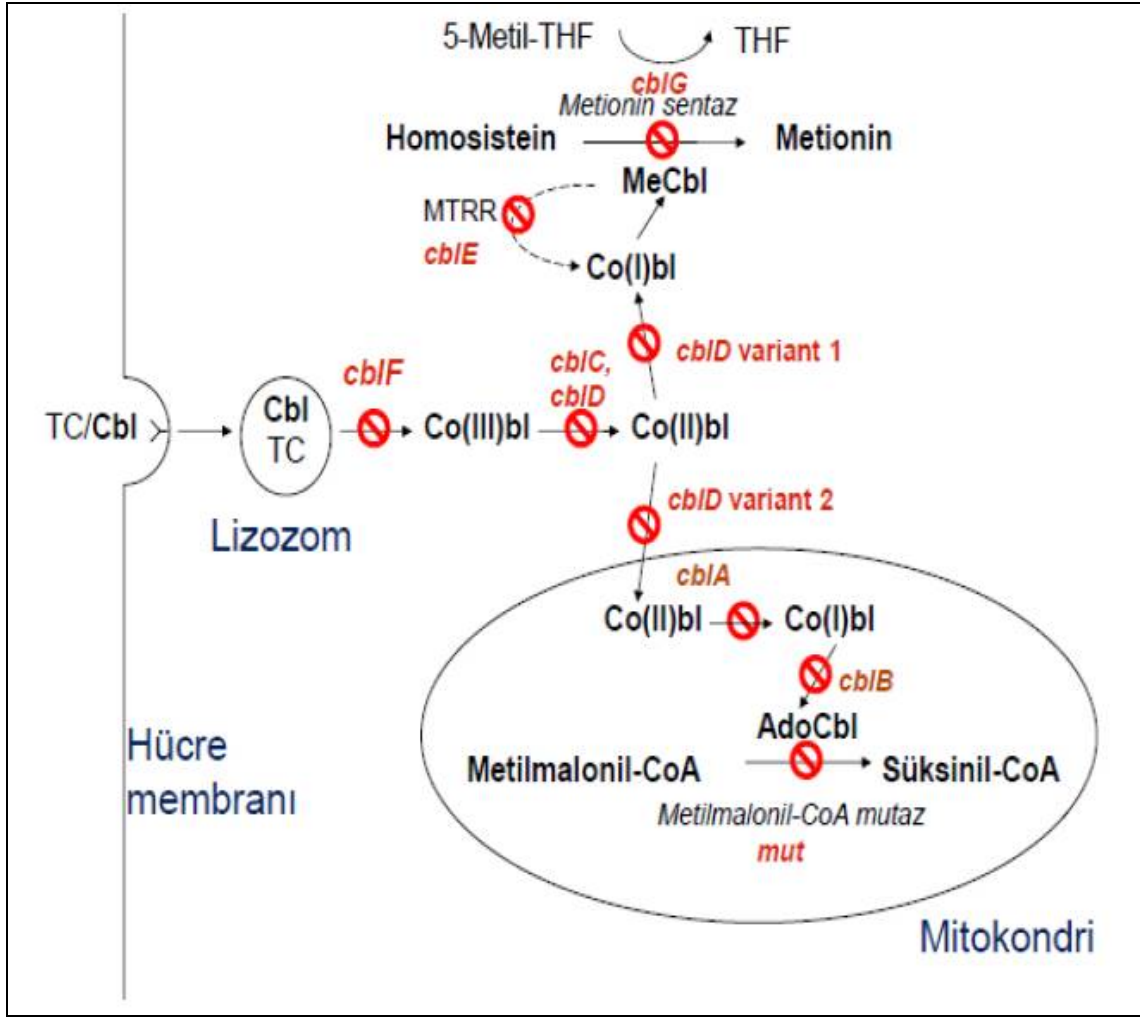
Kobalamin eksikliğinde iki reaksiyonda gerçekleşemez ve toksik maddeler olan homosistein ve metilmalonil CoA seviyeleri idrar ve plazmada artar. Metilmalonil CoA artışı vitamin B12 eksikliğine özgüdür, homosistein artışı vitamin B12 eksikliği, folik asit eksikliği veya her ikisinin de eksikliğinde ortaya çıkmaktadır (25, 39). Homosistein vasküler endotel hasarına, Metilmalonil CoA ise metabolik asidoza neden olur.

Metiyonin sentezi ve Kullanımı: Metiyonin diyetle alınır ve emilir. Plazmadaki metiyonin transport sistemi aracılığı ile hücre içine ve serebrospinal sıvıya geçer. Hücresel metiyonin ATP-L-Metiyonin S-Adenoziltransferaz enzimi aracılığı ile adenzinleşir ve S-Adenozil metiyonin (SAME) meydana gelir (30).

S-Adenozilmetiyonin: Birçok reaksiyonda metil grup vericisidir. Fosfotidilkolin, miyelin, melatonin, katekolaminler, DNA ve RNA sentezinde fonksiyon görür. Metil grubu bırakıldıktan sonra S-Adenozilhomosistein (AHCy) oluşur (30).

Adenozilhomosistein: S-adenozilhomosistein hidrolaz enzimi tarafından homosistein ve adenezine hidrolize edilir (30). Daha sonra homosistein, metiyonin sentaz enzimi tarafından tekrar metiyonine dönüştürülebilir (remetilasyon). Metiyonin sentaz enzimi aktivitesi için bir koenzim olarak enzime bağlanan, MeCbl gereklidir (30).

Metil-malonil CoA Mutaz: Bu enzimin rol aldığı reaksiyon mitokondri içinde meydana gelir. Reaksiyonun gerçekleşmesi için AdoCbl sentezlenmelidir. Oluşan AdoCbl daha sonra Metil-malonil CoA mutaza bağlanır ve enzim aktifleşir. Kobalamin eksikliğine bağlı bu yolun hasarlanması ile birlikte, istenmeyen biyokimyasal etkiler oluşur. Plazmada ve idrarda artmış metilmalonikasit (MMA) seviyeleri görülür. MMA birikimine sekonder yan etkiler oluşur. Bunlar asidoz, hiperglisemi, olasılıkla diğer enzimlerin inhibe edilmesi ve kemikliğinde kök hücre proliferasyonunun inhibe edilmesidir (40-43).



Şekil 4. Kobalamin metabolizması bozuklukları (44)

2.1.6. B12 Vitamininin Fizyolojik Önemi ve Fonksiyonu

B12 vitamininin en önemli görevi, hücrelerin bölünmesi ve çoğalması için gerekli olan DNA sentezini sağlamaktır. Vitamin B12 eksikliğine en hassas olan sistemler çoğalma hızının yüksek olduğu hematopoetik sistem özellikle eritropoetik seri ve gastrointestinal sistemdir. Vitamin B12 hematopoetik hücrelerin ve bağırsak epitelyum hücrelerinin normal şekilde çoğalması, gelişmesi, bölünmesi ve tetrahidrofolat (THF) üretiminde görev alır. İkinci önemli görevi santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemindeki bazı nöronların normal yapı ve fonksiyonlarını sürdürmelerini sağlamasıdır. Hematolojik ve nörolojik etkilerin birbirinden bağımsız olduğu düşünülmektedir (10, 45, 46).

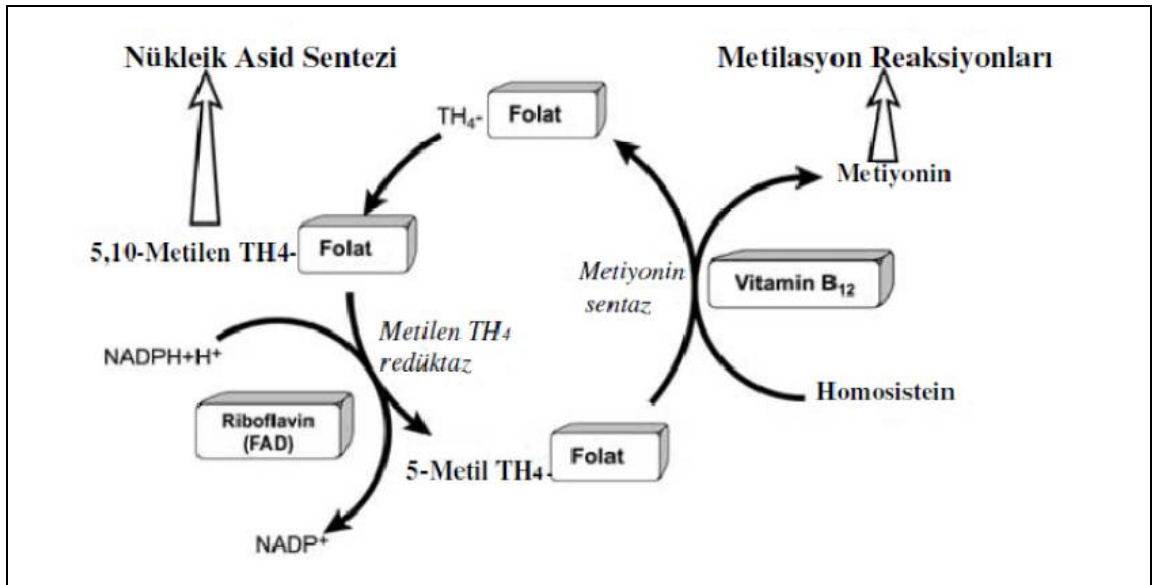
Bunu destekleyen başlıca bulgular:

1. Pernisyöz anemi ve B12 vitamini eksikliğine bağlı megaloblastik anemi vakalarında anemi ile birlikte her zaman nörolojik hasar olmaz. Bazen belirgin hematolojik bozukluk olmadan da nörolojik bozukluk ortaya çıkabilir.

2. Nörolojik ve hematolojik bozukluğun birlikte bulunduğu vakalarda bunların şiddeti arasında çoğunlukla bir paralellik yoktur.

3. B12 vitamin eksikliğine bağlı anemilerde folik asit tedavisi verildiğinde hematolojik bozukluk düzeldiği halde nörolojik bozukluk çoğunlukla düzelmez, bazen daha da kötüleşebilir.

Folik asitin etkin formu tetrahidrofolattan (THF) hücre içinde sentezlenen THF türevleri, DNA yapımı için gerekli timidilatın sentezi, pürin ve pirimidin bazlarının sentezi için gerekli olan tek karbon ekleme reaksiyonlarını gerçekleştirirler. Bu türevlerin sentezi MChI aracılığı ile yapılır. (10, 45, 46). VitaminB12 eksikliğinde, folatın etkin formu olan THF hücre içinde azalır ve folat kofaktörleri siklusunu ve ona kenetli DNA sentezine bağlı reaksiyonlar yavaşlar veya durur. Buda kemikiliğindeki megaloblastik değişikliğin temelini oluşturur. Eritrosit prekürsörü ana hücrelerde çekirdeklerin bölünmesi yavaşlar ama sitoplazmanın olgunlaşma hızı aynıdır. Bunun sonucunda anormal yapılı büyük hücreler oluşur ve normoblastların yerini alır (megaloblastik eritropoez) Bununla beraber bazı hücreler parçalanır ve ölür (inefektif eritropoez) (10, 47).



Şekil 5. Vitamin B12 bağımlı metiyonin sentaz enzimiyle metiyonin ve tetrahidrofolat oluşumu (35)

Kemik iliğinden kana geçen hücreler de anormaldir. Böylece kanda makroovalosit ve poikilositik eritrositler ve hücre parçaları ortaya çıkar ve cogunlukla Hb'den fakirdir. B12 vitamini eksikliği fazla ise kemik iliğinde granülosit ve trombosit üreten hücrelerin çoğalması da bozulur ve sonuç olarak aneminin yanında bisitopeni veya pansitopeni görülebilir (14, 35, 48). B12 vitamini eksikliğinde metiyonin ve onun türevi olan S-adenozilmetiyoninin azalması nedeniyle myelin ve nöron membranı fosfolipidlerinin transmetilasyonu bozulur ve esas olarak spinal kord ve serebral korteksi tutan, demiyelinizasyon ve artmış nöron yıkımının eşlik ettiği bir nörolojik bozukluk olan “subakut kombine dejenerasyon” gelişir (14,49).

2.1.7. Kobalamin Bağlayıcı Proteinler

1. İntrensek faktör: İntrensek faktör (İF), insan mide fundus mukozasının parietalhücrelerinde sentez edilmektedir. Isıya dayanıksız ve alkali ortamda stabil olan bir glikoproteindir. Özellikle kobalamine bağlanmadığı zaman asit pH'da peptik sindirimehassastır. İF'ün her 1 mg'ı yaklaşık 30 mcg kobalamin bağlamaktadır. Günlüksekrete edilen miktar 40-80 mcg kobalamin bağlamak için yeterlidir. CbI-IF kompleksiince bağırsaktan emilir. IF geni 11.kromozom üzerindedir (21, 30).

2. Transkobalamin II: Transkobalamin II (TCII); ince bağırsak hücrelerinden veyadepolardan B12 vitaminini alıp, kullanan dokulara taşımada görev yapar. TCII; makrofajlar, enterositler, fibroblastlar, hepatositler, kalp, dalak, böbrek hücreleri, midemukozası ve endotelyum gibi hücrelerde sentezlenen ve glikolize olmamış birproteindir. TCII, plazmada, serebrospinal ve seminal sıvılarda bulunur ve Kobalamine bağlandığında kendi kendine veya diğer proteinler ile polimerize olmaktadır. Plazma turnoverçok hızlıdır. B12 vitamini aktivitesi olmayan korrin analogları için afinitesi düşüktür. Plazmada TCII 'ye hem MeCbI hem de AdCbI bağlanırken, TCI'ye sadece MeCbI bağlanır (30, 50-52).

3. Haptocorrinler: Haptocorrinler, TCO, TCI, TCIII, R- bağlayıcı protein vekabalofilin olarak da adlandırılmaktadırlar. Haptocorrinler farklı derecelerde glikozile olmuş, benzer yapıya sahip glikoproteinlerdir. Bunlar miyeloid hücreler ve diğer birçok hücre tarafından sentez edilmektedir. Haptocorrinler; plazma, safra, tükürük, gözyaşı, anne sütü, amniyon sıvısı, seminal sıvı gibi birçok sekresyonda ve granülositler,

trombositler, tükürük bezleri ve hepatoma hücrelerinde bulunurlar. En önemli kaynak ise granülositlerdir (21,53). Plazmada kobalaminlerin %80-90'ı haptokorrinlere bağlanmaktadır. Haptocorrinlerkobalamin bağlayıcı proteinlerin içerisinde kobalamine en büyük afiniteyi gösterir. Bununla birlikte haptocorrinler B12 vitamin aktivitesinden yoksun diğer korrinlere bağlanmak için daha yüksek afiniteye sahiptirler (53). Plazmadaki B12 vitamininin çoğundan kobalamin bağlayan TCI sorumludur (30). Besin ile alınan aktif kobalaminler ve kobalamin analogları haptocorrinlerle bağlanır ve karaciğere taşınırlar. Bir kısmı safra ile sekrete edilmektedir. Gerçek kobalaminler İF'e bağlanıp, bağırsakta tekrar emilmekte, analogları ise atılmaktadır (54). Haptocorrinler aynı zamanda B12 vitamininin üriner atılımını azaltıp depolanmaya yardımcı olur. Ayrıca B12 vitaminini koruyarak ve B12vitamininin mikroorganizmalar tarafından kullanımını engelleyerek konakçı savunmasında önemli bir rol üstlenirler. Konjenital haptocorrin yokluğu olan hastaların bir bölümünde B12 vitaminine yanıt vermeyen atipik nörolojik bulgular gelişmektedir (21).

2.1.8. Kobalaminlerin Emilimi

Proteine bağlı olmayan kobalamin, ağızda dilaltında emilebilir. Asıl besin kaynağı olan, hayvansal gıdalarla alındığı zaman B12 vitamini proteine bağlıdır ve dilaltında emilemez (21, 30, 55, 56). Gıdalardaki proteine bağlı kobalaminler midede sindirim sırasında pepsin, gastrik asit ve proteazlar aracılığı ile serbestleşir. Bu basamak B12 vitamini emilimi için esastır. Atrofik gastritte ise vitamin B12 serbestleşemez. Mide ve tükürük sekresyonunda bulunan R-bağlayıcı protein, serbest kobalamin ve analogları ile birleşir. Midede kobalamin-R-bağlayıcı protein birleşimi oluşur. Duedonumun alkali ortamında pankreatik enzimler aracılığı ile R-bağlayıcı protein sindirime uğrar ve serbestleşen kobalamin (aktif kobalamin), gastrik glikoprotein olan İF 'e bağlanır. İnaktif kobalamin analogları İF'e bağlanamaz. İF 59 kDa ağırlığında bir glikoproteindir, midenin parietal hücrelerinden hidroklorik asit ile birlikte salgılanır. Bir molekül İF iki molekül vitamin bağlar.B12 vitamini –İF kompleksi proteolitik sindirime dirençlidir. Bu kompleks endositoz ile hücre içine alınır. Kobalamin bazal memrandan portal kan dolaşımına geçer ve B12 vitamini TCII proteinine bağlanır. Kısmi bozulan İF ise salınır.İleal İF-CbI reseptörü dağılımı bireylerde değişiklik gösterir. İnce bağırsakta bir seferde reseptöre bağlanabilen İF-CbI kompleksinin maksimum miktarı, yaklaşık 1,5 mcg'dır. Kobalamin beslenmeden 8-12 saat sonra İF'e bağlanır. Kobalaminlerin

fizyolojik emilimi için İF'e bağlanmaları gerekir. İF'e bağlandığında diyetle alınan kobalaminlerin % 70'i emilir. IF yokluğunda hastalara fazla miktarda kobalamin (100-1000 mcg) ağız yolundan verildiği zaman basit difüzyon gibi olası spesifik olmayan mekanizma aracılığı ile düşük oranda (% 0,1-% 1) ince bağırsaktan emilir (21,30, 57, 58).

2.1.9. Kobalaminlerin Dokuya Taşınması

Kobalamin TCII taşıyıcı proteini aracılığı ile ince bağırsak hücrelerinden veya vücuttaki depolardan, B12 vitamin gereksinimi olan dokulara taşınır. TCII, plazmada total B12 vitamininin yaklaşık % 10-30'unu bağlar. Geriye kalan kobalaminler, haptocorrinlere özellikle TCI'e bağlıdır. TCII farklı dokulara kobalamin taşır. Bu dokuların hücreleri TCII-CbI kompleksi için reseptör taşımaktadır (21). TCII-CbI kompleksi hücreye ulaştığında lizozomlara alınır, kompleks lizozomal enzimler tarafından parçalanır ve vitamin OHCbI formunda TCII' den serbestleşir. Sonrasında OHCbI, MeCbI ve AdoCbI formlarına dönüşür. Lizozomlarda serbest kalan kobalaminin sitoplazmaya geçişi için spesifik transport sistemi gerekmektedir. Bu sistemde bir defekt meydana gelmesi durumunda kobalamin -F (CbI-F) hastalığı ortaya çıkar (59-62). TCI hemen hemen yalnızca MeCbI bağlarken TCIII hem MeCbI hem de AdoCbI'ni bağlar (21). Ortalama total vücut B12 vitamini miktarı 1-4 mg'dır. B12 vitamininin % 60'ı karaciğerde, % 30'u kaslarda depolanır. Günlük ortalama 1,4 mcg B12 vitamini safrayla ince bağırsağa sekrete edilir ve normal kişilerde safraya sekrete edilenin % 50'si (0,7 mcg) tekrar emilir. B12 vitamininin enterohepatik dolaşımı vitaminin vücutta korunmasında rol oynamaktadır (54).

2.1.10. Çocuklarda B12 Vitamin Eksiklik Nedenleri

Çocuklarda B12 vitamin eksikliğinin nedenleri yetersiz alım (<2 µg/gün), emilim defekti ve konjenital transport - metabolizma bozuklukları olarak sınıflandırılabilir (9, 30, 56).

I. Yetersiz B12 vitamini Alınması

A) Diyetteki Eksiklik (<2 µg/gün): Vejeteryan ve vegan beslenme, makrobiyotik diyet (hayvansal proteini düşük diyet), yetersiz beslenme, malnutrisyon

B) Annedeki Eksiklik: Bebeklerde B12 vitamin eksikliğinin en önemli nedeni annedeki B12 vitamin eksikliğidir. Annedeki eksiklik (plasenta yoluyla geçiş eksikliği ve anne sütündeki eksiklik).

C) Kötü diyet uygulamaları: Uygun olmayan diyet, özel diyet mamalarıyla beslenme (Fenilketonüri gibi).

II. B12 Vitamini Emilim Bozukluğu

A) İntrensek Faktör eksikligi veya fonksiyon bozukluğu

1. Konjenital Pernisyöz Anemi(doğumsal İF yokluğu ve/veya fonksiyon bozukluğu)

2. Gastrik mukozal hasar (koroziv gastrit, mide rezeksiyonu parsiyel/total)

3. Otoimmün juvenil pernisyöz anemi (gastrik otoantikorlar)

4. Atrofik gastrit

B) Azalmış mide asit salgısı: Mide asit salgısını azaltan ilaçların uzun süre kullanımı

C) Pankreas yetmezliği

D) İnce bağırsakta B12 vitamini için kullanım yarışması

1. Bakterilerin aşırı çoğalması

a) İnce bağırsak divertikülü

b) Kır bağırsak sendromu

c) Fistüller

d) Anostomazlar

e) Aklorhidri

f) Skleroderma

2. Parazit enfestasyonları

a) Diphillobothrium latum (serbest Cbl veya IF-Cbl ile beslenir)

b) Giardia intestinalis

c) Strongyloides stercoralis

E) İleumdan emilimin bozulması

1. Tropikal ve nontropikal sprue

2. Regionel enterit

3. İleumu ilgilendiren cerrahi girişimler veya bypass (volvulus, darlık, travma)

4. İnfiltratif hastalıklar (Lenfoma, Liposarkom, Whipple sendromu)

5. İmmerslund-Grasbeck hastalığı (Anormal ileal reseptörler)

6. İleum tuberkülozu
7. Emilimi azaltan ilaçlar (Kolşisin, Neomisin, Metformin, PAS)
8. Megaloblastik anemiye sekonder gelişen mukoza hasarı
9. Zollinger Ellison sendromu
10. Helikobakter pylori enfeksiyonu

III. B12 Vitamini Transport Defektleri ve Metabolizma Bozuklukları

A) Transport Defektleri

1. TCII eksikliği (Konjenital, Geçici, Kısmi TK II eksikliği)
2. R-bağlayıcı protein eksikliği

B) Metabolizma Bozuklukları

1. Konjenital

- a) Adenozilkobalamin eksikliği: CbIA ve CbIB hastalığı
- b) Metilkobalamin eksikliği: CbIE ve CbIG hastalığı
- c) Kombine Adenozilkobalamin ve Metilkobalamin eksikliği: CbIC, CbID ve CbIF hastalığı

d) Metilmalonil Co-Mutaz eksikliği

2. Edinsel

- a) Karaciğer hastalığı
- b) Nitrik oksite maruz kalma
- c) Protein – enerji malnütrisyonu
- d) İlaç alımını takiben B12 vitamini emilim ve kullanım bozukluğu (aminosalisilik asit, klorokin, neomisin, etanol, kolşisin, oral kontraseptif ajanları ve metformin) (9, 30, 56).

2.1.11. Yenidoğanlarda ve Süt Çocuklarında B12 vitamin Eksikliği

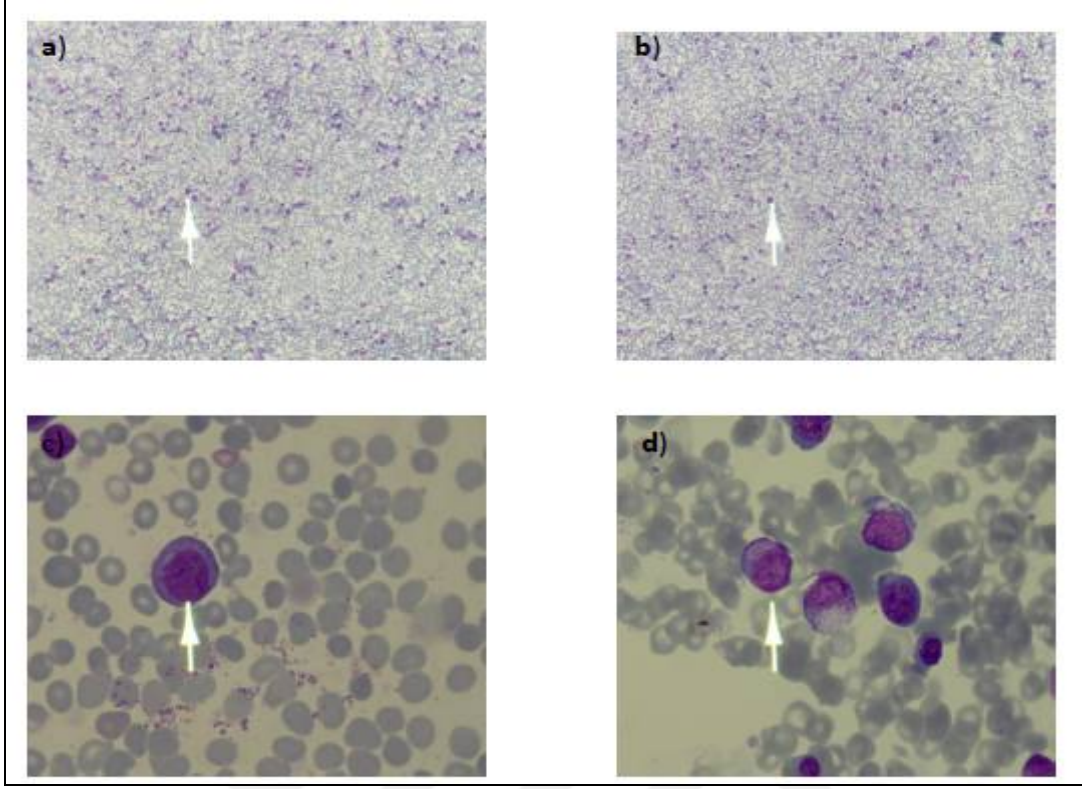
Yetişkinlerde B12 vitamini deposu 2-3 mg'dır. Yeterli B12 vitamini deposu olan annelerin yenidoğan bebeği, 25 mcg B12 vitamini deposuna sahipken, B12 vitamin eksikliği olan annelerin bebeğinde B12 vitamin deposu yaklaşık 3-5 mcg'dır. Kolostrum ve/veya yaşamın ilk hafta sütü, daha sonraki sütlerden çok dahafazla miktarda B12 vitamini içerir (63,64). Anne sütündeki B12 vitamini miktarı diyetle alım ile ilişkilidir. Yenidoğan bebeğin B12 vitamin deposu eksik olsa dahi, yaşamın en az birkaç haftası için yeterlidir (65, 66). Yeterli B12 vitamini ile doğan sağlıklı süt çocuklarında, serum B12 vitamini 6.aya doğru azalır ve ek gıda almaya başladıktan sonra, serum B12

seviyesi tekrar artar. Ek gıda alımı gecikirse veya başlanmaz ise 6.aydan sonra B12 vitamin eksikliği oluşma riski artmaktadır (2,67). Gebelikte son trimester ve doğumdan sonraki ilk 3-6 ay beyin gelişiminin ve myelinizasyonun en hızlı olduğu dönemdir (2). B12 vitamin eksikliği olan anne bebeğinin, son trimesterdeki miyelizasyonu yavaş olacağından, doğumda serebral atrofi ve hipoplazi olabilir (6). B12 vitamin eksikliği erken dönemde teşhis edilip tedavi edilmez ise süt çocuklarında kalıcı nörolojik hasara neden olabilir (3, 4, 68). B12 vitamini deposu yetersiz olan çocukların % 70 'inde klinik bulgular 3-6 ay arasında ortaya çıkar. En sık bulgular letarji, hipotoni ve konvülsiyondur. Bazen koma tablosu görülebilir. Hastaların birçoğunda miyelizasyon tedaviden 12-13 ay sonra tamamlanmaktadır; ama kraniyal MRI ile demiyelinizasyon bulgularının 3 yıla kadar devam edebildiği bilinmektedir. Erken tanı ve tedavi önemlidir (5, 6).Süt çocuklarında bazen anemi ve makrositoz olmayabilir veya değişebilir derecede pansitopeni mevcut olabilir. Kemik iliğinde belirgin megaloblastik değişiklikler görülmeyebilir. Tanı; düşük serum B12 vitamini seviyesi, diğer destekleyici testler, tedaviye cevap, annenin B12 vitamin durumu ve diyetin araştırılması ile konabilir (30).

2.1.12. B12 Vitamini Eksikliğinin Bulguları

Çocuklarda B12 vitamin eksikliği halsizlik, yorgunluk, solukluk, stomatit, gelişme geriliği veya irritabilite gibi spesifik olmayan klinik bulgular ile ortaya çıkabilir (30). Vitamin B12 eksikliğinden esas olarak hızlı çoğalan dokular, özellikle kemik iliği, gastrointestinal sistemin (GIS) iç yüzeyi ve sinir sistemi etkilenmektedir. Bu durum megaloblastik anemi, gastrointestinal semptomlar ve nörolojik gelişme geriliği olmak üzere üç klinik tabloya neden olmaktadır (25, 69, 70).

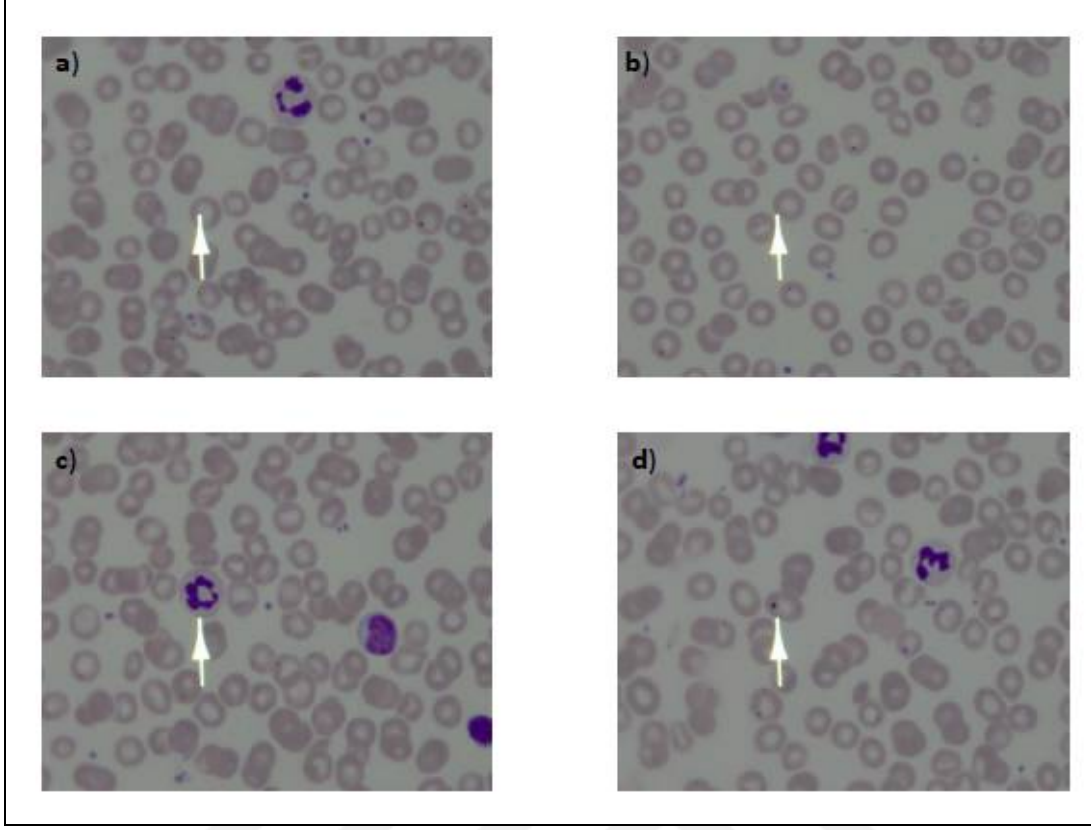
Hematolojik Bulgular: En önemli hematolojik bulgu megaloblastik anemidir. Anemiye bağlı solukluk, halsizlik, çabuk yorulma, kardiyomegali ve kalp yetmezliği bulguları, sistolik üfürüm, hepatomegali görülebilmektedir (25). Periferik kan yaymasında; oval makrositik eritrositler, hipersegmente nötrofiller görülmektedir (25, 70).



(KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Arşivi)

Resim 1. a) ve b) Hipersellüler kemik iliği, **c)** Olgun megaloblast **d)** Dev myeloid öncüller

Kemik iliği incelemesinde; eritroid seride hiperplazi ve megaloblastik değişiklikler, anormal vakuollü dev myelosit, metamyelosit ve band nötrofiller, megakaryosit çekirdeklerinde hipersegmentasyon görülmektedir (28). Hematolojik diğer bulgular lökopeni (özellikle nütropeni) ve trombositopenidir. Hematolojik bulgular olmaksızın da belirgin vitamin B12 eksikliği olabileceği unutulmamalıdır (70).



(KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Arşivi)

Resim 2. a) ve b) Oval makrositik eritrositler, c) Hipersegmente nötrofil d) Howell-jolly cisimciği

Gastrointestinal Bulgular: Bazı hastalarda iştah kaybı, bulantı, kusma, hafif kilo kaybı, kabızlık, diyare, ikter, glossitis, aftöz stomatit ve ağızda pamukçuk gibi gastrointestinal bulgular ön planda olup, anemi ve nörolojik bulgular daha hafif seyretmektedir (69). Gastrointestinal bulguların nedeninin mukoza hücrelerindeki megaloblastik değişiklikler olduğu düşünülmektedir (70).

Nörolojik Bulgular: Sinir sistemi tutulum derecesi ile aneminin şiddeti arasında bir ilişki yoktur. Anemi olmadan vitamin B12 eksikliği tespit edilen hastaların % 25'inden daha fazlasında, nörolojik bulgular saptanmıştır (71). Nörolojik semptom ve bulguların ana nedeni sinir hücrelerindeki ilerleyici demiyelinizasyondur (9).

B12 vitamini eksikliğine bağlı nörolojik hasar üç ana teoriyle açıklanmıştır.

1. B12 vitamin eksikliğinde SAM'e dönüşecek metiyoninin sentez edilememektedir.

SAM, myelinin bir parçası olan fosfotidilkolinin (birçok sinirden izole edilebilen yağ asidi materyali) üretimi için gereklidir (72, 73).

2. MetilmalonilCoA'nın (üç karbonlu molekül) süksinil CoA'ya (dört karbonlu molekül) dönüşümünde eksiklik, propiyonil CoA (üç karbonlu molekül) ve metilmalonilCoA'nın (üç karbonlu molekül) birikmesi ile sonuçlanır. MetilmalonilCoA, yağ asidi sentezinde malonil CoA'nın kompetitif inhibitörüdür. Yağ asitleri, normal olarak numaralandırılmış karbon molekülüne ikişer karbon eklenerek meydana gelir. Yağ asiti sentezinde malonil CoA yerine, metilmalonilCoA geçtiğinde yani üç karbonlu moleküllerin eklenmesi ile olağan olmayan 15 veya 17 karbonlu aşırı miktarda anormaldallı zincirli yağ asitleri sentezlenir ve bu anormal yağ asitleri sinir hücrelerinin zarında yapısal değişikliklere neden olur (9, 7).

3. B12 vitamini eksikliğinde, dokularda dengesiz bir şekilde oluşan sitokinler, tümör nekrozis faktör ve epidermal büyüme faktörü gibi hormon benzeri moleküller aracılığı ile sinirlerde hasar oluşur (74).

Nörolojik problemleri olan hastalarda kobalamin eksikliğinin tanısı sadece serum kobalamin seviyesi ile değil aynı zamanda dokudaki kobalamin seviyesini yansıtan ve daha spesifik olan serum homosistein ve metilmalonik asit düzeylerine bakılarak konulmalıdır. Eğer B12 vitamini eksikliği tedavi edilmez ise nörolojik hastalık ilerleyicidir ve kliniğinin şiddeti semptomların süresi ile doğrudan ilişkilidir (71). Yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde (<3 ay) görülebilen semptomlar emme güçlüğü, uykuya eğilim, hipotoni veya hipertoni, nöbetler ve komadır. Geç süt çocukluğu (>3 ay) ve erken çocukluk (<10 yaş) döneminde görülebilen semptomlar, nöromotor gelişimde yavaşlama ve gerileme, huzursuzluk, uykuya eğilim, zihinsel gerilik, ensefalopati, nistagmus, nöbetler, spastik parezi (subakut kombine dejenerasyon), ekstrapiramidal bulgular ve nöropatidir. Geç çocukluk döneminde (>10 yaş) görülebilen bulgular ise önceki dönemlere ait hafif gelişimsel gerilik, zihinsel gerilik, davranış bozuklukları, ensefalopati, miyelopati (subakut kombine dejenerasyon) ve nöropatidir (49). Manyetik rezonans bulguları, spinal kord T 2 görüntülerinde sinyal artışı, beyin atrofisi ve miyelinizasyonda gecikmedir (75). B 12 vitamini eksikliğinde görülen nöropsikiyatrik değişiklikler dorsal ve lateral spinalkolonların subakut kombine dejenerasyonu sonucu ortaya çıkar. Dorsal ve lateral spinal kolonların subakut kombine dejenerasyonu simetriktir ve bacaklar kollardan daha çok tutulur, parestezi, ataksi, kuvvet kaybı, vibrasyon ve pozisyon duyusunun azalması, spastisite, klonus, depresyon, kişilik değişiklikleri ve tat, koku veya görme duyularındaki anormallikler görülebilir (76,77).

2.1.13. B12 Vitamin Eksikliğinin Tanısı

İyi bir anamnez ile bebeğin beslenme şekli, ek gıdaya başlama zamanı ve anneninbeslenme şekli mutlaka sorgulanmalı ek olarak cerrahi müdahale, hastalık ve parazit olup olmadığı araştırılmalıdır. Tam kan sayımı, serum B12 vitamin düzeyi, kemik iliği incelemesi, total homosistein ve metil malonik asit düzeyi ile B12 vitamin eksikliği tanısı konulduktan sonra etyolojisi araştırılmalıdır.

Tam Kan Sayımı: Makrositik anemi görülebilir. Makrositik anemiye, nötropeni ve trombositopeni sıklıkla eşlik eder. MCV ve MCH artmıştır. B12 vitamin eksikliği ile beraber demir eksikliği anemisi, kronik inflamatuvar hastalık anemisi veya talasemi hastalığı birlikteliği varsa MCV’deki artış maskelenebilir (56,78).

Periferik Yayma: Anizositoz, poikilositoz ve fragmentasyonlu oval makrositik eritrositler ve hipersegmente nötrofiller görülür. Howell-jolly cisimcikleri ve normoblastlar görülebilir. Nötrofil hipersegmentasyonu iyi yapılmış periferik yaymada, 100 segmentli nötrofil arasında beş loplu en az 5 tane veya daha fazla nötrofil veya altı loplu 1 veya daha fazla nötrofil mevcudiyeti olarak tanımlanır (30).

Kemik iliği incelemesi: Kemik iliği hipersellülerdir ve genellikle her üç serielemanlarında megaloblastik değişiklikler mevcuttur. Eritroid seride hiperplazi ve geç dönemde nükleuslu megaloblastik eritrositler, dev metamiyelositler ve band’lar, artmış hipersegmente ve büyük megakaryositler bulunur (30,79, 80).

Biyokimyasal bulgular: İnefektif eritropoeze bağlı, artmış laktat dehidrogenaz, artmış trasferrin satürasyonu, bilirubin ve demir seviyeleri tespit edilir. Serum kolesterol, lipit, alkalen fosfataz, potasyum ve immunglobulin seviyeleri azalmış olabilir. Bu değişiklikler kobalamin eksikliğine özgül değildir. Fakat kobalamin tedavisinden sonra düzelmeleri kobalamin yetersizliğine bağlı olduğunu gösterir (30,71).

B12 Vitamin Serum Düzeyleri: Genellikle normal serum düzeyi aralığı 200-900 pg/ml’dir. 100 pg/ml altındaki seviyeler yetersizlik tanısını koydurmalıdır. B12 vitamini düzeyi 100 pg/ml’den düşük olan hastalarda genellikle megaloblastik anemi görülmektedir. B12 vitamin düzeyi 100 pg/ml’den daha düşük olan hastaların ancak % 20-30’unda kemikiliğinde megaloblastik değişiklikler gösterilmiştir (10, 30,56).

Hastaların bir bölümünde, anemi ve serum seviyesinde kobalamin düşüklük olmadan fonksiyonel kobalamin eksikliği gelişebilir. B12 vitamin emilimi olmayan hastalarda, Azalmış TCII-Cb kompleksi, B12 vitamininin emilim yetersizliğinin bir

göstergesi olabilir. Çünkü total serum kobalamin düzeyinin azalmasından önce, kobalamin bağlayan TCII seviyelerinde azalma görülür (30).

Serum Metil Malonik Asit ve Total Homosistein Seviyesi: Kobalamin eksikliğinde dokular, metilmalonik asit gibi kobalamin bağımlı enzimlerin substratlarını, yeterli düzeyde metabolize edemezler. Bunun sonucunda Pernisyöz anemili hastaların bir kısmının idrarında metilmalonik asit tespit edilmiştir. Kobalamin yetersizliği olan hastalarda plazmada MMA düzeyi artmıştır. MMA seviyeleri B12 vitamini tedavisinden birkaç gün veya hafta sonra normal sınırlara döner (5, 30). Kobalamin yetersizliği veya folat yetersizliği olan hastaların % 80'inden daha fazlasında, plazmada artmış total homosistein seviyesi bulunur. Total plazma homosistein seviyesi, vitamin B12 tedavisinden birkaç gün veya hafta sonra normal sınırlara döner (5, 30,81). Homosistein metabolizması, B12 vitamini ile beraber, B6 vitamini ve folik asit tarafından etkilendiğinden, B12 vitamini eksikliği tanısında, artmış MMA seviyeleri, artmış homosistein seviyelerinden daha anlamlıdır. B12 vitamin eksikliği tanısında artmış MMA ve total homosistein seviyeleri, düşük serum B12 vitamin seviyesinden çok daha sensitiv tanısal göstergedir (1).

Schilling Testi: Test üç basamaktan oluşur. İlk basamakta radyoaktif işaretli B12 vitamini (CNCb₁) 0,5-1 mcg (57Co –B12 vitamini) açlık sonrası ağız yolu ile hastaya verilir. Radyoaktif işaretli B12 vitamininin dokularca tutulumunu önlemek ve bağlanmabölgelerini doyurmak için, iki saat sonra 1000 mcg radyoaktif olmayan B12 vitamini (CNCb₁) intramüsküler olarak verilir. İlk testten 72 saat sonra testin ikinci basamağına geçilir. İşaretli B12 vitamini, kapsül içerisindeki ticari intrensek faktörle birlikte verilir. Üçüncü basamakta schilling testi nadir olarak uygulanır. Bu aşamada bağırsaklarda B12 vitamini kullanan mikroorganizmaları elimine etmek için, 5gün süreli bağırsak mikroorganizmalarına etkin olan antibiyotik verildikten sonra, ikinci basamakta olduğu gibi test uygulanır. Her aşamada, 24 saat süre ile idrar toplanır. İlk aşama testte, normal bireylerde ağız yolundan verilen radyoaktif B12 vitamininin idrarla atılımı % 15'in üzerinde iken, pernisyöz anemili hastalarda % 5'in altındadır. Eğer neden intrensek faktör eksikliği ise ikinci aşamadaki testte radyoaktif B12 vitamini itrahının normal düzeylere gelmiş olması beklenir. Eğer neden bağırsak parazitleri veya mikroorganizmaların aşırı çoğalması ise üçüncü aşamadaki schilling testinde normal sonuçlar elde edilebilir (9,30,56).

Deoksiüridin Supresyon Testi: DNA sentezi ile ilgili olarak deoksiüridin baskılama testi folat ve/veya vitamin B 12 durumunun değerlendirilmesinde kullanılan duyarlı bir in vitro testtir. Fakat her laboratuvarında yapılma olanağı yoktur. Bu test kemik iliği hücreleri, lenfositler veya tam kana uygulanabilir. Timidilat DNA sentez basamaklarında, folat ve kobalamin koenzim fonksiyonu görürler. Deoksiüridin, timidin oluşturmak üzere, metilasyonu için folat ve/veya B12 vitamini gerektirir. Eksikliğinde hücre içinde deoksiüridin birikmesi, timidilat sentaz enziminin azalmış aktivitesini gösterir (9, 30).

Diğer Testler: Tanıyı doğrulamak için diğer testler arasında histamin uyarısıyla mide asiditesi, mide sıvısındaki IF içeriği, paryetal hücrelere ve IF'e karşı serumda antikorlar, mide biyopsisi, serum holo-TK II ölçümü, ileal hastalık şüphesi varsa baryum çalışmaları ve ince bağırsak biyopsisi sayılabilir (75,82).

2.1.14. B12 Vitamin Eksikliğinin Tedavisi

Altta yatan hastalığın tedavisinin dışında vitamin B12 eksikliğinin tedavisi yerine koymadır. Hastalara genellikle siyanokobalamin formunda parenteral tedavi uygulanmaktadır (70). Hafif ve asemptomatik vakalarda diyet değişiklikleri veya altta yatan nedenin düzeltilmesi uygun bir yaklaşım olarak görülmekle birlikte, vakaların birçoğunda vitamin B12 uygulanması gerekmektedir. Ciddi anemisi olan erişkinlerde tedavinin başlangıcı esnasında yüksek doz kobalamin kullanımı sonrası hipokalemiye bağlı ani ölüm gözlenmiştir. Farklı tedavi seçenekleri bulunmakla birlikte, ciddi anemisi olan çocuklarda başlangıçta düşük siyanokobalamin dozları (0,2 µg/kg, subkütan, 2 gün), gerekli olduğunda potasyum desteği ve transfüzyon ile aneminin parsiyel olarak düzeltilmesi önerilmektedir. Düşük başlangıç dozlarını takiben bir hafta süreyle 1000 µg/gün ve sonrasında 100 µg/hafta dozunda bir aylık tedavi önerilmektedir. Malabsorbsiyona bağlı vitamin B12 eksikliklerinin uzun süreli tedavisinde, aylık 100-1000 µg idame dozu önerilir (25, 70). Başka bir tedavi yaklaşımı, ilk birkaç gün tedaviye potasyum desteği ile birlikte 25-100µg/gün dozunda parenteral vitamin B12 ile başlanması, idame tedavinin ise 200-1000µg dozunda aylık olarak verilmesidir (28).Ağız yolundan 3 ay süreyle her gün 2000 µg vitamin B12 alınmasının, ayda bir 1000 µg intramusküler (IM) enjeksiyon kadar etkili olduğu gösterilmiştir (4). Fakat konjenital vitamin B12 eksikliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada, oral vitamin B12 tedavisi ile hematolojik bulgular toparlarken metil malonik asit ve homosistein

düzelelerinin yüksek, holo-transkobalamin düzelelerinin düşük kaldığı gözlemlenmiştir (83).

Vitamin B12 karaciğerde büyük oranda depolanır. Depo edilen vitamin B12 vücudun 3-4 yıllık ihtiyacını karşılayabilmektedir. Yetersiz vitamin B12 alımına bağlı eksiklik olan çocuklarda tedavi sonrası B12 depoları doldurulduktan sonra, idame tedaviye gerek yoktur. Fakat beslenme şekli eksikliğin ortaya çıkmasını önleyecek biçimde düzenlenmelidir (70).



3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Bu çalışma, Şubat 2016 ile Nisan 2017 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi Hastanesinde doğan term 300 bebek ve anneleri alındı. Çalışma için KSÜ Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Ek 1). Çalışmaya dahil edilecek gebeler, doğum öncesi çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Gebelerin yaş, gebelik sayısı (gravida), bebeklerin ise cinsiyetleri, doğum tartıları, boyları ve baş çevreleri not edildi. Tüm bebeklerden doğum esnasında kord kanından tam kan sayımı, vitamin B12, vitamin B12 si 200 pg/ml den düşük olan bebeklerden homosistein düzeyi, gebelerden ise doğuma yakın tam kan sayımı ve vitamin B12 düzeyine bakıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri zamanında doğum olması ve tekli doğum olması olarak belirlendi. Prematüre doğumlar (≤ 37 hafta) ve çoğul gebelikler çalışmaya dahil edilmedi. Sezeryan doğum yapan vakalar çalışmaya alındı.

3.2. Kan Örneklerinin Toplanması ve Laboratuvar Analizi

Gebelerden doğuma yakın tam kan sayımı, B12 vitamini, Doğum esnasında kordon kanından alınan örneklerden tam kan sayımı, B12 vitamini, homosistein düzeyleri çalışıldı. Tam kan sayımı (tam kan sayımı için EDTA'lı tüpe 2cc) KSÜ Tıp Fakültesi Laboratuvarında, SYSMEX cihazı ile aynı günde çalışıldı. B12 vitamini ve homosistein için örnek materyaller 4000 devirde 5 dakika santrifüj edilip serumları ayrılarak -20 °C çalışılana kadar saklandı. Alman venöz kanlardan (vitamin B12 ve homosistein için jelli tüpe 4cc), vitamin B12 düzeyi kemiluminesan yöntemi ile (SIEMENS ADVIANCENTAUR XP İmmunoassay sistem cihazı ile), homosistein düzeyi ise kemiluminesan yöntem ile (SIEMENS IMMULITE 2000XPİ cihazı ile) çalışıldı.

3.3. Verilerin Analizi

Gebelerdeki vitamin B12 durumuna göre yenidoğanlardaki eksiklik durumu değerlendirildi. Ayrıca çalışmamızda bebek vitamin B12 ve homosistein düzeylerinin, bebek cinsiyet, tartı, boy, baş çevresi, tam kan sayımı ve anne vitamin B12 düzeyi yanısıra, tam kan sayımı, anne yaşı, annenin gravidası ile ilişkisi olup olmadığı

araştırıldı. Serum B12 vitamini düzeyi kullanılan kitin referans aralığı 200-982 pg/mL idi. 200 pg/ml'nin altı değerler hem gebeler hem de bebekler için eksiklik sınırı olarak kabul edildi (70). Serum homosistein düzeyini kullanılan kitin referansları 5–12 $\mu\text{mol/l}$ idi ve referans aralığı kabul edildi.

B12 vitamin düzeyi düşük bulunan anne ve çocuklara, B12 vitamin türevi olan siyanokobalamin ampul ile tedavi verildi.

3.4. İstatiksel Değerlendirme

Deneylerden elde edilen sonuçlar “SPSS 16.0 for Windows” istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile, varyansların homojenliği ise “Homogeneity of Variance Test-Levene İstatistiği” ile test edildi. Normal dağılıma uyan ve varyansları homojen olan verilerin analizinde Bağımsız örneklem için T testi “Independent Sample T Test” ve bağımsız örneklem için tek faktörlü varyans analizi “One –Way ANOVA” kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar için ise “Tukey Testi” kullanıldı. Normal dağılıma uymayan ve varyansları homojen olmayan verilerin analizinde ise “Mann-Whitney U Testi” ve “Kruskal-Wallis Varyans Analizi” kullanıldı. İkişerli karşılaştırmalar için Mann-Whitney U Testi kullanıldı ve Bonferroni düzeltmesi yapılarak istatistiksel anlamlılık değerlendirildi. Niteliksel verilerin analizinde “Ki-kare Testi” kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değerlendirmesi için yanılma olasılığı (P değeri) 0,05 olarak seçildi. Test sonuçları $P < 0,05$ ise anlamlı kabul edildi. Non-parametrik ikişerli karşılaştırmalarda test sonuçları $P < 0,017$ ise anlamlı kabul edildi. Parametrik test koşullarını sağlayan parametreler arasındaki ilişkiyi analiz etmek için Pearson, parametrik test koşullarını sağlamayan parametreler arasındaki ilişkiyi analiz etmek için Spearman korelasyon katsayıları kullanıldı. Tüm değerler (ortalama \pm standart sapma) şeklinde gösterildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma kapsamında toplam 300 anne ve bebeği değerlendirildi. Bebeklerin cinsiyet dağılımı %50,67 (152) erkek, %49,33 (148) kız idi. Bebeklerin ortalama doğum ağırlığı $3273,84 \pm 472,97$ gr, ortalama doğum boyu $51,12 \pm 2,68$ cm ve ortalama baş çevresi uzunluğu $35,74 \pm 1,31$ cm olarak ölçüldü. Annelerin yaş aralığı 17-48 yaş arasında olup ortalama $29,92 \pm 5,74$ yıl idi. Annelerin %13,3'ünün ilk , %23,3'ünün ikinci, %63,3'ünün üç ve daha üstü gebeliği idi. Annelerin ortalama vitamin B12 düzeyi $219,97 \pm 102,82$ pg/ml, bebeklerin ortalama vitamin B12 düzeyi ise $245,45 \pm 131,49$ pg/ml olarak ölçüldü. Vitamin B12 düzeyi 200 pg/ml'nin altında olan bebeklerin ortalama homosistein düzeyi $8,94 \pm 4,49$ $\mu\text{mol/l}$ idi (Tablo 3).

Tablo 3. Anne ve bebeklerin sosyo demografik ve laboratuvar özellikleri

	Ortalama±Standart Sapma	Minimum-Maksimum
Anne yaşı (yıl)	$29,92 \pm 5,74$	17-48
Gravida	$3,13 \pm 1,54$	1-9
Anne B12 vitamini (pg/ml)	$219,97 \pm 102,82$	73,00-856,00
Bebek B12 vitamini (pg/ml)	$245,45 \pm 131,49$	69,00-908,00
Bebek homosistein ($\mu\text{mol/l}$)	$8,94 \pm 4,49$	2,11-30,70
Bebek doğum ağırlığı (gr)	$3273,84 \pm 472,97$	2000,00-4570,00
Bebek doğum boyu (cm)	$51,12 \pm 2,68$	44,00-60,00
Bebek baş çevresi (cm)	$35,74 \pm 1,31$	32,00-40,00

Hastanemizin normal referans total homosistein seviyeleri 5-12 $\mu\text{mol/L}$ aralığındadır. Homosistein seviyesi 12 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üstü yüksek kabul edildi. Buna göre B12 si düşük homosistein seviyesi ölçülen 107 bebeğin homosistein seviyesi %16,8 (18)'inin düşük ($4,14 \pm 0,84$), %67,3 (72)'ünün normal ($8,25 \pm 2,04$), %15,9 (17)'unun yüksek ($16,92 \pm 4,30$) olarak bulundu.

Çalışmaya katılan anne ve bebeklerin tam kan sayımı değerleri Tablo 4 ve Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 4. Annelerin tam kan sayımı değerleri

	Ortalama±Standart Sapma	Minimum- Maksimum
WBC (mm ³)	11257,70±3016,99	5270,00-27350,00
RBC (x10 ⁶ / mm ³)	4,12±0,48	1,43-5,54
HGB (g/dL)	11,46±1,41	7,90-14,60
HCT (%)	34,46±3,79	24,00-43,00
MCV (fL)	86,42±47,25	62,30-89,20
MCH (pg)	27,88±3,07	17,80-35,40
MCHC (g/dL)	33,18±1,25	27,30-36,90
RDW (%)	18,97±9,81	11,90-64,10
PLT (mm ³)	218553,33±62758,39	68000,00-444000,00
MPV (fL)	10,42±2,37	6,20-33,20

WBC: **White Blood Cell** (lökosit sayısı), RBC: **Red Blood Cell** (eritrosit sayısı), HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, MCV: **Mean Corpuscular Volume** (Ortalama eritrosit hacmi), MCH: **Mean Corpuscular Hemoglobin** (Ortalama eritrosit hemoglobini), MCHC: **Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration** (Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu), RDW: **Red Cell Distribution Width**(Eritrosit dağılım genişliği), PLT: Trombosit sayısı, MPV: **Mean Platelet Volume** (Ortalama trombosit hacmi).

Tablo 5. Bebeklerin tam kan sayımı değerleri

	Ortalama±Standart Sapma	Minimum-Maksimum
WBC (mm ³)	11699,66±8032,11	2180,00-111000,00
RBC (x10 ⁶ / mm ³)	4,25±0,45	2,52-5,70
HGB (g/dL)	15,49±8,97	9,10-16,80
HCT (%)	46,15±5,12	28,80-59,90
MCV (fL)	108,63±6,88	77,80-131,90
MCH (pg)	35,29±1,87	26,60-40,40
MCHC (g/dL)	32,52±1,28	28,70-36,10
RDW (%)	16,78±1,31	12,50-22,50
PLT (mm ³)	252380,00±62134,08	21000,00-473000,00
MPV (fL)	10,12±0,92	6,50-13,60

WBC: **White Blood Cell** (lökosit sayısı), RBC: **Red Blood Cell** (eritrosit sayısı), HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, MCV: **Mean Corpuscular Volume** (Ortalama eritrosit hacmi), MCH: **Mean Corpuscular Hemoglobin** (Ortalama eritrosit hemoglobini), MCHC: **Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration** (Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu), RDW: **Red Cell Distribution Width**(Eritrosit dağılım genişliği), PLT: Trombosit sayısı, MPV: **Mean Platelet Volume** (Ortalama trombosit hacmi).

Vitamin B12 düzeyi; annelerin %44,7 (134)'sinde 200 pg/ml'nin üstünde (normal), %55,3 (166)'ünde 200 pg/ml'nin altında (düşük) bulundu. Bu annelerden doğan bebeklerin ise %58,3 (175)'ünde 200 pg/ml'nin üstünde, %41,7 (125)'sinde 200 pg/ml'nin altında saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Anne ve bebeklerinde Vitamin B12 eksikliği sıklığı

Vitamin B12 düzeyi	Normal n (%)	Düşük n (%)
Anne	134 (44,7)	166 (55,3)
Bebek	175 (58,3)	125 (41,7)

Vitamin B12 düzeyi düşük olan annelerin bebeklerinde vitamin B12 eksikliğinin daha fazla görüldüğü saptanmıştır (p=0,000) (Tablo 7).

Tablo 7. Anne vitamin B12 eksikliği ile bebek vitamin B12 eksikliği sıklığı

Bebek Vitamin B12 düzeyi	Anne Vitamin B12 düzeyi		P Değeri
	Normal	Düşük	
Normal n (%)	99 (56,6)	76 (43,4)	0,000
Düşük n (%)	35 (28,0)	90 (72,0)	

Annelerin vitamin B12 düzeyine göre veriler karşılaştırıldığında; Annelerin vitamin B12 düzeyi, gravida sayısı, bebeklerin vitamin B12 düzeyi, doğum ağırlığı ve boyları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. Anne vitamin B12 düzeyine göre verilerin kıyaslanması

	Anne Vitamin B12 düzeyi		P Değeri
	Normal	Düşük	
Anne yaşı (yıl)	29,49±5,60	30,27±5,84	0,239
Gravida	2,81±1,38	3,39±1,61	0,001
Anne B12 vitamini (pg/ml)	298,53±107,30	156,55±28,58	0,000
Bebek B12 vitamini (pg/ml)	286,41±144,26	212,39±109,99	0,000
Bebek homosistein (µmol/l)	7,18±2,76	9,53±4,86	0,122
Bebek doğum ağırlığı (gr)	3195,24±449,70	3337,29±483,01	0,009
Bebek doğum boyu (cm)	50,76±2,68	51,41±2,66	0,016
Bebek baş çevresi (cm)	35,59±1,35	35,86±1,28	0,093

Bebeklerin vitamin B12 düzeyine göre veriler karşılaştırıldığında; bebeklerin vitamin B12 düzeyi, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi, annelerin vitamin B12 düzeyi ve gravidası arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Bebek vitamin B12 düzeyine göre verilerin kıyaslanması

	Bebek Vitamin B12 düzeyi		P Değeri
	Normal	Düşük	
Anne yaşı (yıl)	30,03±5,82	29,77±5,63	0,699
Gravida	2,90±1,42	3,46±1,63	0,002
Anne B12 vitamini (pg/ml)	248,73±117,93	179,70±56,34	0,000
Bebek B12 vitamini (pg/ml)	308,14±139,99	157,69±29,67	0,000
Bebek doğum ağırlığı (gr)	3216,00±455,63	3354,82±486,59	0,012
Bebek doğum boyu (cm)	50,84±2,46	51,51±2,93	0,018
Bebek baş çevresi (cm)	35,59±1,36	35,94±1,22	0,018

Vitamin B12 düzeyi 200 pg/ml'nin üstünde olan bebeklerin %48,6 (86)'sı erkek, %51,4 (90)'ı kız idi, vitamin B12 düzeyi 200 pg/ml'nin altında olan bebeklerin ise %53,6 (67)'sı erkek, %46,4 (58)'ü kız idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı sıklığı açısından fark yoktu (kikare= 0,738; p=0,390) (Tablo 10)

Tablo 10. Bebek Vitamin B12 eksikliği ile cinsiyet dağılımı sıklığı

Bebek Vitamin B12 düzeyi	Erkek	Kız
Normal n (%)	85 (48,6)	90 (51,4)
Düşük n (%)	67 (53,6)	58 (46,4)

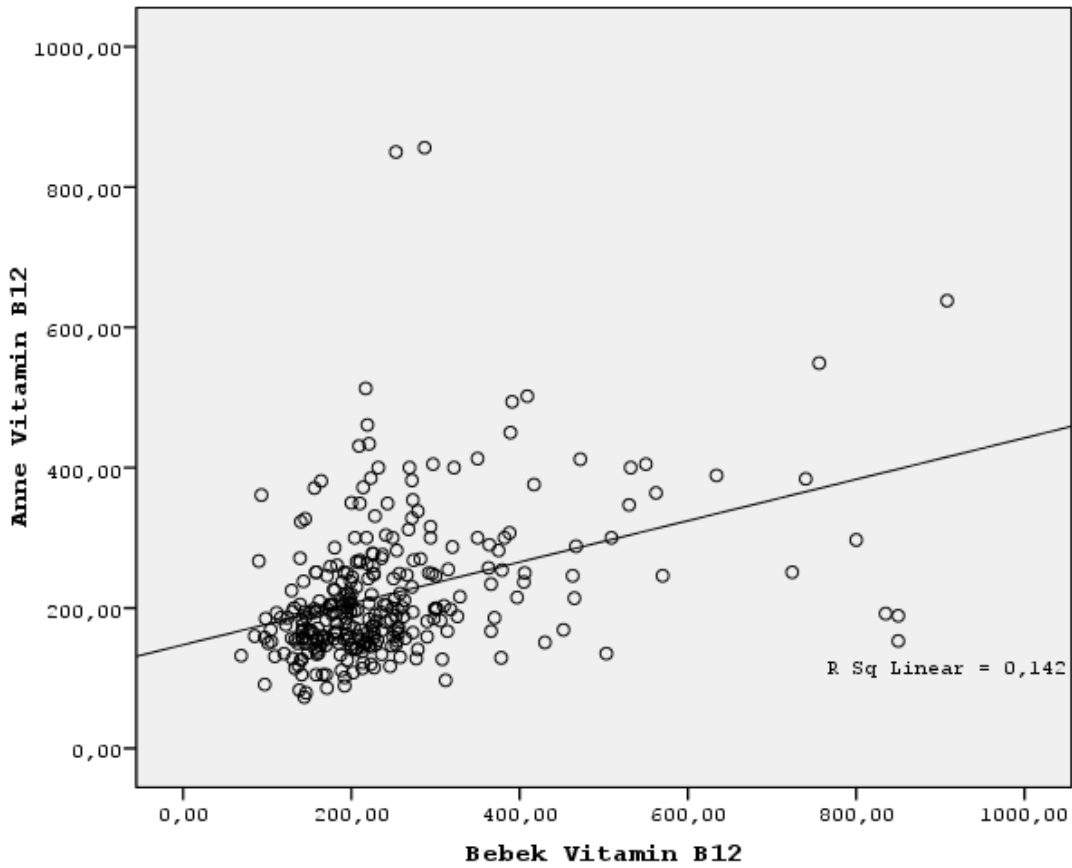
Gravidaya göre vitamin B12 düzeylerine bakıldığında; ilk gebeliği olanlarda vitamin B12 düzeyi 246,35 ± 98,10 iken, ikinci gebeliği olanlarda 230,63± 87,56, üçüncü gebeliği olanlarda ise B12 düzeyi 210,49 ± 107,98 idi. Gebelik sayısı arttıkça annelerin vitamin B12 düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı görüldü (p=0,004). Ancak, 1.ile 3. ve üstü gebelik arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenirken (p=0,004); 1.ve 2. gebelik arasında ve 2. ile 3. ve üstü gebelik arasında fark gözlenmedi. Gebelik sayısı arttıkça annelerin yaşlarının anlamlı olarak arttığı görüldü (p=0,000). Gravidaya

göre annelerin diğer ölçülen tüm parametreleri ve bebeklerin ölçülen tüm parametreleri arasında fark gözlenmedi (Tablo 11).

Tablo 11. Gravidaya göre anne vitamin B12 düzeyleri

	Gravida			P Değeri
	1	2	3 ve üstü	
Anne yaşı (yıl)	26,48±6,78	27,53±4,22	31,53±5,37	0,000
Anne B12 vit.(pg/ml)	246,35 ± 98,10	230,63± 87,56	210,49 ±107,98	0,004

Annelerin vitamin B12 düzeyi ortalaması 219,97±102,82 ile bebeklerin vitamin B12 düzeyi 245,45±131,49 arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı ($r=0,403$, $p=0,000$) (Grafik-1).



Grafik 1. Anne ve Bebek Vitamin B12 Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Grafiği

Anne ve bebeklerin Vitamin B12 düzeyleri ile veriler arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon katsayıları ve istatistiksel değerlendirmeler Tablo 10'da verilmiştir. Anne ve bebek vitamin B12 düzeyleri ile anne yaşı ve bebek homosistein düzeyleri arasında korelasyon saptanmazken; anne ve bebek vitamin B12 düzeyleri ile gravida, bebek ağırlığı, boyu ve baş çevresi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edildi (Tablo 12).

Tablo 12. Anne ve bebeklerin Vitamin B12 düzeyleri ile veriler arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon katsayıları ve istatistiksel değerlendirmeler

		Anne Yaşı	Gravida	Homosistein	Bebek ağırlığı	Bebek boyu	Bebek Baş çevresi
Anne Vitamin B12	r	-0,087	-0,219	-0,083	-0,187	-0,153	-0,125
	p	0,133	0,000	0,393	0,001	0,008	0,031
Bebek Vitamin B12	r	0,034	-0,189	-0,098	-0,144	-0,166	-0,139
	p	0,556	0,001	0,316	0,013	0,004	0,016

Bebeklerin vitamin B12 düzeyine göre bebeklerin tam kan sayımı değerleri karşılaştırıldığında; bebeklerin WBC, RBC, HGB, HCT ve MPV değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Vitamin B12 düzeyi düşük ve normal olan bebeklerin tam kan sayımı değerleri ve bunların gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmaları Tablo 13'de toplu olarak verilmiştir.

Tablo 13. Bebek vitamin B12 düzeyi ve bebek tam kan sayımı değerleri

BEBEK	Bebek Vitamin B12 düzeyi		P Değeri
	Normal	Düşük	
WBC (mm ³)	11936,91±8226,89	11367,52±7771,79	0,044
RBC (x 10 ⁶ / mm ³)	4,30±0,44	4,17±0,46	0,018
HGB (g/dL)	15,16±1,60	14,73±1,42	0,018
HCT (%)	46,67±5,20	45,43±4,94	0,038
MCV (fL)	108,65±6,85	108,60±6,95	0,853
MCH (pg)	35,34±1,87	35,23±1,88	0,618
MCHC (g/dL)	32,55±1,28	32,49±1,29	0,722
RDW (%)	16,71±1,27	16,90±1,36	0,346
PLT (mm ³)	253560,00±64598,90	250728,00±58725,90	0,698
MPV (fL)	10,04±0,92	10,24±0,92	0,043

WBC: **White Blood Cell** (lökosit sayısı), RBC: **Red Blood Cell** (eritrosit sayısı), HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, MCV: **Mean Corpuscular Volume** (Ortalama eritrosit hacmi), MCH: **Mean Corpuscular Hemoglobin** (Ortalama eritrosit hemoglobini), MCHC: **Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration** (Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu), RDW: **Red Cell Distribution Width**(Eritrosit dağılım genişliği), PLT: Trombosit sayısı, MPV: **Mean Platelet Volume** (Ortalama trombosit hacmi).

Bebeklerin vitamin B12 düzeyine göre annelerin tam kan sayımı değerleri karşılaştırıldığında; annelerin HGB, HCT, MCV, MCH, RDW, PLT ve MPV değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Vitamin B12 düzeyi düşük ve normal olan bebeklerin annelerinin tam kan sayımı değerleri ve bunların gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmaları Tablo 14’de toplu olarak verilmiştir.

Tablo 14. Bebek vitamin B12 düzeyi ve anne tam kan sayımı değerleri

ANNE	Bebek Vitamin B12 düzeyi		P Değeri
	Normal	Düşük	
WBC (mm ³)	11401,26±3131,74	11056,72±2848,83	0,411
RBC (x 10 ⁶ / mm ³)	4,15±0,46	4,08±0,51	0,222
HGB (g/dL)	11,64±1,42	11,20±1,36	0,007
HCT (%)	34,89±3,86	33,86±3,62	0,020
MCV (fL)	84,43±7,54	82,77±7,16	0,041
MCH (pg)	28,21±3,11	27,42±2,96	0,028
MCHC (g/dL)	33,28±1,28	33,04±1,21	0,097
RDW (%)	18,13±8,62	20,14±11,19	0,049
PLT (mm ³)	220714,29±65909,97	215528,00±58185,41	0,481
MPV (fL)	10,24±2,30	10,67±2,46	0,031

WBC: **White Blood Cell** (lökosit sayısı), RBC: **Red Blood Cell** (eritrosit sayısı), HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, MCV: **Mean Corpuscular Volume** (Ortalama eritrosit hacmi), MCH: **Mean Corpuscular Hemoglobin** (Ortalama eritrosit hemoglobini), MCHC: **Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration** (Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu), RDW: **Red Cell Distribution Width**(Eritrosit dağılım genişliği), PLT: Trombosit sayısı, MPV: **Mean Platelet Volume** (Ortalama trombosit hacmi).

Anne ve bebeklerin Vitamin B12 düzeyleri ile anne ve bebeklerin tam kan sayımı değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon katsayıları ve istatistiksel değerlendirmeler Tablo 15’de verilmiştir. Anne vitamin B12 düzeyi ile anne WBC, HGB, HCT ve MCH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. Bebek vitamin B12 düzeyi ile bebek WBC, HGB ve HCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon, MPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edildi. Bebek vitamin B12 düzeyi ile anne HGB ve HCT değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi (Tablo 15).

Tablo 15. Anne ve bebeklerin Vitamin B12 düzeyleri ile anne ve bebeklerin tam kan sayımı değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon katsayıları ve istatistiksel değerlendirmeler

	Anne Vitamin B12 düzeyi				Bebek Vitamin B12 düzeyi			
	Anne Tam Kan Değerleri		Bebek Tam Kan Değerleri		Anne Tam Kan Değerleri		Bebek tam Kan Değerleri	
	r	p	r	p	r	p	r	p
WBC (mm ³)	0,113	0,050	0,018	0,751	0,047	0,421	0,136	0,018
RBC (x10 ⁶ / mm ³)	0,015	0,794	0,041	0,483	0,089	0,123	0,131	0,023
HGB (g/dL)	0,127	0,027	0,005	0,933	0,172	0,003	0,144	0,013
HCT (%)	0,122	0,035	-0,010	0,870	0,172	0,003	0,142	0,014
MCV (fL)	0,093	0,108	-0,024	0,682	0,112	0,052	0,022	0,704
MCH (pg)	0,127	0,028	0,028	0,632	0,100	0,085	0,069	0,230
MCHC (g/dL)	0,096	0,097	0,053	0,358	0,050	0,385	0,003	0,953
RDW (%)	-0,077	0,183	-0,086	0,135	-0,111	0,054	-0,013	0,828
PLT (mm ³)	-0,031	0,595	-0,023	0,691	-0,005	0,929	0,018	0,752
MPV (fL)	-0,005	0,930	0,016	0,789	-0,100	0,084	-0,131	0,023

WBC: **White Blood Cell** (lökosit sayısı), RBC: **Red Blood Cell** (eritrosit sayısı), HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, MCV: **Mean Corpuscular Volume** (Ortalama eritrosit hacmi), MCH: **Mean Corpuscular Hemoglobin** (Ortalama eritrosit hemoglobini), MCHC: **Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration** (Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu), RDW: **Red Cell Distribution Width**(Eritrosit dağılım genişliği), PLT: Trombosit sayısı, MPV: **Mean Platelet Volume** (Ortalama trombosit hacmi).

5. TARTIŞMA

B12 vitamin eksikliği çocuklarda genellikle annedeki eksiklik sonucu gelişir ve hayatın ilk yılında bulgu verir. Normal B12 vitamini depolarıyla doğan bir yenidoğanda diyetle alımı yetersiz ya da emilim bozuk olsa bile 6–8 ay eksiklik ortaya çıkmaz. Diğer yandan B12 vitamini eksik gebelerden doğan bebekler yetersiz depolarla doğarlar ve anne sütüyle beslenen bu bebekler anne sütündeki miktarlar düşük olduğu için yeterli miktarda B 12 vitamini almazlar. Hayatın ilk altı ayı içinde bu süt çocuklarında eksiklik bulguları ortaya çıkar (84,85).

Bu amaçla çalışmamıza KSÜ Tıp Fakültesi Hastanesinde doğan term 300 bebek ve annelerini aldık. Anne ve bebekten tam kan sayımı, B12 vitamini istedik. B12 vitamini düşük olan bebekten homosistein baktık. Çalışmamıza alınan annelerin %55,3'ünde B12 vitamin eksikliği görüldü. Bu annelerden doğan bebeklerin ise %41,7'sinde B12 vitamini eksikliği saptandı. Daha önce yapılan çalışmalarda, bebeklerde görülen B12 vitamin eksikliğinin en önemli nedeninin, annedeki B12 vitamin eksikliği olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızı destekler tarzda Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Koç ve ark.'nın (86) yaptığı çalışmada, B12 vitamin eksikliğinin sıklığı, doğumdan hemen sonraki dönemde annelerde % 72 ve yenidoğanlarda % 41 olarak bulunmuştur. Ayrıca Demir'in (6) yaptığı çalışmada, B12 vitamin eksikliği olan 30 bebeğin, % 77'nin annelerinde de B12 vitaminin düşük olduğu tespit edilmiştir ve bebeklerdeki eksikliğin annelerden kaynaklandığı vurgulanmıştır. Balcı ve ark.'nın (87) 72 gebe ve onların bebeklerinde yaptıkları çalışmada annelerin %70,8'inde ve bebeklerin % 83,9'unda vitamin B12 eksikliği (<200 pg / mL) saptamışlardır. Her iki grup da folat eksikliği görülmemiştir. Akdeniz diyeti (başta taze meyve ve sebzeler) ile beslenmenin B 12 vitamini eksikliğine etkisini incelemişlerdir. Annelerde ortalama vitamin B12 düzeyi diyet türüne göre değişiklik göstermiştir. Akdeniz diyeti B12 vitamini eksikliği için ağırlaştırıcı bir faktör olabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamız da Annelerin ortalama serum B12 vitamini düzeyi $219,97 \pm 102,82$ pg/ml, bebeklerin vitamin B12 düzeyi ise $245,45 \pm 131,49$ pg/ml olarak ölçüldü. Bebeklerin vitamin B12 düzeyleri daha yüksekti. Literatürde bildirilen çeşitli çalışmalarda, yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde, eksiklik saptanan çocukların vitamin B12 düzeyleri, annelerinin vitamin B12 düzeylerinden daha yüksek bulunmuştur (88). Önal ve ark. (89) tarafından da elde edilmiş 2010 yılında Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yaptıkları, 250

anne ve doğum sonrası 48 saatini doldurmuş term bebeklerindeki değerlendirmede; annelerin ortalama serum B12 vitamini düzeyi 209,69±99,25 pg/ml, bebeklerin B12 vitamini düzeyi 258,02±141,00 pg/ml olarak saptanmıştır. Bu çalışmada anneler için B12 vitamini alt sınırı 300pg/ml, bebekler için 200 pg/ml olarak kabul edilmiş ve annelerin %81,6'sında, bebeklerin %41'inde B12 vitamini eksikliği olduğu görülmüştür. Sipahi'nin (90) 2006-2007 yılları arasında Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yaptıkları benzer çalışmada ortalama B12 vitamini düzeyi annelerde 172,7± 75,3 pg/ml, kordon kanında 249,2±112,4pg/ml olarak ölçülmüştür. Annelerdeki B12 vitamini eksikliği oranı %72, bebeklerde %56 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada da annelerdeki B12 vitamini düzeyleri ile bebeklerdeki B12 vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görülmüştür (r=0,86). Bizim çalışmamızdaki sonuçlar da ülkemizde halen gebeler ve yenidoğanlarda yüksek oranda vitamin B12 eksikliği olduğunu, bu sorunun giderilmesi için gerekli önlemlerin alınması gerektiğini bir kez daha göstermiştir. Ayrıca bebeklerde görülen B12 vitamin eksikliğinin en önemli nedeninin, annedeki B12 vitamin eksikliği olduğunu, bu nedenle gebelere gerekli desteğin verilmesinin zorunlu olduğunu göstermektedir. Eğer tüm hamile kadınlara tarama yapılarak, B12 vitamini düşük olanlara vitamin desteği yapılırsa, anne karnındaki fetüsün, bu eksikliğin yol açacağı problemleri yaşamadan doğması sağlanmış olacaktır. Çalışmamızda bizde bu amacı paylaşarak yenidoğan döneminde, B12 vitamini eksikliğinin sıklığını taradık ve eksikliğini saptadığımız bebeklere semptomlar başlamadan tedavi başladık.

Gravidaya göre vitamin B12 düzeylerine bakıldığında; gebelik sayısı artıkça annelerin vitamin B12 düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı görüldü. Ancak, 1.ile 3. ve üstü gebelik arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenirken; 1.ve 2. gebelik arasında ve 2. ile 3. ve üstü gebelik arasında fark gözlenmedi. Ataş'ın (91) yaptıkları çalışmada Şanlıurfada annelerin gebelik sayılarına göre vitamin B12 düzeylerine bakıldığında, gebelik sayısı arttıkça vitamin B12 düzeyinin azaldığı görülmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş. Bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiş.

Halicioğlu ve ark. (92) 2012 yılında 208 gebede B12 vitamini ve folik asit eksikliklerinin sıklığını ve bebeklerin antropometrik ölçümleri üzerindeki etkilerini araştırılmış. B12 vitamini eksikliği oranı % 47,6 ve folat eksikliği %17,3 olarak saptanmış. Gebelerin yarısında hayvansal gıda tüketimi yetersiz olduğu tespit edilmiş ve bu kadınlarda vitamin B12 seviyeleri önemli derecede düşük bulunmuş. Doğum ağırlığı,

boyu ve baş çevresi ölçümleri ile maternal vitamin B12 ve folat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamış.

Gadgil ve ark. (93) 2006-2008 yılları arasında 36. Haftasında 49 gebeden folat, vitamin B12 ve homosistein düzeylerine bakmışlar. Yenidoğanların antropometrik ölçümleri not edilmiş. Annenin folat ve vitamin B12 düzeyleri ile yenidoğan antropometrik ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Jiang ve ark. (94) gebe Çinli kadınlarda folik asit, vitamin B12 ve homosistein düzeyleri ile fetal büyüme kısıtlılığı (FGR) arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. 116 anne ve yenidoğanları, gestasyonel yaşa uygun FGR'ye ve gebelik yaş gruplarına göre geniş olarak kategorize etmişler. Doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, vücut kitle indeksi not edilmiş. Annelerden serum folik asit, vitamin B12 ve homosistein düzeyleri ölçülmüş. Sonuçlar, FGR grubunun azalmış folik asit ve vitamin B12 düzeylerini sergilediğini ve homosistein düzeylerini diğer iki gruba göre daha yüksek olduğunu göstermiş. Folik asit ve vitamin B12 düzeyleri doğum ağırlığı, baş çevresi ve vücut kitle indeksi ile pozitif korelasyon gösterirken homosistein düzeyi ile bu değişkenler arasında negatif korelasyon görülmüş. Gadhok ve ark.'nın (95) yaptığı çalışmada üçüncü trimesterdeki IUGR'lı (intaruterin gelişme geriliği) 150 gebe ve 30 normal gebeden homosistein, folik asit ve vitamin B12 düzeyleri ölçülmüş. Intaruterin gelişme geriliği komplikasyonu olan gebe hastalar grubundaki IUGR'lı gebelerde serum folik asit ve vitamin B12 düzeyi normal gebe grubundan düşük iken toplam serum homosistein düzeyi, normal gebe grubundan yüksek olarak ölçülmüş ve farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışma, IUGR'lı gebeliklerde serum homosistein düzeylerinin artmasının, serum folik asit ve vitamin B12 düzeylerinde azalma eşlik ettiğini ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda ise benzer çalışmaların aksine, anne ve bebek vitamin B12 düzeyleri ile bebek ağırlığı, boyu ve baş çevresi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edildi. Vitamin B12 düzeyleri düşük olan anne ve bebeklerin ağırlığı, boyu ve baş çevresi ölçümleri daha yüksek bulundu. Antropometrik ölçümler genetik dahil birçok nedenden etkilendiği bilinmektedir. Bu nedenlerden sadece bir tanesi vitamin B12 düzeyidir. Yapılan benzer çalışmaların aksi bir sonuç elde edilmesinin nedenini tam değerlendirebilmek için ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda hastanemizin normal referans total homosistein seviyeleri açlık 5-12 $\mu\text{mol/L}$ aralığındadır. Homosistein seviyesi 12 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üstü yüksek kabul edildi. Buna göre B12 si düşük homosistein seviyesi ölçülen 107 bebeğin homosistein seviyesi

%16,8'inin düşük, %67,3'ünün normal ve %15,9'unun yüksek olarak bulundu. Benzer şekilde Lindenbaum ve ark. (96) çalışmalarında vitamin B12 eksikliği bulunan hastalarda anemi ve makrositoz olmaksızın belirgin yüksek homosistein düzeyi saptandığını bildirmişlerdir.

Vitamin B12 eksikliğinde beklenen hematolojik bulgular arasında megaloblastik anemi yanı sıra lökopeni (özellikle nötropeni), trombositopeni ve pansitopeni görülebilmektedir. Aktaş ve ark. (97) Bolu'da erişkinlerde yaptığı çalışma ile B12 vitamini eksikliği olan hastalarının tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametrelerini karşılaştırmışlardır. Hemogram parametreleri WBC, HGB, HTC, MCV, PLT RDW ve MPV kaydedilmiştir. Tedavi öncesi RDW ($16,5 \pm 0,6$), tedavi sonrası ($16,1 \pm 1$) periyotta ($p = 0,021$) anlamlı derecede yüksek. MPV tedavi öncesi dönemde ($8,5 \pm 1,1$), tedavi sonrası ($9 \pm 1,1$) dönemden ($p= 0,025$) anlamlı derecede düşük olarak bulunmuş. Diğer parametrelerde anlamlı bir farklılık saptanmamış. Atay ve ark. (98) yaptıkları çalışma ile B12 vitamini eksikliğinde hematolojik durumunun saptanmasını amaçlamışlardır. Şiddetli vitamin B12 eksikliği (<120 pg / mL) olan 95 yenidoğan ve 117 ergeni incelemişler. Makrositik anemi ciddi vitamin B12 eksikliği olan 95 bebekten dokuzu (% 9,5) ile ilişkilendirilmiş. Ağır vitamin B12 eksikliği olan 95 bebekten 16'sında (% 16,8) nötropeni gözlenmiş, bebeklerin hiçbirinde trombositopeni saptanmamıştır. Esansiyel bir vitamin B12 eksikliği olan 117 ergenden ikisinde (% 1,7) makrosiktik anemi, birinde (% 0,8) nötropeni saptanmış, Ciddi vitamin B12 eksikliği olan 117 ergende trombositopeni görülmemiştir. Abuhandan ve ark. (99) tarafından yapılan çalışmada Vitamin B12 eksikliği tanısı alan 68 hasta ile 54 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alınmış. Hasta ve kontrol grubunun MPV ve trombosit sayıları değerlendirilmiş. Çalışmaya alınan vitamin B12 eksikliği olan hastaların MPV değerleri ($7,09 \pm 1,1$ fl) ile sağlıklı kontrol grubun ortalama değerleri ($6,52 \pm 0,7$ fl) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p=0,001$), trombosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Rutin tam kan sayımında MPV değerlerine bakarak vitamin B12 eksikliği yakalanmasının mümkün olabileceğini sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda Vitamin B 12 düzeyi düşük olan bebeklerde ise WBC, RBC, HGB ve HCT değerleri vitamin B 12 düzeyi normal olan bebeklere göre düşük iken MPV değerleri daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Vitamin B12 düzeyi düşük olan bebeklerin annelerinin HGB, HCT, MCV ve MCH düşük iken RDW ve MPV yüksek bulundu ($p<0,05$). Çalışmamız da literatürle uyumlu olarak

vitamin B 12 si düşük olan bebeklerin daha anemik ve MPV'lerinin daha yüksek olduğu görüldü. Benzer olarak vitamin B 12 düzeyi düşük olan bebeklerin annelerinin de daha anemik olduğu görüldü.

Gerek beslenme alışkanlıkları gerekse yetersiz ekonomik koşullar nedeniyle vitamin B12 yönünden eksik beslenen annelerde günlük vitamin B12 miktarlarının diyetle eklenmesi ve bu annelerin çocuklarının ek gıdaları yeterli düzeyde almaları sağlanmalıdır. İntrauterin dönemden itibaren, beyin gelişiminde önemli yeri olan B12 vitamininin eksikliği, önlenebilir bir nörolojik defisit sebebidir. Bu sebeple klinik semptomlar oluşmadan yapılan tarama ve tedavinin önemi çok fazladır. Çalışmamızın sonucunda ortaya çıkan yenidoğan dönemindeki henüz semptom vermemiş eksikliğin, tespit ve tedavisi nörolojik açıdan tamamen normal çocukları toplumumuza kazandırmaya yardımcı olacaktır. Ülkemizde uygulanmaya başlanmış olan folik asit ve demir desteğine benzer şekilde gebelikte profilaktik olarak B12 vitamininin de desteklenmesi gerekmektedir. B12 vitamininin gebelikte bilinen hiçbir teratojenik etkisi yoktur aksine valproik asit ve deksametazon gibi ajanların teratojenik etkisini azalttığı ve hayvan deneylerinde malformasyon sıklığını azalttığı gösterilmiştir (100). Bunun yanında bebeğe postnatal dönemde K vitamini uygulanımına benzer şekilde B12 vitamini profilaktik uygulanımı veya neonatal tarama programları içinde B12 vitamini eksikliğinin de taranması gündeme gelebilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda KSÜ Tıp Fakültesi Hastanesinde doğan ve çalışmaya alınma koşullarını sağlayan 300 yenidoğan ve annesinde B12 vitamini düzeylerinin sıklığı araştırıldı. Aşağıdaki sonuçlara varıldı:

1. Çalışmamıza alınan annelerin %55,3 (166)'ünde B12 vitamin eksikliği görülmüştür. Bu annelerden doğan bebeklerin ise %41,7 (125)'inde B12 vitamini eksikliği saptandı.

2. Vitamin B12 düzey düşük olan annelerin bebeklerinde B12 vitamini eksikliğinin sıklığı %72 (90) olarak saptandı.

3. Annelerin ortalama vitamin B12 düzeyi $219,97 \pm 102,82$ pg/ml, bebeklerin ortalama vitamin B12 düzeyi ise $245,45 \pm 131,49$ pg/ml olarak ölçüldü. Annelerin B12 vitamini ortalaması bebeklerin B12 vitamini ortalamasından daha düşük bulundu.

4. Gravidaya göre vitamin B12 düzeylerine bakıldığında; ilk gebeliği olanlarda vitamin B12 düzeyi $246,35 \pm 98,10$ iken, ikinci gebeliği olanlarda $230,63 \pm 87,56$, üç ve üstü gebeliği olanlarda ise vitamin B12 düzeyi $210,49 \pm 107,98$ idi. Gebelik sayısı artıkça annelerin vitamin B12 düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı görüldü.

5. Anne ve bebek vitamin B12 düzeyleri ile bebek ağırlığı, boyu ve baş çevresi ölçümleri arasında istatikselsel olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edildi

6. Vitamin B12 düzeyi düşük olan 107 bebeğin homosistein seviyesi %15,9 (17)'unun yüksek ($16,92 \pm 4,30$) olarak bulundu.

7. Anne vitamin B12 düzeyi ile anne WBC, HGB, HCT ve MCH değerleri arasında istatikselsel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. Bebek vitamin B12 düzeyi ile bebek WBC, HGB ve HCT değerleri arasında istatikselsel olarak anlamlı pozitif korelasyon, MPV değerleri arasında istatikselsel olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edildi. Bebek vitamin B12 düzeyi ile anne HGB ve HCT değerleri arasında ise istatikselsel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi.

Çalışmamızın sonucunda; anne ve bebekteki vitamin B12 eksikliği için, gebelik takiplerinde B12 vitamin düzeyinin bakılması; eğer bakılamaz ise anneye profilaktik olarak B12 vitamini desteğinin verilmesi ve ayrıca yenidoğan bebeklerde B12 vitamin düzeyinin tarama testi olarak bakılması gerekliliği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994;96(3):239-46.
2. Messina M, Messina V. *The Dietitian's Guide to Vegetarian Diets*. pp:120–128, Gaithersburg Md: Apsen Publishers, Inc, 1996.
3. Drogari E, Liakopoulou-Tsitsipi T, Xypolyta-Zachariadi A, Papadellis F, Kattamis C. Transient methylmalonic aciduria in four breast fed neonates of strict vegetarian mothers in Greece. *J Inher Metab Dis* 1996; 19S:A84.
4. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;92(4):1191-8.
5. Allen L.H. Vitamin B12 metabolism and status during pregnancy, lactation and infancy. In: *Nutrient Regulation during Pregnancy, Lactation and Infant Growth* (Allen L. H. King J. & Lonnerdal B. eds). pp. 173-186, Plenum Pres, New York, USA, 1994.
6. Demir N. 6-24 ay arası çocuklarda B12 vitamini eksikliğinin nöromotor gelişim üzerindeki etkisi. Harran Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık tezi, Şanlıurfa, 2003.
7. von Schenck U, Bender-Götze C, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B-12 deficiency in infancy. *Arch Dis Child* 1997;77(2):137-9.
8. Halicioğlu O, Asik Akman S, Sutcuoğlu S, Atabay B, Turker M, Akbay S, et al. Nutritional B₁₂ deficiency in infants of vitamin B₁₂-deficient mothers. *Int J Vitam Nutr Res* 2011;81(5):328-34.
9. Coşkun T. B12 Vitamini. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003; 25(2):419-33.
10. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji; Antianemik ilaçlar II: Megaloblastik anemilere karşı kullanılan ilaçlar. 8. basım, Cilt 2, s:1580-1588, Hacettepe –Taş Kitabevi, Ankara, 1998.
11. Soysal T. Megaloblastik Anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Anemiler Sempozyumu, İstanbul, 2001:33-47.
12. Coşkun T. B12 Vitamini. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003;25:419-433.

13. Leal NA. B12 Metabolisms In Humans. Dissertation for Doctora Of Philosophy. University of Florida. Florida 2004:1-156.
14. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients* 2010;2(3):299-316.
15. Gözükara M. *Biyokimya*. S.706–7, Ofset Repromat Ltd. Şti, Ankara,1990.
16. Herbert V. Vitamin B12; plant sources, requirements, and assay. *Am J Clin Nutr* 1988;48(3):852-8.
17. Öner T. Sağlıklı Yenidoğanlarda Ve Annelerinde Vitamin B12 Eksikliğinin Sıklığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008.
18. Carmel R. Inherited and drug induced megaloblastic anemia. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (Eds.). *Wintrobe's Clinical Hematology*. pp. 973-8, 10th ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
19. Ankar A, Bhimji S. Vitamin, B12 (Cobalamin), Deficiency. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017-.2017,20.
20. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients* 2013;5(11):4521-39.
21. Lee GR, Herbert V. Nutritional Factors in the Production and Function of Erythrocytes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (Eds.). *Wintrobe's clinical Hematology*. pp. 228-266, 10th ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
22. World Health Organisation, Food and Agricultural Organisation of the United Nations. Vitamin B12. In: *Vitamin and mineral requirements in human nutrition*. 2nd edition. Geneva: Switzerland, 2004;279-288.
23. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annu Rev Nutr* 2004;24: 299-326.
24. Adkins Y, Lönnerdal B. Potential host-defense role of a human milk vitamin B12-binding protein, haptocorrin, in the gastrointestinal tract of breastfed infants, as assessed with porcine haptocorrin in vitro. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1234-40.
25. Watkins D, Whiteheat VM, Rosenblatt DS. Megaloblastic Anemia. In: Orkin S, Nathan David G, Gingsburg D, Look T, eds. *Nathan and Oski's Hematology of*

- Infancy and Childhood. pp.467-520, 7th edition, Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2009.
26. Dietary Reference Intakes: Thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, B12 vitamini, pantothenic acid, biotin, and choline. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board 1998; 196-348.
 27. Sandberg DP, Begley JA, Hall CA. The content, binding, and forms of vitamin B12 in milk. *Am J Clin Nutr* 1981;34(9):1717-24.
 28. Lanzkowsky P. Megaloblastic Anemia. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 5th ed, pp. 58-86, Academic Press, New York, USA, 2011.
 29. Coşkun T. B 12 vitamini. *Katkı Dergisi*. s.19-43, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 2003.
 30. Whitehead VM, Rosenblatt DS, Cooper BA. Megaloblastic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH, Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood*. 15th ed, pp 385-415, W.B.Saunders Co: Philadelphia, 1998.
 31. Bhavagan NV. Vitamin metabolism. *Medical Biochemistry*. 4th ed, pp.901-928, Florida: Hartcourt Academic Press, 2002.
 32. Kapadia CR. Vitamin B12 in health and disease: part I--inherited disorders of function, absorption, and transport. *Gastroenterologist* 1995;3(4):329-44.
 33. Telen MJ, Kaufman RE Greer. The Mature Erythrocyte. In: JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. pp.217-247, Lipincott: Williams&Wilkins, 2003.
 34. Kayaalp SO. Megaloblastik Anemilerin Tedavisi. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 6.basım, Cilt 3, s.3124-3132, Feryal Matbacılık, Ankara, 1993.
 35. Minnet C. Çocukluk Çağında B 12 Vitamini Eksikliğinin Oksidan-Antioksidan Sistem ve DNA Hasarı İle İlişkisi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi*, Şanlıurfa, 2006.
 36. Lanzkowsky P. *Manual of pediatric hematology and oncology*. 3th ed, pp. 51-72, Academic Pres, New York, USA, 1999.
 37. Morrow G 3rd, RevsinB, Clark R, Lebowitz J, WhelanDT, A new variant of methylmalonicacidemia - defective coenzyme -apoenzyme binding in cultured fibroblasts. *Clin Chim Acta* 1978,3;85(1):67-72.
 38. Retey J, Methylmalonyl-CoA mutase. In: Dolphin D (ed), *B12 Biochemistry and Medicine*. Vol 2, pp. 357-380, Jhon Wily & Sons, New York, USA, 1982.

39. Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE. The natural history of the inherited methylmalonic acidemias. *N Engl J Med* 1983,14;308(15):857-61.
40. Coulombe JT, Shih VE, Levy HL. Massachusetts Metabolic Disorders Screening Program. II. Methylmalonic aciduria. *Pediatrics* 1981;67(1):26-31.
41. Kinnally KW, Tedeschi H. Adenosine triphosphate synthesis coupled to K⁺ influx in mitochondria. *Science* 1982, 14;216(4547):742-4.
42. Montgomery JA, Mamer OA, Scriver CR. Metabolism of methylmalonic acid in rats. Is methylmalonyl-coenzyme a racemase deficiency symptomatic in man? *J Clin Invest* 1983;72(6):1937-47.
43. Rosenberg LE. The inherited methylmalonic acidemias. *Prog Clin Biol Res* 1982;103:187-209.
44. Özen S. Maternal ve Kordon Kanında B12 Vitamini, Folat ve Homosistein Düzeyleri. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İzmir, 2014.
45. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*, 9th edition, pp. 845-847, Philadelphia, PA, W.B.Saunders, Co, 1996.
46. Scott JM, Weir DG. The methyl folate trap. A physiological response in man to prevent methyl group deficiency in kwashiorkor (methionine deficiency) and an explanation for folic-acid induced exacerbation of subacute combined degeneration in pernicious anaemia. *Lancet* 1981,15;2(8242):337-40.
47. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, and Rodwell VW.: *Harper's Biochemistry*, 24th edition, pp. 253:313-318, Appleton& Lange, London, UK, 2003.
48. Fowler B. Genetic defects of folate and cobalamin metabolism. *Eur J Pediatr* 1998,157(2):60-6.
49. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006;5(11):949-60.
50. MacDonald CM, Farquharson J, Bessent RG, Adams JF. The forms of vitamin B12 on the transcobalamins. *Clin Sci Mol Med.* 1977;52(2):215-8.
51. Pletsch QA, Coffey JW: Intracellular distribution of radioactive vitamin B12 in rat liver. *J Biol Chem* 1971; 246:4619.
52. Quadros EV, Rothenberg SP, Pan YC, Stein S. Purification and molecular characterization of human transcobalamin II. *J Biol Chem* 1986, 25;261(33):15455-60.

53. Lee EY, Seetharam B, Alpers DH, DeSchryver-Kecskemeti K. Immuno histochemical survey of cobalamin-binding proteins. *Gastroenterology* 1989;97(5):1171-80.
54. Kanazawa S, Herbert V, Herzlich B, Drivas G, Manusselis C. Removal of cobalamin analogue in bile by enterohepatic circulation of vitamin B12. *Lancet* 1983;26;1:707-8.
55. Herbert V. Vitamin B12; In Ziegler EE, Filer LJ, editors: Present knowledge in nutrition, ed 7, Washington, DC, International Life Sciences Institute (ILSI) Press, 1996;191-205.
56. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001;138(1):10-7.
57. Altay C, Cetin M. Vitamin B12 absorption test and oral treatment in 14 children with selective vitamin B12 malabsorption. *Pediatr Hematol Oncol* 1999;16(2):159-63.
58. Doscherholmen A, Hagen PS: Delay of absorption of radiolabeled cyanocobalamin in the intestinal wall in the presence of intrinsic factor. *J Lab Clin Med* 1959;54:434-9
59. Jacobsen DW. The transcobalamin II delivery system: an overview. In: Bhatt HR, James VHT, Besser GM, Bottazzo GF, Keen H, eds. pp. 229-40, *Advances in Thomas Addison's diseases*. Bristol: Journal of Endocrinology Ltd, 1994.
60. Kishimoto T, Tavassoli M, Green R, Jacobsen DW. Receptors for transferrin and transcobalamin II display segregated distribution on microvilli of leukemia L1210 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 146:1102-1108.
61. Rosenblatt DS, Cooper BA. Inherited disorders of vitamin B12 metabolism. *Blood Rev* 1987; 1(3):177-82.
62. Sennett C, Rosenberg LE, Mellman IS. Transmembrane transport of cobalamin in Prokaryotic and eukaryotic cells. *Annu Rev Biochem.* 1981;50:1053-86.
63. Adkins Y, Lönnerdal B. Mechanism of vitamin B12 absorption in breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(2):192-8.
64. Rosenblatt DS, Whitehead VM. Cobalamin and folate deficiency: Acquired and hereditary disorders in children. *Semin Hematol* 1999; 36(1):19-34.
65. Michaud JL, Lemieux B, Ogier H, Lmabert MA. Nutritional vitamin B12 deficiency: two case detected by routine newborn urinary screening. *Eur J Pediatr.* 1992;151(3):218-20.

66. Mittal VS, Aggarwal KN. Observations on nutritional megaloblastic anemia in early childhood. *Indian J Med Res* 1969;57(4):730-8.
67. Grange DK, Finaly JL. Nutritional vitamin B12 deficiency in a breast-fed infant following maternal gastric bypass. *Pediatr Hematol Oncol* 1994;11:311-8
68. Willoughby MLN. Vitamin B12 metabolism and deficiency. In: Willoughby MLN, ed. *Pediatric Hematology*. Edinburg: Churchill livingstone, 1977;35–42.
69. Monagle PT, Tauro G. Infantile Megaloblastosis Secondary to Maternal Vitamin B12 Deficiency. *Clin Lab Hematol* 1997;19:23-25.
70. Koç A. Çocukluk çağında B12 vitamin eksikliği. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi*.2011;5:11-19
71. Lee GR. Pernicious anemia and other causes of vitamin B12 (cobalamin) deficiency. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, et al, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. pp. 941-64, Baltimore: Williams & Wilkins, 1999.
72. Grattan-Smith PJ, Wileken B, Procopis PG, Wise GA. The neurological syndrome of infantile cobalamin deficiency: developmental regression and involuntary movements. *Mov Disord* 1997;12(1):39-46.
73. Groff J, Gropper S: *Advanced Nutrition and Human Metabolism*. 3rd edition, pp.231-8. Wadsworth,2000
74. Scalabrino G. Subacute combined degeneration one century later. The neurotrophic action of cobalamin (vitamin B12) revisited. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60(2):109-20.
75. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B 12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001;138(1):10–7.
76. Meralcan M, Ellidokuz E. Vitamin B 12 Eksikliği. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 2004:199–204.
77. Dharmarajan TS, Norkus EP. Approaches to vitamin B12 deficiency. Early treatment\ may prevent devastating complications. *Postgrad Med* 2001;110(1):99-105.
78. Sarode R, Garewal G, Marwaha N, Marwaha RK, Varma S, Ghosh K et al. Pancytopeni in nutritional megaloblastic anaemia. A study from north-west India. *Trop Geogr Med* 1989; 41(4):331-6.
79. Hoffbrand V, Provan D: *ABC of clinical haematology*. Macrocytic anaemias. *BMJ* 1997. 8;314(7078):430-3.

80. Joseph J, Booker V, Concannon A. The diagnosis and management of vitamin B12 deficiency. *Mod Med S Afr* 1997;22:25-30.
81. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med* 1999.28;159(12):1289-98.
82. Lanzkowsky P. Megaloblastic anemia. *Manuel of pediatric hematology and oncology*. 4th edition, Elsevier Academic Press, pp.47-70, USA, 2005.
83. Bor MV, Cetin M, Aytaç S, Altay C, Ueland PM, Nexo E. Long term biweekly 1 mg oral vitamin B12 ensures normal hematological parameters, but does not correct all other markers of vitamin B12 deficiency. A study in patients with inherited vitamin B12 deficiency. *Haematologica* 2008;93(11):1755-8.
84. McPhee AJ, Davidson GP, Leahy M, Beare T. Vitamin B 12 deficiency in a breast fed infant. *Arch Dis Child* 1998;63(8):921-3.
85. Jadhav M, Webb JK, Vaishnava S, Baker SJ. Vitamin B 12 deficiency in Indian infants. *Lancet* 1962.3;2(7262):903-7.
86. Koç A, Koçyigit A, Soran M, Sevinç E, Demir N, Mil Z. Doğum sırasında anne ve bebek kordon kanlarında B12 vitamini, folik asit, demir düzeyleri ve eksiklik durumları. 28.Ulusal Hematoloji Kongresi Bildiri Kitabı, s 225, 28.Ulusal Hematoloji Kongresi, İzmir, 1-4 Kasım 2000.
87. Balcı YI, Ergin A, Karabulut A, Polat A, Doğan M, Küçüktaşcı K. Serum vitamin B12 and folate concentrations and the effect of the Mediterranean diet on vulnerable populations. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014 31(1):62-7.
88. Specker BL, Black A, Allen L, Morrow F. Vitamin B12: Low milk concentrations are related to low serum concentrations in vegetarian women and to methylmalonic aciduria in their infants. *Am J Clin Nutr*. 1990; 52:1073-6.
89. Önal H, Erdal A, Öner T, Önal Z, Aydın A. Gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sorun: annede ve yenidoğanda B12 vitamini eksikliği. *Türk Ped Arş* 2010; 45:242-5.
90. Sipahi E. Travaydaki gebelerin hemogram, demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12 vitamini ve folik asit değerleri ile kordon kanı değerlerinin karşılaştırılması. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008.

91. Ataş N. Şanlıurfa'da Anne ve Yenidoğan Bebeklerinde Vitamin B12 ve Folik Asit Eksikliğinin Sıklığı. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa, 2016.
92. Halicioğlu O, Sutcuoğlu S, Koc F, Oztürk C, Albudak E, Colak A, et al. Vitamin B12 and folate statuses are associated with diet in pregnant women, but not with anthropometric measurements in term newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(9):1618-21.
93. Gadgil M, Joshi K, Pandit A, Otiş S, Joshi R, Brenna JT, et al. Imbalance of folic acid and vitamin B12 is associated with birth outcome: an Indian pregnant women study. *Eur J Clin Nutr* 2014 ;68(6):726-9.
94. Jiang HL, Cao LQ, Chen HY. Blood folic acid, vitamin B12, and homocysteine levels in pregnant women with fetal growth restriction. *Genet Mol Res* 2016 19;15(4).
95. Gadhok AK, Sinha M, Khunteta R, Vardey SK, Upadhyaya C, Sharma TK, et al. Serum homocysteine level and its association with folic acid and vitamin B12 in the third trimester of pregnancies complicated with intrauterine growth restriction. *Clin Lab* 2011;57(11-12):933-8.
96. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. 1988. *Nutrition (Discussion)* 1995;11:180-182.
97. Aktaş G, Şit M, Tekçe H, Üyetürk Ü, Tekçe B, Şavlı H. Effects of Vitamin B12 treatment on hematological parameters. *Acta Med Anatol* 2014; 2(1): 6-8.
98. Atay E, Akin M, Ozhan B, Osman O, Karakus YT, Erdogan F. Frequency of hematological findings associated with severe plasma vitamin B12 deficiency in infants and adolescents. *Clin Lab* 2014;60(4):659-62.
99. Abuhandan M, Gümüş H, Solmaz A, Güzel B. Vitamin B12 Eksiliğinde Hastalarda Ortalama Trombosit Volümünün Değerlendirilmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Dergisi* 2014;11(3): 253-6.
100. Elmazar MM, Thiel R, Nau H. Effect of supplementation with folic acid, vitamin B6 and B12 on valproic acid-induced teratogenesis in mice. *Fundam appl Toxicol* 1992; 18: 389-94.

EK 1

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	Term Yenidoğan ve Annelerinde Vitamin B12 Eksikliği Sıklığı Saptanması ve Erken Tedavisi		
	Sorumlu Araştırmacı	Yrd. Doç. Dr. Can ACIPAYAM		
	Başvuru Tarihi	07.05.2015		
	Protokol No	80		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilen kan, idrar, doku, radyolojik görüntü veya benzeri materyalle yapılacak araştırmalar			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2015/08	Karar No: 03	Tarih: 08.06.2015	
Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntem dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel yönden sakını bulunmadığı toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile KABUL EDİLMİŞTİR.				

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım	İmza	
Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR Başkan	Göz Hastalıkları	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin KILINÇ Üye	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ertan BÜLBÜOĞLU Üye	Genel Cerrahi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE Üye	Nöroloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK Üye	Dermatoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Kamile GÜL Üye	Endokrinoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ekrem KIREÇCİ Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Yrd. Doç. Dr. Hamide SAYAR Üye	Patoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. B. Nurten SERİNGEÇ Üye	Fizyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
ŞERH (VARSA)							