

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**ŞANLIURFA'DA ANNE VE YENİDOĞAN BEBEKLERİNDE
VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT EKSİKLİĞİNİN SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Nurgül ATAŞ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK

ŞANLIURFA
2016

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**ŞANLIURFA'DA ANNE VE YENİDOĞAN BEBEKLERİNDE
VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT EKSİKLİĞİNİN SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Nurgül ATAŞ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 08.05.2015 tarih ve 15066 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi arttırmamda büyük destek ve yardımını gördüğüm başta değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız ve aynı zamanda tez danışmanım Doç. Dr. Alpay Çakmak'a, ayrıca değerli hocalarım Prof. Dr. C. Dost Zeyrek, Doç. Dr. Mahmut Abuhandan, Doç. Dr. Ali Ataş, Doç. Dr. Mustafa Çalık, Doç. Dr. Kabil Şermatova, Yrd. Doç. Dr. Mahmut Demir'e çalışmalarımın değişik aşamalarında yardımını gördüğüm tüm çalışma arkadaşlarıma, hastanemizin tüm hemşire ve çalışanlarına, desteklerinden dolayı aileme ve sevgili eşime teşekkür ederim.

Dr. Nurgül ATAŞ

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. B12 Vitamini	4
2.1.1. B12 Vitamini Tanımı ve Tarihçesi	4
2.1.2. B12 Vitamini Molekül Yapısı ve Genel Özellikleri	4
2.1.3. B12 Vitamininin Besinsel Kaynakları	6
2.1.4. B12 Vitamininin Fizyolojik Önemi ve Fonksiyonu	7
2.1.5. B12 Vitamin Gereksinimi	11
2.1.6. B12 Vitaminin Emilimi, Depolanması ve Eliminasyonu	13
2.1.7. Çocuklarda B12 Vitamini Eksiklik Nedenleri	14
2.1.8. Annelerde B12 Vitamini Eksikliği	16
2.1.9. Yenidoğanlarda ve Süt Çocuklarında B12 vitamin Eksikliği	17
2.1.10. B12 Vitamini Eksikliğinin Bulguları	18
2.1.11. B12 Vitamin Eksikliğinin Tanısı	20
2.1.11.1. B12 Vitamin Serum Düzeyleri	22
2.1.11.2. Serum Metil Malonik Asit ve Total Homosistein Seviyesi	23
2.1.11.3. Testler	24
2.1.12. B12 Vitamini Eksikliği Tedavisi	25
2.2. Folik Asit	27
2.2.1. Tanımı ve Moleküler Yapısı	27
2.2.2. Besinsel Kaynaklar ve Gereksinim	27
2.2.3. Folik Asit Emilimi, Depolanması ve Atılımı	28

2.2.4. Folik Asitin Fizyolojik Önemi	29
2.2.5. Folik Asit Eksikliğinin Nedenleri	30
2.2.6. Folik Asit Eksikliğinin Bulguları	31
2.2.7. Folik Asit Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları	32
2.2.8. Folik Asit Eksikliğinin Tedavisi	33
2.3. Gebelik Ve B12 Vitamini	34
2.4. Gebelik Ve Folik Asit	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM	36
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	59
KAYNAKLAR	61
7. EKLER	71

Şekil-1: B12 Vitamini Molekül Şekli	6
Şekil-2: Vitamin B12 Bağımlı Metiyonin Sentaz Enzimiyle Metiyonin Ve Tetrahidrofolat Oluşumu	9
Şekil-3: Metiyonin Sentezi	10
Şekil-4: Metilmalonil-CoA'dan Süksinil-CoA Sentezi	11
Şekil-5: Periferik Yayma	21
Şekil-6: Megaloblastik Kemik İliği Yayması, May-Giemsa, X1000 Büyütme	22
Şekil-7: Deoksiüridin Metilasyonu	25
Şekil-8: Folik asitin yapısı	27

Tablo-1: Yaşa ve fizyolojik duruma göre B12 vitamini gereksinimi	12
Tablo-2: B12 Vitamin Eksikliğinin Nedenleri	15
Tablo-3: Yaşa Ve Fizyolojik Duruma Göre Folik Asit Gereksinimi	28
Tablo-4: Folik Asit Eksikliğinin Nedenleri	30
Tablo-5: Gebelerin Ve Yenidoğanların Vitamin B12 Seviyeleri	38
Tablo-6: Gebelerin Yaşadığı Yer	41
Tablo-7: Annelerin SED Ölçeği	46
Tablo-8: Annelerin B12 Vitamin Düzeylerinin Sosyoekonomik Düzeye Göre Dağılımı	47
Tablo-9: Annelerin Folik Asit Düzeylerinin Sosyoekonomik Düzeye Göre Dağılımı	48
Tablo-10: Annedeki Hematolojik Değerler İle B12 Vitamini Ve Folik Asit Değerleri	49

Grafik-1: Anne Ve Bebek Vitamin B12 Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Grafiği	39
Grafik-2: Gebelerin Eğitim Düzeyleri	40
Grafik-3: Gebelerin Vitamin Ve Demir Preparatı Kullanma Oranları	43
Grafik-4: Gebelerin Kırmızı Et Tüketimine Göre Vitamin B12 Düzeyleri	44
Grafik-5: Gebelerin Beyaz Et Tüketimine Göre Vitamin B12 Düzeyleri	45
Grafik-6: Gebelerin Sosyoekonomik Düzeylerine Göre Vitamin B12 Düzeyleri	46



KISALTMALAR ve SİMGELER

AdoCbI	: Adenosilkobalamin
AdoCbI	: Adenozilkobalamin
CbI	: Kobalamin
Cbl-IF	: Kobalamin- İntrensek Faktör
CNCbI	: Siyanokobalamin
CNCbI	: Siyanokobalamin
Co	: Kobalt
DNA	: Deoksiribonükleikasit
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
IF	: İntrensek Faktör
KDa	: Kilo Dalton
Mcg	: Mikrogram
MCH	: Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MeCbI	: Metilkobalamin
MeCbI	: Metilkobalamin
MMA	: Metil Malonik Asit
OHCbI	: Hidroksikobalamin
OHCbI	: Hidroksikobalamin
SAM	: S-adenozil Metiyonin
SCDSC	: Spinal Kordun Subakut Kombine Dejenerasyonu
SED	: Sosyoekonomik Düzey
SH	: Sülfhidril
TCI	: Transkobalamin-I
TCII	: Transkobalamin-II
THF	: Tetrahidrofolat
MRI	: Manyetik Rezonans
µg	: Mikrogram

ÖZET

Şanlıurfa'da Anne ve Yenidoğan Bebeklerinde B12 ve Folik Asit Eksikliğinin Sıklığı

Dr. Nurgül ATAŞ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: B12 vitamini suda eriyen, mikroorganizmalar tarafından sentezlenen bir vitamindir. İnsan ihtiyacı olan B12 vitaminini sentezleyemediği için besinlerle almak zorundadır. Diyetle alınan B12 vitamininin esas kaynağı ise hayvansal besinlerdir. B12 vitamininin en önemli işlevi folik asitle birlikte hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini desteklemesidir.

B12 vitamini; DNA sentezi, metillenme, nörotransmitter sentezi gibi görevlere sahip olan, homosistein/metyonin döngüsünde de görev alan bir kofaktördür. Bu nedenle, yenidoğan ve süt çocukluğu gibi büyümenin hızlı olduğu dönemlerde B12 vitamin eksikliği, diğer dönemlerde görülen anemi semptomlarından çok daha önemli semptomlara yol açmaktadır. 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. Gebelikte anneden bebeğe aktif olarak geçer. Bebek 25-50 mikrogram (mcg) B12 vitamini deposu ile doğar. Büyüme için gerekli olan miktar 0.1 mcg/gün'dür. Yenidoğanın sahip olduğu depo ona 6 ay-1 yıl yeter.

Karşılaştığımız bu sorunun, sosyoekonomik seviyesi düşük olan hasta grubumuzun annelerindeki B12 vitamini deposunun eksikliğine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bilindiği gibi, B12 vitamini için en iyi kaynak et, süt, balık, yumurta gibi hayvansal proteinlerdir. Bunların anne tarafından tüketilmemesi, B12 vitamin eksikliği için önemli bir nedendir. Gebelik sonrası dönemde de anne sütü, bu açıdan iyi bir kaynak olamamaktadır. Diğer nedenler ise annenin mide ilacı kullanması, vejeteryan olması ve karbonhidrat ağırlıklı beslenmesidir.

Gereç-Yöntem: Prospektif olarak planlanan çalışmamıza Şanlıurfa'daki doğum servislerine doğum amacıyla başvuran 38-42 gebelik haftasında olan 600 adet gebe ve onların

2500 gram üstünde doğan, doğumda komplikasyon gelişmeyen bebeklerini aldık. Bebekte ve annede vitamin B12 için alt sınırı 200 pg/ml olarak belirledik. Annelerden yaş, çocuk sayısı, ilaç anamnezi, vejeteryan olup olmadığı, başka hastalığı olup olmadığı konusunda bilgi aldık.

Bulgular: Çalışmamızın sonucunda çalışmaya alınan gebelerin %73,8'inde B12 vitamin eksikliği, %10,3'ünde folik asit eksikliği saptandı. Yenidoğanların ise %70,5'inde B12 vitamini eksikliği, %3,7'inde folik asit eksikliği saptandı. Ayrıca vitamin B12 düzeylerinde gebelerin %22,7'sinde, yenidoğanların %23,2'sinde sınırdaki değerler elde edildi. Sonuç olarak, yenidoğanlardaki B12 vitamini düzeylerinin annelerindeki düzeylerle ilişkili olduğu saptandı.

Çalışmamızın sonucunda; klasik bilginin aksine, ülkemizde yenidoğan döneminde B12 vitamin eksikliğinin önemli bir oranda görüldüğünü gösterdik. Eksiklik olduğu halde klinik bulgu olmamakta, çocuk büyüyüp, eksiklik derinleştikçe klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, yeni doğum yapmış annelerdeki B12 vitamin seviyesinin, önemli oranda düşük olduğunu gösterdik. 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, anemi, yenidoğan, gebelik, folik

ABSTRACT

Frequency of Sanliurfa Mother and Newborn Baby in B12 and folic acid deficiency

Nurgül ATAŞ, MD

Specialty Thesis, Department of Child Health and Diseases

Objective: Vitamin B12 is water soluble, is a vitamin synthesized by microorganisms. It is difficult to get food to people who can not synthesize vitamin B12 needs. The main source of dietary vitamin B12 are animal products. The most important function of folic acid in the cell division and the reproduction of vitamin B12 deoxyribonucleic acid (DNA) is the synthesis support.

Vitamin B12; DNA synthesis, methylation, having the task of neurotransmitter synthesis, homocysteine / a cofactor involved in the methionine cycle. Therefore, newborns and infants with vitamin B12 deficiency such as during periods of rapid growth, leads to much more important symptoms of anemia symptoms in other periods. In the absence of the central and peripheral nervous system, gastrointestinal system, the cardiovascular system, the musculoskeletal system, vitamin B12, which have adverse effects on haematological and immunological systems are not synthesized in the body. actively it passes from mother to baby during pregnancy. Baby 25-50 micrograms (mcg) of vitamin B12 nature. the amount required for growth of 0.1 mcg / day. store owned by her newborn enough for 6 months to 1 year.

The problem we face socio-economic level, we believe that due to the lack of vitamin B12 in our group of patients with low mother. As you know, the best source for vitamin B12 meat, milk, fish, are animal proteins such as eggs. They are not consumed by the mother, it is a major reason for the lack of vitamin B12. In the breastfeeding period after pregnancy can not be a good resource in this regard. Other reasons to use the mother's stomach medicine that is predominantly vegetarian and carbohydrate diet.

Design: Who came to birth in the maternity ward of Sanliurfa planned prospective clinical trials with 600 pregnant women at 38-42 weeks of gestation and 2500 grams on their nature, we have babies when complications at birth. The lower limit of infant and maternal vitamin B12 200 pg / ml were determined. age of the mother, number of children, drug history, which is not vegetarian, we have information about whether other diseases.

Results: Vitamin B12 deficiency in 73.8% of patients enrolled into the study at the end of the study, folic acid deficiency was found in 10.3%. The newborns in 70.5% of vitamin B12 deficiency, folic acid deficiency was found in 3.7%. In addition, 22.7% of pregnant women vitamin B12 levels, the limit values were obtained in 23.2% of newborns. As a result, it was found to be associated with levels of maternal vitamin B12 levels in neonates.

In conclusion; Unlike classical scholar, observed in the neonatal period in our country, we have shown that a significant proportion of vitamin B12 deficiency. Although it is not the lack of clinical symptoms, the child grows, it deepens the lack of clinical symptoms arise. In addition, vitamin B12 levels in mothers who have recently given birth, we show that significantly lower. As a result, vitamin B12 deficiency in pregnant women is preventing newborns and infants born with low storage that can be irreversibly period, especially due to lack of development of neurological symptoms can be prevented.

Key words: vitamin B12 deficiency, anemia, newborn, pregnancy, folic acid

1. GİRİŞ VE AMAÇ

B12 vitamini suda eriyen, başlıca mikroorganizmalar tarafından sentezlenen ve çeşitli türevleri bulunan, kırmızı renkli bir vitamindir. İnsan ihtiyacı olan B12 vitaminini sentez edemez. B12 vitamini besinlerdeki, özellikle hayvansal gıdalardaki kobalaminden elde edilir. En fazla sığır karaciğeri ve böbreğinde bulunur. B12 vitamini hayvansal gıdaların çoğunda yeterli miktarda bulunduğundan, normal beslenenlerde diyetsel eksiklik nadirdir. Ancak diyetle yeterli alım olmaması halinde B12 vitamini eksikliği görülür (1, 2, 3). Folik asit ise ısıya dayanıksız, suda çözünen, özellikle yeşil yapraklı bitkilerde bol bulunan bir vitamindir.

B12 vitamininin en önemli fonksiyonu, folik asit ile birlikte hücrelerin bölünmesi ve çoğalması için gerekli olan DNA sentezini sağlamaktır. Eksikliğine en fazla duyarlı olan sistem, hücre çoğalma hızının yüksek olduğu hematopoietik sistem, özellikle eritropoietik seridir. Ayrıca bağırsak epitel hücreleri gibi hızlı çoğalmaları nedeniyle kemik iliğine benzeyen hücrelerin yenilenme ve çoğalmaları için de gereklidir. İkinci önemli etkisi, santral ve periferik sinir sistemindeki bazı normal yapı ve işlevlerin sürdürülmesinin sağlanmasıdır (2).

B12 vitamin 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, hiporefleksi, klonus, kazanılmış motor ve mental fonksiyonların (oturma, yürüme, konuşma, gülme) kaybı, konvülsiyon, ileri dönemde koma görülebilir. Birçok hastada da sekonder enfeksiyona neden olabilmektedir (3, 4, 5). B12 vitamin eksikliği olan hastaların %25'inden fazlasında, hematolojik bulgu olmadan nörolojik bulgular ortaya çıkabilir (6).

B12 vitamin eksikliğinin iyi bilinen hematolojik ve nörolojik (demyelinizasyon) etkilerinin yanında, DNA zedelenmesi ve kanser, koroner arter hastalığı, Alzheimer hastalığı, miyelodisplastik sendrom, nöral tüp defekti, spina bifida, hipertansiyon gibi bir çok hastalığın etyolojisinde de suçlanması, konunun önemini daha da arttırmaktadır.

Bebeklik dönemindeki megaloblastik aneminin en önemli nedeni, annelerdeki B12 vitamin eksikliğidir. B12 vitamin eksikliği olan annelerden doğan bebeklerde, özellikle yalnız anne sütü

ile besleniyorsa, hem doğum öncesinde plasenta yolu ile hem de doğum sonrası anne sütü ile alım az olduğundan ağır derecede B12 vitamin eksikliği görülebilir (3, 7, 8).

Ayrıca B12 vitamininin oksidan veya antioksidan özelliği olduğu konusunda güçlü deliller bulunmakla birlikte, indirekt olarak homosistein düzeyini düşürerek antioksidan etki göstermektedir. Bu konu ile ilgili çocukluk çağında yapılan çalışmalarda kısıtlıdır. Ön planda anemisi olan çocuklarda B12 vitamin eksikliğinin mental ve motor gelişim üzerine etkileri, literatürde daha çok vaka sunumları şeklinde yayınlanmıştır.

B12 vitamin eksikliği tanısı ile 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 (9).

Şanlıurfa'da Demir (10) yaptığı bir çalışmada B12 vitamini eksikliği tanısıyla hastanede yatırılan ve yaşları 6-24 ay arasında değişen 30 hasta çocuğun 25 (%83,3)'inin sadece anne sütü ile beslendikleri ve bu bebeklerin %77'sinin anne B12 vitamini düzeyinin de düşük olduğunun tespit edilmesi, bebeklerdeki B12 vitamini eksikliğinin en önemli sebebinin annelerdeki vitamin eksikliği olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada, B12 vitamin eksikliğinin çocukların mental ve motor gelişiminde geriliğe yol açtığı ve geç tanı konulduğunda tedavi ile 3 aylık izlemde tam düzelme olmadığı gösterilmiştir (10, 11).

Bebeklik çağında B12 vitamini eksikliğinin sık görülmesinin nedenlerini araştırmak amacıyla Koç ve arkadaşlarının Şanlıurfa'da yaptıkları çalışmada, B12 vitamini eksikliği sıklığı doğumdan hemen önceki günlerde gebe kadınlarda %72 ve yenidoğan bebeklerde %41 olarak bulunmuştur. Ayrıca anne ve bebek serum B12 vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (12). Aynı çalışmada, folik asit eksikliğini gebelerde %12 oranında saptarken yenidoğanlarda folik asit eksikliği saptamamışlardır (12). Gebelerdeki folik asit eksikliği spina bifida ve anensefali gibi nöral tüp defektleri için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür (2, 12).

Çalışmamızda gebelerde ve yenidoğanlarda B12 vitamini ve folik asit eksikliği sıklığının ortaya konması, maternal B12 vitamini, folik asit düzeyleriyle yenidoğan dönemindeki düzeyler

arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçladık. Gebelerin B12 vitamini ve folik asit düzeylerinin sosyoekonomik düzey (SED), eğitim durumları, gebelik sayısı, kırmızı et tüketimleri, vitamin ve demir preparatı kullanmalarıyla ve yenidoğanlardaki düzeyleriyle ilişkisini araştırarak, gebelerdeki B12 vitamini ve folik asit eksikliği durumuna göre yenidoğanlardaki eksiklik durumunu değerlendirdik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. B12 Vitamini

2.1.1. B12 Vitamini Tanımı ve Tarihçesi

B12 vitamini suda eriyen, 1355.22 dalton ağırlığında, mikroorganizmalar tarafından sentezlenen, simetrik ve karmaşık yapıya sahip kırmızı renkli bir vitamindir. İlk kez 1947 yılında elde edilmiştir. Tüm vitaminler içinde en büyük ve karmaşık yapıya sahip olanıdır (13).

İlk olarak T. Addison, 1855 yılında, pernisiyöz anemiyi tanımlamıştır. Daha sonra, 1926 yılında çok ağır anemisi olan kimselerin, karaciğer yemekle tedavi olduğu Minot ve Murphy'nin dikkatini çekmiştir. Bu etkili faktörün karaciğerden izolasyonu uzun yıllar başarısız olmuştur. Nihayet 1948 yılında E. Lester Smith, E. Rickes ve Karlfolkers kobalamini kristal halde elde etmeyi başarmışlar ve bu maddeyi B12 vitamini olarak adlandırmışlardır (14, 15).

2.1.2. B12 Vitamini Molekül Yapısı ve Genel Özellikleri

B12 vitamini 3 bölümden oluşur:

1. Korrin Halka Yapısı: Bir adet kobalt (Co) atomu ve onu çevreleyen indirgenmiş 4 adet pirol halkasından oluşan çekirdek kısmıdır. Korrin adı verilen bu yapı, hemoglobinin porfirin halka yapısına benzemektedir. Beşgen halka yapısına sahip olan buradaki pirol halkasından ikisi, hemoglobinden farklı olarak metan köprüsü olmadan direkt olarak birbirine bağlanmıştır. Pirol halkalarının tepe noktasında bulunan 4 azot atomu, 90 derecelik bağlarla ortadaki kobalta bağlanmıştır. Pirol halkaları aynı düzlem üzerindedir. Korrin halkasının merkezindeki kobalt, +1 değerlikli ise koenzim yeşil renkli, kobalt +2 değerlikli ise koenzim portakal renkli ve kobalt +3 değerli ise koenzim kırmızı renklidir. Korrin kısmı 5-aminolevulinik asitten, hemoglobindeki porfirin sentezine benzer şekilde sentezlenmektedir. Simetrik ve karmaşık yapısı ile hemoglobini andırır. Hemoglobinde merkezde yer alan demir yerine, B12 vitamininde kobalt vardır (2).

2. Nükleotid Grubu: Düzlemin altında kalan, hem kobalt atomuna hem de fosfatlı bir zincir aracılığı ile pirol halkalarından birine bağlı olan, nükleotid grubudur. Bu grup tipik bir

nükleotid değildir ve a-N-glikozidik bağı ile riboza bağlanmış bazik bir madde olarak 5,6-dimetilbenzimidazol içerir (2).

3. Düzlemin Üstünde Kalan Grup: Düzlemin üstünde ise koordinasyon tipi bağlarla bağlanmış olan, ufak ek (R) grubu bulunmaktadır. Ancak vitamin etkisi için, bu son grup şart olmamakla beraber, B12 vitamininin isimlendirilmesi bu gruba göre yapılmaktadır. Bu gruptan yoksun olan kısma, kobalaminler adı verilir. Bu sözcük giderek artan bir şekilde B12 vitamini ile eşanlamlı kullanılmaktadır (2).

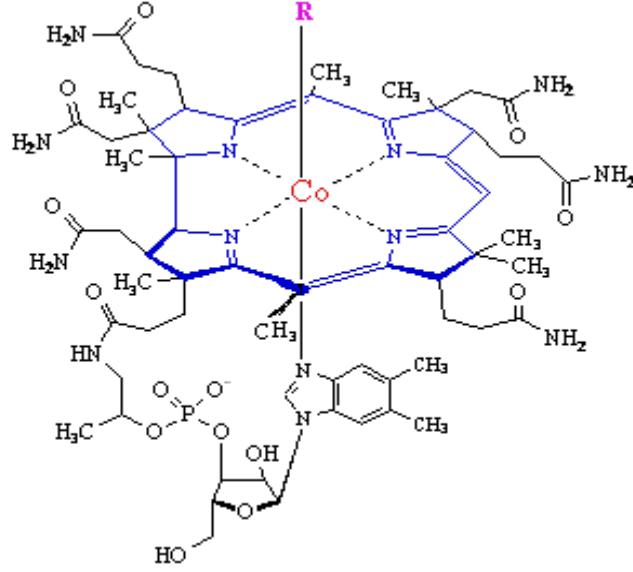
Bu son ek kısmına göre B12 vitamini dört gruba ayrılır (Şekil-1) (2).

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

b) Hidroksikobalamin (OHCbI): R grubu olarak hidroksil grubu (OH) içerir. Vücutta en fazla bulunan B12 vitamin türevidir. Fakat ilaç olarak kullanıldığında, transkobalamin-hidroksikobalamin (TC-OHCbI) kompleksine karşı antikor geliştiği gösterilmiştir. Aktif koenzim türlerinin prekürsürüdür.

c) Adenozilkobalamin (AdoCbI): R grubu olarak 5'deoksiadenozil grubu içerir. Hücrelerde aktif koenzim fonksiyonu görür.

d) Metilkobalamin (MeCbI): R grubu olarak metil grubu (CH₃) içerir. İnsan plazmasındaki B12 vitamininin %70'i MeCbI şeklindedir. AdoCbI gibi vücutta aktif koenzim fonksiyonu görür.



Şekil-1: B12 Vitamini Molekül Şekli (2)

Diyetteki kobalaminler AdoCbl ve OHCbl şeklindedir. Organizmada aktif olan kobalaminler ise MeCbl ve AdoCbl'dir. CNCbl en stabil form olduğundan, ilaç olarak en sık kullanılan kobalamindir. CNCbl ve OHCbl, dokulardaki hücre sitoplazmasında MeCbl'e ve mitokondrilerde AdoCbl'ne kolaylıkla dönüştürülür. Sitoplazmik redüktaz enzimi Cbl-Co+3 ün Cbl-Co+2'ye ve mitokondriyal kobalamin redüktaz enzimi Cbl-Co+2 'nin Cbl-Co +1 'e indirgenmesini sağlar (16, 17, 18).

2.1.3. B12 Vitamininin Besinsel Kaynakları

B12 vitamini insanda kalın bağırsakta bakteriler tarafından sentezlenir, fakat kolonik kobalaminler emilemez. İnce bağırsakta da bir miktar sentez edilip emilebilir. Ancak sentez edilen ve emilen miktar değişen intestinal flora'ya bağlı olarak çok az ve yetersizdir (19).

Diyet içinde alınan B12 vitaminin esas kaynağı hayvansal besinlerdir. En fazla sığır karaciğeri ve böbreğinde bulunur (40-50 µg/100 gram). Et, yumurta, süt ile peynir ve yoğurt gibi sütün yapılan besinler, daha az oranda olmak üzere B12 vitamini içerirler. Etlerdeki vitamin kaynağı, hayvanların geviş getirmeyle ilgili mide bölümü olan rumendeki mikroorganizmalar tarafından sentezlenen ve bağırsaktan emilen vitamindir (2, 20). Geviş getiren hayvanlar ve tavşanlar B12 vitamini açısından kümes hayvanlarından daha zengindir.

Ayrıca midye, istiridye, ahtapot, balık ve balık yumurtası gibi deniz ürünleri de B12 vitamininden oldukça zengindir (21). Su içindeki saprofit bakteriler az miktarda vitamin sentezleyebilir. Bu yüzden su B12 vitamini için minör bir kaynak sayılabilir. Bitkisel besinlerde, baklagil türleri hariç B12 vitamini bulunmaz. Baklagil türü bitkiler ise köklerinde simbiyotik şekilde yaşayan toprak bakterileri tarafından yapılan B12 vitaminini absorbe ederler. Bitkisel kaynaklı besinler, özellikle hububat türleri mikroorganizmalar tarafından veya böcekler ve onların feçesi ile kontamine edilmişlerse B12 vitamini içerebilir (13, 2, 22).

B12 vitamini nötr ve asit ortamda ısıya dayanıklıdır. Besinlerin ısıtılması sonucu fazla kaybolmaz, pH'sı 9 veya daha alkali ortamda ısıtılırsa çabuk parçalanır. İlaç olarak kullanılan B12 vitamini *Streptomyces griseus* kültürlerinden izolasyonla elde edilerek hazırlanır. İlk zamanlar B12 vitamini elde etmek için kasaplık hayvanların karaciğeri kullanılmıştır (13, 2).

Anne serumu ile anne sütündeki B12 vitamin düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon vardır. Anne sütünde ortalama 0.2-1.0 mcg/lt B12 vitamini bulunur (19). MeCbI anne serumunda olduğu gibi benzer oranda anne sütünde de en fazla bulunan kobalamindir. İnek sütünde en çok AdoCbI bulunur; fakat kurutulduktan sonra geriye sadece OHCbI kalır (23).

İnsan için gerekli olan B12 vitamininin hepsi, diyetle hayvansal gıdalardan sağlandığından, diyetle yetersiz B12 vitamin alımı, kobalamin eksikliğinin önemli bir sebebidir. Farklı toplumlarda hem diyete bağlı normal kobalamin gereksinimi miktarı hem de diyete bağlı kobalamin eksikliğinin sıklığı çok iyi tespit edilememiştir. Hindistanda serum ve doku B12 vitamini konsantrasyonu hem et tüketmeyen fakat mandıra ürünleri tüketen vejeteryanlarda, hem de hiçbir hayvansal ürünü tüketmeyen katı vejeteryanlarda düşük tespit edilmiştir (24, 1, 25).

2.1.4. B12 Vitamininin Fizyolojik Önemi ve Fonksiyonu

B12 vitaminin en önemli işlevi folik asitle birlikte hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli DNA sentezini sağlamasıdır. Eksikliğine en fazla duyarlı olan sistem, hücre çoğalma hızının yüksek olduğu hematopoyetik sistem özellikle eritropoyetik seridir (2). B12 vitamini kemik iliğindeki eritrosit yapımında görevli normoblastların normal gelişimi ve bölünmesi için gereklidir. Bu etki dolaylı bir mekanizmayla gerçekleşir. B12 vitamini, DNA sentezi için gerekli olan folik asidin kullanımını sağlar. Aynı mekanizma ile kemik iliğindeki lökosit ve trombositlerin

öncüsü olan hücrelerin gelişmesinde de rol oynar. Ayrıca hızlı çoğalmaları nedeniyle kemik iliğine benzeyen bağırsak epitel hücrelerin yenilenme ve çoğalmaları için de gereklidir (2).

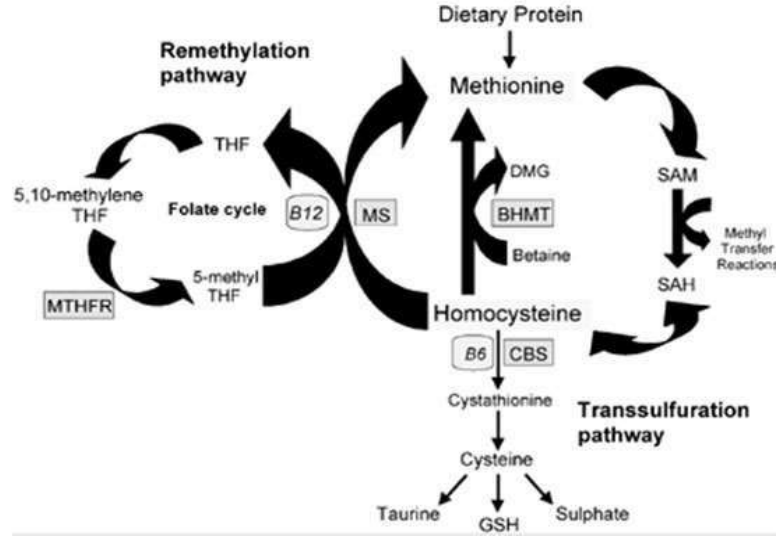
İkinci önemli etkisi, santral ve periferik sinir sistemindeki bazı normal yapı ve işlevlerin sürdürülmesinin sağlanmasıdır. Hematolojik ve nörolojik etkilerin birbirinden bağımsız olduğu düşünülmektedir. Bunu destekleyen başlıca bulgular;

1. Pernisiyöz anemi ve B12 vitamini eksikliğine bağlı megaloblastik anemi olgularında anemi ile birlikte her zaman nörolojik bozukluk bulunmaz. Nörolojik hastalık tablosu bazen belirgin hematolojik bozukluk olmadan da meydana gelebilir.

2. İki tür bozukluğun birlikte bulunduğu olgularda bunların şiddeti arasında genellikle bir paralellik yoktur.

3. Folik asit verildiğinde, B12 vitamini eksikliğine bağlı anemilerde hematolojik bozukluk düzeldiği halde nörolojik bozukluk genellikle düzelmez, hatta bazen kötüleşebilir (2).

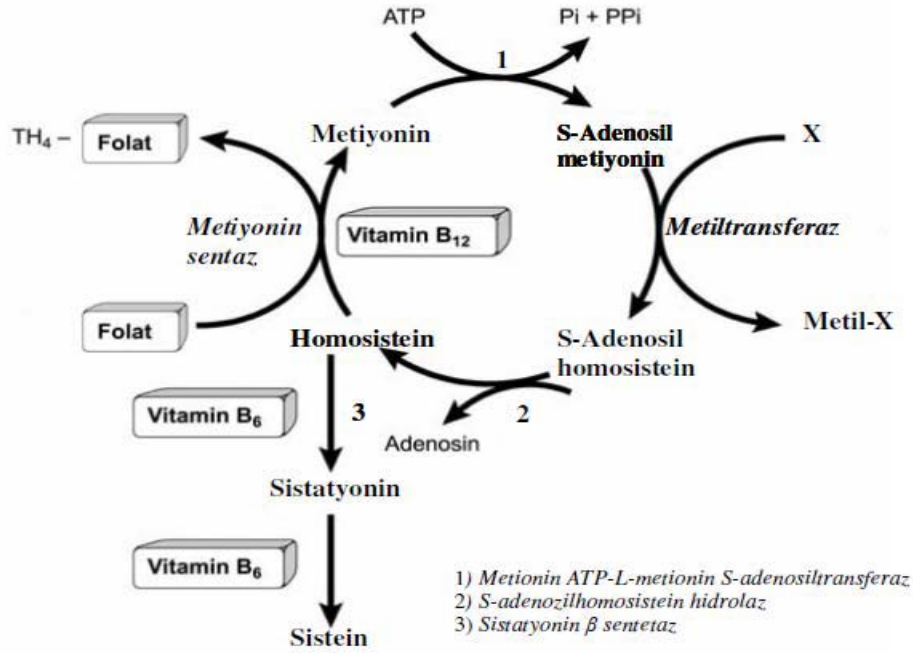
Folik asidin etkin şekli olan tetrahidrofolattan (THF) hücre içinde sentez edilen THF türevleri, DNA sentezi ve pürin ve pirimidin bazlarının sentezi için gerekli tek karbon ekleme reaksiyonlarını gerçekleştirirler. Bu türevlerin sentezi, B12 vitamininin aktif koenzim şekli olan MeCbl aracılığı ile yapılır. Metil THF'in tek karbon donörü olan diğer türevlere, diğer adıyla folat kofaktörlerine (5,10-metilentetrahidrofolat ve benzeri gibi) dönüşebilmesi için önce metil grubunu kaybederek THF haline getirilmesi gerekir. Bu olay homosisteinin metiyonine dönüştürülmesi olayına kenetli olarak gerçekleşir. Bu reaksiyona "metiyonin sentaz reaksiyonu" adı verilir (Şekil-2) (26). Folat kofaktörleri belirli bir düzene göre (folat kofaktörleri siklusu) birbirlerine ve sonunda THF'a dönüşürler. Bu siklus, DNA yapımı için gerekli timidilatın sentezi, DNA pürin ve pirimidin bazlarının sentezi ve serinden glisin oluşumu reaksiyonlarına kenetlenmiş bir şekilde sürdürülür (2, 11).



Şekil-2: Vitamin B12 Bağımlı Metiyonin Sentaz Enzimiyle Metiyonin Ve Tetrahidrofolat Oluşumu (26)

B12 vitamini eksikliğinde, folatın etkin formu olan THF hücre içinde azalırken, THF'ın MeCbl tarafından metillenmesiyle oluşan ve yaşamsal önemi olan folat kofaktörlerine dönüşmeyen metil THF formu ise hücre içinde birikir. Bu olaya “metilfolat tuzağı” adı verilir. Bunun sonucu folat kofaktörleri siklusu ve ona kenetli DNA sentezine yönelik reaksiyonlar yavaşlar veya durur. Bu durum kemik iliğindeki megaloblastik değişikliğin temelini oluşturur. Eritrosit öncüsü ana hücrelerde çekirdeklerin bölünmesi yavaşlarsa da sitoplazmanın olgunlaşma hızı bozulmaz. Sonuçta anormal yapıya büyük hücreler oluşur ve normoblastların yerini alır (megaloblastik eritropoez). Bu arada bazı hücreler parçalanır ve ortadan kaldırılır (inefektif eritropoez). Kemik iliğinden kana geçen hücreler de anormaldir. Böylece kanda makroovalosit ve poikilositik alyuvarlar ve hücre parçaları ortaya çıkar ve genellikle hemoglobin (Hb)'den fakirdir. B12 vitamini eksikliği çok fazlaysa kemik iliğinde granülosit ve trombosit üreten ana hücrelerin çoğalması da bozulur ve sonuçta sadece anemi değil bisitopeni veya pansitopeni gelişir (2, 26, 27).

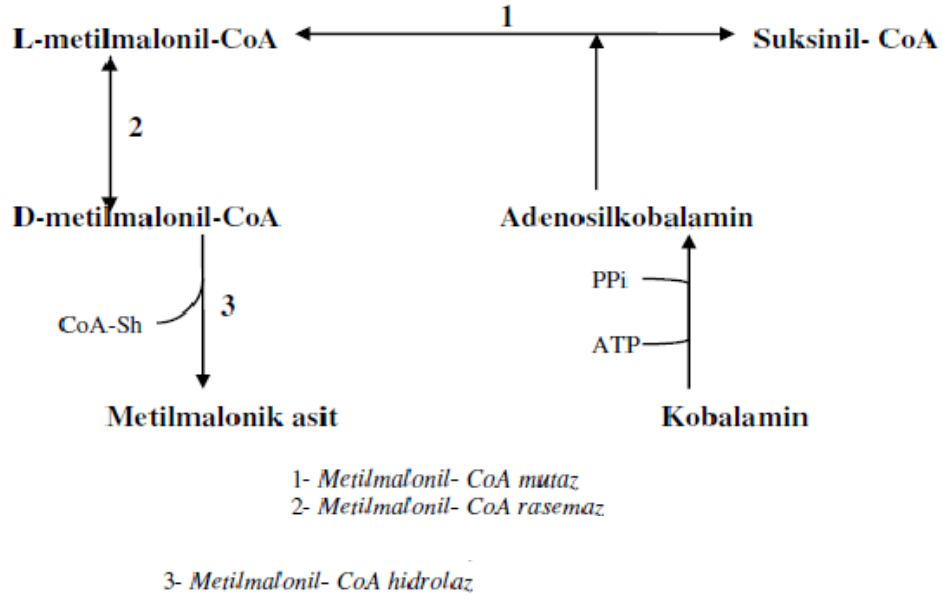
B12 vitamininin vücutta iki önemli reaksiyonda kofaktör rolü vardır. Birinci reaksiyon metiyonin sentaz enzimi ile homosisteinden metiyonin aminoasidinin sentezidir. Sitoplazmada gerçekleşen bu reaksiyon için MeCbl ve aynı zamanda folat koenzimi metil THF gereklidir. Birçok reaksiyonda metil vericisi olan S-adenozilmetiyonin sentezi içinde metiyonin gereklidir (Şekil-3) (2, 26, 27).



Şekil-3: Metiyonin Sentezi (26)

B12 vitamini eksikliğinde metiyonin ve onun türevi olan S-adenozilmetiyoninin azalması sonucu myelin ve nöron membranı fosfolipidlerinin transmetilasyonu bozulur. Bunun sonucunda da esas olarak spinal kord ve serebral korteksi tutan, demiyelinizasyon ve artmış nöron yıkımının eşlik ettiği bir nörolojik bozukluk olan “subakut kombine dejenerasyon” gelişir (2, 11).

İkinci reaksiyon metilmalonil CoA mutaz enzimi ile metil malonil CoA’dan süksinil CoA oluşumudur (Şekil-4) (19). Bu enzimin koenzimi MeCbl değil, deoksiadenozilkobalamindir. Metilmalonik asit bazı aminoasitlerin (valin, treonin, izolosin vb gibi) propiyonik asitle birleşmesi sonucu oluşur. B12 vitamini eksikliğinde metilmalonik asit vücutta birikir ve böbrekten atılımı arttığından “metilmalonik asidüri” gelişir. Ağır eksikliğe bağlı birikme fazla olursa ketoasidoz gelişir (2, 28, 29).



Şekil-4: Metilmalonil-CoA'dan Süksinil-CoA Sentezi (19)

Kobalamin bağımlı her iki reaksiyon vücut için toksik olan homosistein ve metilmalonik asitin plazma düzeylerini düşürür (2).

2.1.5. B12 Vitamin Gereksinimi

Dünya Sağlık Örgütü; normal 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 vitamin B12 alımını tavsiye ederken, birçok ülkede, yetişkinlerde, ortalama vitamin B12 alımının 1mcg/günden daha az olduğu tahmin edilmektedir (Tablo-1) (3).

Tablo-1: Yaşa ve fizyolojik duruma göre B12 vitamini gereksinimi (3)

Yaş grupları	Yaş	mcg/gün
Süt çocuğu	0-6 ay	0,4
	7-12 ay	0,5
Çocuk	1-3 yaş	0,9
	4-8 yaş	1,2
	9-13 yaş	1,8
Adölesan	14-18 yaş	2,4
Yetişkin	19-50 yaş	2,4
	>50 yaş	2,4
Hamileler	tüm yaşlarda	2,6
Emzirenler	tüm yaşlarda	2,8

Komplike pernisiyöz anemisi olmayan hastalara, B12 vitamininin 0.1 mcg/gün kadar çok az miktarı bile parenteral verildiğinde, minimal hematopoetik cevap oluşacaktır. Bu miktar eksikliğin bütün bulgu ve semptomlarını önler ve normal sınırlar içinde B12 vitamini serum seviyelerinin devamını sağlar. Fakat 0.1 mcg'ın emilimini garanti altına almak için ağız yoluyla daha fazla B12 vitamini alımı gereklidir (30). İnsan vücudundaki kobalaminin toplam miktarı, günlük gereksinimi ile çok yakından ilişkilidir. Vücutta toplam B12 vitamini deposu, bireylerin çoğunda ortalama 1-4 mg'dır (18). Karaciğer tek başına yaklaşık 1600 mcg B12 vitamini ihtiva eder ve daha az oranda diğer dokularda depolanır. Vücuttaki kobalaminin günlük kaybı % 0.1 'dir (30).

2.1.6. B12 Vitaminin Emilimi, Depolanması ve Eliminasyonu

B12 vitamini emiliminde aktif ve pasif mekanizmalar söz konusudur. İnce bağırsaklara fizyolojik miktarlardan daha fazla B12 vitamini ulaştığında direkt olarak jejunum ve ileumdan pasif emilim gerçekleşir. Aktif mekanizma için gastrik intrinsek faktör (IF) gereklidir ve gıdalardaki fizyolojik miktarlardaki B12 vitamininin emilimi bu yolla olur (31).

Kobalamin bağlayıcı proteinler şunlardır:

a) İntrensek Faktör: insan mide fundus mukozasının parietal hücrelerinde sentez edilen, ısıya dayanıksız ve alkali ortamda stabil olan bir glikoproteindir. Özellikle kobalamine bağlanmadığı zaman asit pH'da peptik sindirime hassastır (18). Kobalamin varlığında monomer formundan dimer formuna geçer ve hızlı bir şekilde kobalamini bağlar. IF'ün her 1 mg'ı yaklaşık 30 mcg kobalamin bağlar. Günlük sekrete edilen miktar 40-80 mcg kobalamin bağlamak için yeterlidir. Kobalamin-IF (Cbl-IF) kompleksi ince bağırsak lümeninden emilir. IF geni 11. kromozom üzerinde lokalizedir (32, 33, 34).

b) Transkobalamin II (TCII): ince bağırsak hücrelerinden veya depolardan B12 vitaminini alıp, kullanan dokulara taşımada hizmet eder. TCII; fibroblastlar, makrofajlar, enterositler, hepatositler, dalak, kalp, böbrek hücreleri, mide mukozası ve endotelyum gibi farklı hücrelerde sentez edilen ve glikolize olmamış bir proteindir. TCII, plazmada, serebrospinal ve seminal sıvılarda bulunur. Kobalamine bağlandığı zaman kendi kendine veya diğer proteinler ile polimerize olur. Plazma turnover'i çok hızlıdır. B12 vitamini aktivitesi olmayan korrin analogları için afinitesi çok düşüktür. Plazmada TCII'ye hem MeCbl hem de AdoCbl bağlanırken, transkobalamin (TCI)'e sadece MeCbl bağlanır (35, 36, 37, 3).

c) Haptocorrinler: Transkobalamin (TCO), TCI, transkobalamin III (TCIII), R-bağlayıcı protein ve kabalofilin olarak da adlandırılırlar. Haptocorrinler farklı derecelerde glikolize olmuş, benzer yapıları glikoproteinlerdir. Bunlar miyeloid hücreler ve olası diğer birçok hücre tarafından sentez edilir. En önemli kaynağı granülositlerdir. Haptocorrinler; plazma, safra, tükürük, gözyaşı, anne sütü, amniyon sıvısı, seminal sıvı gibi bir çok sekresyonda ve granülositler, trombositler, tükürük bezleri ve hepatoma hücrelerinde mevcuttur (38, 18). Plazma kobalaminlerinin % 70-90'ı haptocorrinlere bağlanır. Haptocorrinler kobalamin bağlayıcı proteinlerin tamamı arasında kobalamine en büyük afiniteyi gösterir. Ek olarak haptocorrinler B12 vitamin aktivitesinden

yoksun diğer korrinlere bağlanmak için daha yüksek afiniteye sahiptirler. Gastrik sıvı, tükürük kaynaklı haptocorrinleri ve muhtemelen gastrik pariyetal hücrelerden üretilen haptocorrinleri ihtiva eder (38). TCI çoğunlukla MeCbl olmak üzere kobalaminler ile % 80-90 doygunluk durumundadır. Plazmadaki B12 vitamininin çoğundan kobalamin bağlayan TCI sorumludur (3).

Midedeki sindirim sırasında kobalamin serbestleşir ve gastrik R proteini ile stabil bir bileşik oluşturur. Duodenumda bu bileşik sindirilir. Serbestleşen kobalamin IF'ye bağlanır. Cbl-IF bileşiği proteolitik sindirime dirençlidir. Distal ileuma geldiğinde mukoza yüzeyindeki özel reseptörüne bağlanan bileşik emilir. Reseptöre bağlı Cbl-IF bileşiği ince bağırsağa alındığında kobalamin IF'den serbestleşir ve diğer bir taşıyıcı protein olan TCII'ye transfer edilir. TCII-kobalamin bileşiği dolaşıma salınır. Hızla karaciğer, kemik iliği ve diğer hücreler tarafından emilir (32, 33).

TC'ler bağırsaktaki IF'den farklı olarak sadece B12 vitaminini değil, onun çeşitli analog ve metabolitlerini de bağlayabilir. Emilen kobalamin bağırsaklardan dolaşıma aktarılması ve buradan da çeşitli hücrelere alınması onun TC II ile yaptığı bileşikler sayesinde olur. "Konjenital TC II eksikliği" olan nadir olgularda megaloblastik anemi gelişir. Yine nadiren görülen R bağlayıcı protein eksikliğinde nöropati gelişir. Her iki durumda da farmakolojik dozda B12 vitamini ile bulgular düzelir (2, 34).

Vücuttaki B12 vitamininin büyük kısmı (yaklaşık %90) karaciğer hücrelerinde depolanmış durumdadır. Depolanan miktar diyetle alım durumuna bağlı olarak 1-10 mg arasındadır. Depodan salınım, depolanan miktara göre 0,5-8 µg arasında değişir. Günde besinlerden emilene aşağı yukarı eşit miktarda B12 vitamini vücuttan atılır. Atılım karaciğer ve böbreklerden olur. Safra içinde bağırsağa atılan vitaminin (yaklaşık 3 µg) enterohepatik siklusla büyük kısmı geri alınır. Besinle alınan miktar azalmışsa, atılan miktar da önemli ölçüde azalır (2).

2.1.7.Çocuklarda B12 Vitamini Eksiklik Nedenleri

B12 vitamini eksikliği vitaminin besinlerle yetersiz alımı, mideden IF salınım eksikliği, IF-Cbl bileşiğinin bağırsaklardan emiliminde bozulma veya taşıma proteinlerinin (TC'ler) yokluğu sonucunda gelişir (Tablo-2) (39, 28, 30).

Tablo-2: B12 Vitamin Eksikliğinin Nedenleri (39)

Yetersiz B12 vitamini alınması

Diyetteki eksiklik (<2 µg/gün): Yetersiz gıda alımı, vejetaryen ve vegan beslenme, malnutrisyon.

Annedeki eksiklik: Plasenta yoluyla geçiş eksikliği ve anne sütündeki eksiklik.

B12 vitaminin emilim bozukluğu

İntrensek faktör eksikliği

Doğumsal IF eksikliği (niceliksel ya da niteliksel)

Otoimmün poliendokrinopati ile birlikte juvenil pernisiyöz anemi

IgA eksikliği ile birlikte juvenil pernisiyöz anemi

Gastrik mukozal hasar (koroziv hasar, gastrektomi)

İnce bağırsaklarda emilim bozukluğu

Spesifik B12 vitamini malabsorbsiyonu: Anormal IF, kobalaminin enterosite transport defekti (İmerslund Grasbeck Sendromu), şelatörlerle emilimin engellenmesi [Fitatlar, etilen diamin tetra asetik asit (EDTA), kalsiyum, parazitler]

Yaygın gastrointestinal malabsorbsiyon: Bağırsak rezeksiyonu (volvulus, darlık, travma), regional ileit, terminal ileum liposarkomu, terminal ileum tüberkülozu, pankreas yetersizliği, Zollinger Ellison Sendromu, çölyak hastalığı, diğer özellikli malabsorbsiyon sendromları

Bağırsak enfeksiyonu durumları: İnce bağırsaklarda bakteriyel aşırı çoğalma (ince bağırsak divertikülü, kör bağırsak sendromu, skleroderma, yapışıklıklar, aklorhidri, trikobezoar), *Diphyllobothrium latum* (serbest Cbl veya IF-Cbl ile beslenir), *Giardia lamblia*, *Strongyloides stercoralis*

B12 vitamini transport defekti

Konjenital TC II eksikliği

Geçici TC II eksikliği

Kısmi TC II eksikliği

B12 metabolizma bozuklukları

Konjenital [Adenozilkobalamin eksikliği (CblA ve CblB hastalığı), metilmalonil CoA mutaz eksikliği, kombine adenozilkobalamin ve MeCbl eksikliği (CblC, CblD, CblF hastalığı), metilkobalamin eksikliği (CblE, CblG hastalığı)]

Edinsel [Karaciğer hastalıkları, protein enerji malnutrisyonu, ilaç alımını takiben B12 vitamini emilim ve kullanım bozukluğu (aminosalisilik asit, klorokin, neomisin, etanol, kolşisin, oral kontraseptif ajanları ve metformin)]

(IF: İntrensek faktör; IgA: İmmunglobulin A; EDTA: Etilen diamin tetra asetik asit; Cbl: Kobalamin; TC: Transkobalamin; CoA: Koenzim A.)

2.1.8. Annelerde B12 Vitamin Eksikliği

Gelişmiş ülkelerde B12 vitamin eksikliğinin en sık sebebi pernisiyöz anemidir. Çocuk doğurma döneminden sonra insidansı artar. Bununla birlikte genç bayanlarda da görülür. B12 vitamin eksikliği, tanımlandığı ve tedavi edildiği zaman süt çocukları eksiklikten etkilenmez. Fakat belirgin semptomları ve anemisi olmayan pernisiyöz anemili vakalar mevcut olup, bu gibi anneler teşhis edilip tedavi edilmediği takdirde, düşük serum ve süt B12 vitamini seviyelerine sahip olurlar ve vitamin B12 depoları yetersiz bebekler doğururlar. Özellikle anne sütü ile beslenme süresince, çocuktaki B12 vitamini deposu yeterli seviyeye gelemmez ve erken dönemde B12 vitamin eksikliği bulguları ortaya çıkar. Ayrıca anne dolaşımında IF antikorları mevcut ise bu antikorlar plasenta yolu ile fetusa geçer ve fetusta antikor titreleri yüksek ise yaşamın ilk birkaç haftası süresince intestinal kobalamin emilimi bozulur (40, 41, 42, 3).

B12 vitaminin besinsel yetersizliği, hayvansal ürünleri hiçbir şekilde almayan katı vejeteryan annelerde veya yeterli hayvansal proteini alamayacak derecede yoksulluk hallerinde görülür. Bu durum özellikle gıdaların elde edilmesi ve hazırlanmasının hijyenik koşullarda yapıldığı, batı ülkelerine göç eden, gelişmekte olan ülke vatandaşlarında görülür. Çünkü gelişmekte olan ülkelerde gıdaların hazırlanmasında hijyen koşullarına uyulmadığından, gıdaların minimal bakteri ve mantar ihtiva ettiği ve bunların B12 vitamin kaynağı olduğuna inanılır (3). Maternal B12 vitamin yetersizliğinin önemli bir diğer sebebi de özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki *Diphillobothrium latum*, *Giardia intestinalis* gibi parazitler veya ince bağırsakta fazla bakteri üremesinin mevcudiyeti ve terminal ileumdan B12 vitamini malabsorpsiyonu ile sonuçlanan diğer paraziter enfeksiyonlardır (3).

IF üreten mukozanın kaybı ile sonuçlanan gastrik rezeksiyon, crohn hastalığı, ülseratif kolit, terminal ileumun tamamının rezeksiyonu gibi durumlar, yetersizliğe yol açabilen B12 vitamin malabsorpsiyonu ile sonuçlanabilir. B12 vitamininin enterohepatik dolaşımdan dolayı

malabsorpsiyonu olduğunda, safradan bağırsağa geçen vitamin, tekrar emilemez ve B12 vitamin eksikliği daha hızlı gelişir (43, 3).

2.1.9. Yenidoğanlarda ve Süt Çocuklarında B12 Vitamin Eksikliği

Yetişkinlerde normalde 2-3 mg B12 vitamin deposu vardır. Normal B12 vitamin deposuna sahip annelerin yenidoğan bebeği, sadece 25 mcg B12 vitamin 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 daha fazla miktarda B12 vitamini ihtiva eder (44, 45). Anne sütündeki B12 vitamin miktarı, annedeki B12 vitamin depolarından daha çok B12 vitaminin diyetle alım miktarı ile ilişkilidir. Doğumda yenidoğan bebeğin B12 vitamin deposu eksik olsa da, yaşamın en az birkaç haftası için yeterlidir (46, 47). Yeterli B12 vitamin deposu ile doğan sağlıklı süt çocuklarında, serum B12 vitamin seviyeleri 6. aya doğru azalır ve ek gıda almaya başladıktan sonra, serum B12 vitamin seviyeleri tekrar artar. Fakat ek gıda alımı gecikirse veya başlanmaz ise 6. aydan sonra B12 vitamin eksikliği oluşma riski artar (48, 49).

Beyin gelişiminin ve miyelinizasyonun en hızlı olduğu dönem, doğumdan önceki son 3 ay ve doğumdan sonraki ilk 3-6 aydır. Eğer annede B12 vitamini yetersiz ise bebekte B12 vitamin eksikliği daha erken gelişir (49). Vitamin B12 eksikliği olan anne bebeğinin, son trimesterdaki miyelinizasyonu yavaş olacağından, doğumda serebral atrofi ve hipoplazi olabilir. Doğumu takip eden ilk bir yıl, miyelinizasyon oldukça hızlıdır. B12 vitamin deposu eksik olarak doğanlarda, bu miyelinizasyon yavaşlamıştır (10). B12 vitamin eksikliği erken dönemde teşhis edilip tedavi edilmez ise süt çocuklarında kalıcı nörolojik hasara neden olabilir (50, 51, 52).

B12 vitamin 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 semptomlar; 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 manyetik rezonans (MRI) ile demiyelinizasyon bulgularının 3 yıla kadar devam edebildiği gösterilmiştir. Erken tanı ve tedavi önemlidir (53, 10). Süt çocuklarında bazen anemi ve makrositoz olmayabilir veya değişebilir

derecede pansitopeni mevcut olabilir. Kemik iliğinde belirgin megaloblastik değişiklikler görülmeyebilir. Tanı; düşük serum B12 vitamin seviyesi, diğer destekleyici testler, tedaviye cevap, annenin B12 vitamin durumu ve diyetin araştırılması ile konabilir (3).

2.1.10. B12 Vitamin Eksikliğinin Bulguları

Çocuklarda B12 vitamin eksikliği halsizlik, yorgunluk, stomatit, gelişme geriliği veya irritabilite gibi spesifik olmayan klinik bulgular ile ortaya çıkar. B12 vitamin eksikliği genelde hızlı proliferen olan hematolojik ve intestinal sistemlerin bulguları ile birlikte dir. Ayrıca nörolojik semptomlar da görülür (3).

Hematolojik Bulgular: Genellikle nötropeni ve trombositopeninin eşlik ettiği şiddetli makrositik anemi oluşur. Ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) artmıştır. Periferik yaymada hipersegmente nötrofiller ve oval makrositler mevcut olup, kemik iliği hipersellülerdir. Aneminin başlangıcı gizli ve yavaştır. Çoğunlukla halsizlik, zayıflama ve iştahsızlık dışında asemptomatiktirler. Anemiye bağlı kalp yetmezliği ortaya çıkabilir. Aynı zamanda pozisyona ve aktiviteye bağlı solunum yetersizliği oluşabilir (54, 3).

Gastrointestinal Bulgular: Bazı hastalarda anemi ve nörolojik semptomlar oldukça hafiftir ve ana semptomlar gastrointestinal bulgulardır. Bu semptomlar iştahsızlık (%14-65), hafif kilo kaybı (% 5-10), bulantı, kabızlık, periyodik ishal (%7-50), glossit ve pamukçuktan oluşur. Değişik yayınlarda pernisiyöz anemili hastaların yaklaşık %50'sinde kırmızı, ağrılı anormal dil olduğu ve anemi olmasa da bu semptomların oluşabildiği bildirilmiştir (40, 3).

Nörolojik Bulgular: Sinir sistemi tutulum derecesi ile aneminin şiddeti arasında bir ilişki yoktur. Anemi olmadan vitamin B12 eksikliği tespit edilen hastaların %25'inden fazlasında, nörolojik bulgular saptanmıştır (40). Nörolojik semptom ve bulguların ana nedeni sinir hücrelerindeki ilerleyici demiyelinizasyondur (55). B12 vitamin eksikliğine bağlı nörolojik hasar üç ana teoriye açıklanmıştır:

1. B12 vitamin eksikliğinde S-adenozil metiyonin (SAM)'e dönüşecek metiyonin sentez edilememektedir. SAM, myelinin bir parçası olan fosfotidilkolinin (birçok sinirden izole edilebilen yağ asidi materyali) üretimi için gereklidir (56, 57).

2. Metilmalonil CoA'nın süksinil CoA'ya dönüşümünde eksiklik, propiyonil CoA ve metilmalonil CoA'nın 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 asidi sentezinde malonil CoA yerine, metilmalonil CoA geçtiğinde yani üç karbonlu moleküllerin eklenmesi ile olağan olmayan 15 veya 17 karbonlu aşırı miktarda anormal dallı zincirli yağ asitleri sentezlenir ve bu anormal yağ asitleri sinir hücrelerinin zarında yapısal değişikliklere neden olur (55, 9).

3. B12 vitamin eksikliğinde, dokularda dengesiz bir şekilde oluşan sitokinler, tümör nekrozis faktör ve epidermal büyüme faktörü gibi hormon benzeri moleküller aracılığı ile sinirlerde hasar oluşur (58). Vitamin B12 eksikliğinin nörolojik sendromu, spinal kordun subakut kombine dejenerasyonu (SCDSC) olarak bilinir. Bu sendrom spinal kordun posterior ve lateral kolonlarının dejenerasyonu ve alt ekstremitelerde, üst ekstremitelerden daha şiddetli olan periferik sinir hasarı ile oluşur. Demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyona sekonder olabilir. Azalmış vibrasyon ve pozisyon duyası genellikle, SCDSC'nin ilk objektif bulgusudur. Daha sonra piramidal yol bulguları gözlemlenir. Aynı zamanda serebral semptomlar ve optik sinir dejenerasyonu oluşur (3).

Yetişkinlerde subakut kombine dejenerasyon görülürken, süt çocuklarında diffüz serebral atrofi görülür. Beyinde miyelinizasyonun en hızlı olduğu dönem son trimester ve yaşamın ilk bir yılıdır. Bu dönem aynı zamanda beyin volüm ve ağırlığının en hızlı artma zamanıdır. İnfantil B12 vitamin eksikliği, glial hücrelerin çoğalmasında azalma ve olağan olmayan uzun zincirli yağ asitlerinin artmasına bağlı olarak, miyelin sentez ve bütünlüğünün bozulması ile sonuçlanır. Sonuçta süt çocuklarında, B12 vitamin eksikliği, sinir sistemindeki patolojik değişiklikler olan demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon ve nöronal ölüme sırası ile yol açarak, sinir fonksiyonlarında bozulma yapar. Bu durum letarjiye, kooperasyon bozukluğuna, vibrasyon ve pozisyon duyası bozukluğuna, mental ve motor gelişme geriliğine, baş tutma, gülümseme, konuşma, oturma, yürüme gibi kazanılmış mental ve motor fonksiyonların kaybına, konvülziyona ve ileri dönemde komaya neden olur (59, 4, 60).

SCDSC' li hastaların çoğunda MCV artmış ve serum kobalamin düzeyi eksiklik değerindedir. Buna rağmen anemisi olmayan ve temel nörolojik bulguları olan hastalar, normal sınırlarda serum vitamin B12 seviyesine sahip olabilirler. Bu nedenle nörolojik problemleri olan hastalarda vitamin B12 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 vitamin eksikliği tedavi edilmez ise nörolojik hastalık ilerleyicidir ve kliniğinin şiddeti semptomların süresi ile doğrudan ilişkilidir (40).

Nitrik oksite kronik olarak maruz kalan insanlarda, SCDSC' ye benzer nörolojik lezyonlar meydana gelebilir. Nitrik oksit hücrede metiyonin sentaza bağlanarak, metilkobalamini oksitler. Bunun sonucu olarak metiyonin sentezi inhibe olur. Metiyonin yetersizliği sonucu nörolojik semptomların oluştuğu düşünülmektedir. Metiyonin desteği yapılıncaya hastaların bir kısmında nörolojik bulguların düzeldiği görülmüştür (43, 3).

2.1.11. B12 Vitamin Eksikliğinin Tanısı

Anamnezde bebeğin beslenme şekli, ek gıdaya başlama zamanı ve annenin beslenme şekli öğrenilmeli ayrıca cerrahi müdahale, hastalık ve parazit olup olmadığı araştırılmalıdır. Tam kan sayımı, kemik iliği incelemesi, serum B12 vitamin düzeyi, total homosistein düzeyi ve metil malonik asit düzeyi ile B12 vitamin eksikliği tanısı konulduktan sonra etyolojisine yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

Tam Kan Sayımındaki Değişiklikler: Makrositik anemi görülebilir. Genellikle makrositik anemiye, nötropeni ve trombositopeni eşlik eder. MCV ve MCH artmıştır. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) normaldir. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) artmıştır. B12 vitamin eksikliği ile beraber demir eksikliği anemisi, kronik hastalık anemisi veya talasemi hastalığı mevcut ise MCV 'deki artış maskelenebilir (61, 43).

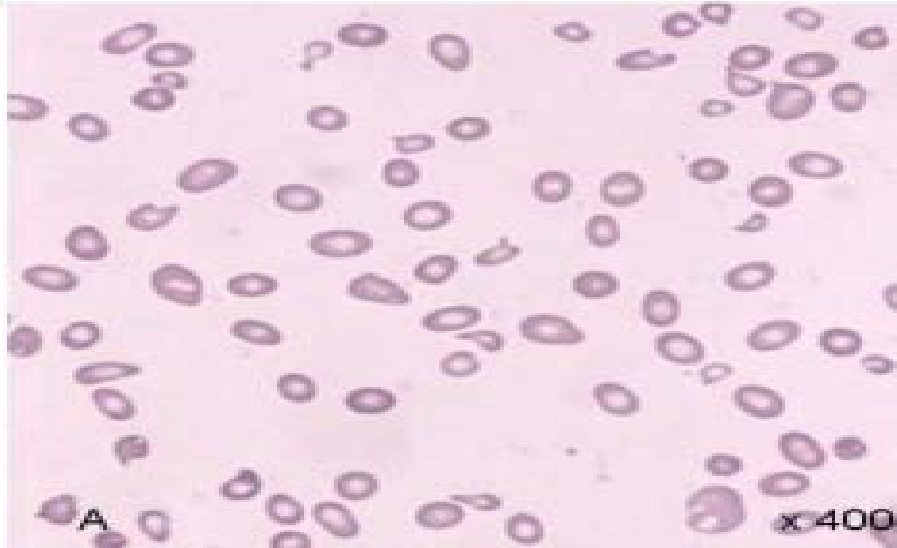
Periferik Yaymadaki Değişiklikler: Anizositoz, poikilositoz ve fragmantasyonlu oval makrositik eritrositler ve hipersegmente nötrofiller görülür. Makrositoz, kliniği hafif olan vakalar için çok duyarlı ve spesifik bir bulgu değildir. Howell-jolly cisimcikleri ve normoblastlar görülebilir. Nötrofil hipersegmentasyonu iyi yapılmış periferik yaymada, 100 segmentli nötrofil

arasında beş loplü en az 5 tane veya daha fazla nötrofil veya altı loplü 1 veya daha fazla nötrofil mevcudiyeti olarak tanımlanır (Şekil-5) (3).

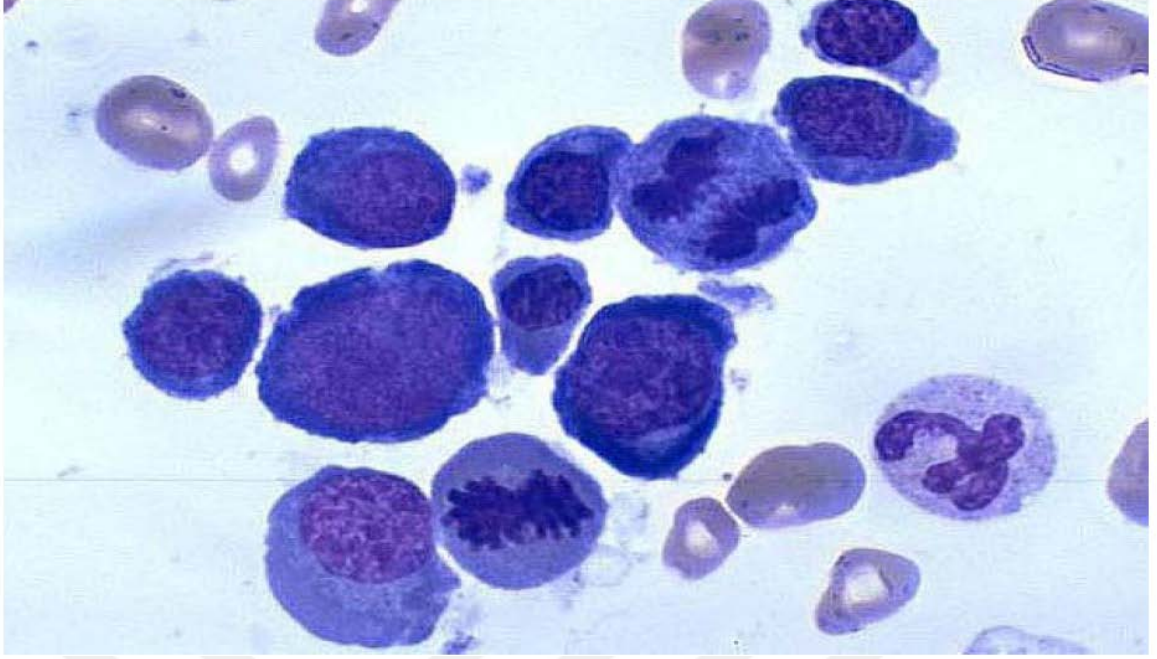
Kemik İliğindeki Değişiklikler: Kemik iliği hipersellülerdir ve genellikle her üç seri elemanlarında megaloblastik değişiklikler görülür. Eritroid seride hiperplazi ve geç dönemde nükleuslu megaloblastik eritrositler, dev metamiyelositler ve bandlar, artmış hipersegmente ve büyük megakaryositler bulunur (Şekil-6) (62, 63, 3).

Biyokimyasal Bulgular: İnefektif eritropoezin yansıması olarak, artmış trasferrin satürasyonu, artmış laktat dehidrogenaz, bilirubin ve demir seviyeleri tespit edilir. Serum kolesterol, lipit, alkalen fosfataz, potasyum ve immunglobulin seviyeleri azalmış olabilir. Bu değişiklikler kobalamin eksikliğine spesifik değildir. Fakat kobalamin tedavisinden sonra düzelmeleri kobalamin yetersizliğine bağlı olduğunu gösterir (40, 3).

Serum homosistein ve metil malonik asit düzeyi artar. İdrarda metil malonik asit atılımının artışı (normali 0-3,5 mg/gün) B12 vitamin eksikliğinin hassas bir göstergesidir (64, 65).



Şekil-5: Periferik Yayma (3)



Şekil-6: Megaloblastik Kemik İliği Yayması, May-Giemsa, X1000 Büyütme (63)

2.1.11.1. B12 Vitamin Serum Düzeyleri

Kobalamin eksikliğinin direkt delili düşük serum kobalamin seviyesidir. Kullanılan metod ve laboratuara bağlı olarak serum ve plazma B12 düzeyi değişebilir. Genellikle normal serum düzeyi aralığı 200-900 pg/ml'dir. 80-100 pg/ml altındaki seviyeler hemen daima B12 vitamin eksikliğini gösterir. Megaloblastik anemisi olan hastada B12 vitamini düzeyi genellikle 100 pg/ml'den düşüktür. B12 vitamin düzeyi 100 pg/ml'den daha düşük olan hastaların ancak %20-30'unda kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler bulunmuştur. Serum kobalamin seviyesi, hepatic kobalamin rezervini yansıtmaktadır. Megaloblastik anemili hastalarda serum folat seviyesinin normal veya artmış bulunması kobalamin yetersizliğinin güçlü bir indirekt kanıtıdır (2, 43, 3).

Hastaların bir kısmında (%5'inde), anemi ve serum kobalamin seviyesinde düşüklük olmadan fonksiyonel kobalamin eksikliği gelişebilir. Kobalamin yetersizliğinin tanısı fonksiyonel kobalamin yetersizliğinin kanıtı olan artmış serum metil malonik asit (MMA) ve total homosistein seviyeleri ile doğrulanabilir. B12 vitamin emilimi olmayan hastalarda, total serum kobalamin

düzeyinin azalmasından önce, kobalamin bağlayan TCII seviyelerinde azalma görülür. Azalmış TCII-Cb kompleksi, B12 vitaminin emilim yetersizliğinin bir işareti olabilir (3).

2.1.11.2. Serum Metil Malonik Asit ve Total Homosistein Seviyesi

Kobalamin eksikliğinde dokular, metilmalonik asit gibi kobalamin bağımlı enzimlerin substratlarını, yeterli olarak metabolize edemezler. Pernisiyöz anemili hastaların bir kısmının idrarında metilmalonik asit mevcuttur. Kobalamin yetersizliği olan hem çocuk hem de yetişkin bireylerin tamamında, plazmada MMA düzeyi artmıştır. Artmış plazma MMA seviyesi makrositöz veya aneminin veya kobalamin eksikliğinin diğer klinik bulgularının ortaya çıkmasından önce tespit edilir. MMA seviyeleri kobalamin tedavisinden birkaç gün veya hafta sonra normal sınırlara döner (53, 3).

Total homosistein düzeyi, folat eksikliği olan hastalardaki gibi, kobalamin eksikliği olan hastaların plazmasında da yüksektir. Plazma homosisteini proteinler üzerindeki serbest sülfhidril (SH) gruplarına bağlanır. Bu nedenle plazmada düşük konsantrasyonlarda olduğu zaman düzeyi tespit edilmeyebilir (66). Kobalamin yetersizliği veya folat yetersizliği olan hastaların %80'inden fazlasında, plazmada artmış total homosistein seviyesi bulunur. Total plazma homosistein konsantrasyonları, vitamin tedavisinden birkaç gün veya hafta sonra normal değerine döner. Eğer kobalamin yetersizliği olmayan hastalara bu vitamin verilirse, artmış plazma total homosistein seviyesi düşmeyebilir. Artmış plazma total homosisteinin, nöral tüp defekti, kardiovasküler hastalıklar, serebral hastalıklar, kanser insidansını arttırmak gibi etkileri tartışmalıdır (53, 67, 3).

Homosistein metabolizması, B12 vitamini ile birlikte, folat ve B6 vitamini tarafından etkilendiğinden, B12 vitamin eksikliği tanısında, artmış MMA seviyeleri, artmış homosistein seviyelerinden daha spesifiktir. Bu yüzden serumda hem MMA hem de total homosistein seviyelerinin bakılması, folat ve B12 vitamin eksikliğini ayırmada faydalıdır. B12 vitamin eksikliği tanısında artmış MMA ve total homosistein seviyeleri, düşük serum B12 vitamin seviyesinden çok daha duyarlı tanısal göstergedir (68).

2.1.11.3. Testler

Schilling Testi; B12 vitamin emilim testleri arasında en popüler ve en standardize olanıdır. 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 vitaminin dokularca tutulumunu önlemek ve bağlanma bölgelerini doyurmak için, iki saat sonra 1000 mcg radyoaktif olmayan B12 vitamini (CNCb₁) intramusküler olarak verilir.

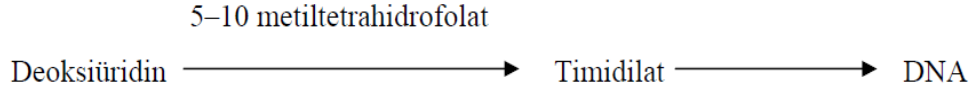
İlk testten 72 saat sonra testin ikinci basamağı uygulanır. Bu aşamada işaretli B12 vitamini, kapsül içerisindeki ticari intrinsek faktörle birlikte verilir.

Üçüncü aşamada schilling testi ender olarak uygulanır. Bu aşamada bağırsaklarda B12 vitamini kullanan mikroorganizmaları elimine etmek için, 5 gün süreli bağırsak mikroorganizmalarına etkin olan antibiyotik verildikten sonra, ikinci aşamada olduğu gibi test uygulanır. Her aşamada, 24 saat süre ile idrar toplanır ve radyoaktivite gamma sayıcıda sayılır. İlk aşama testte, normal bireylerde ağız yolundan verilen radyoaktif B12 vitaminin idrarla atılımı %15'in üzerinde iken, pernisiyöz anemili hastalarda %5'in altındadır. Bu sonuca varabilmek için hastanın test sırasında kusmadığından, 24 saatlik idrarın düzgün olarak toplanabildiğinden ve böbrek fonksiyonlarının normal olduğundan emin olunmalıdır. Eğer neden intrinsek faktör eksikliği ise ikinci aşamadaki testte radyoaktif B12 vitamin itrahının normal düzeylere gelmiş olması beklenir. Eğer neden bağırsak parazitleri veya mikroorganizmaların aşırı çoğalması ise üçüncü aşamadaki schilling testinde normal sonuçlar elde edilebilir (55, 43, 3).

Gıda Schilling Testi; atrofik gastritli veya gastrik peptik aktivitesi yetersiz hastalarda, su ile birlikte alınan kobalamin iyi absorbe olurken, gıdalardaki kobalamin emilimi yetersizdir. Bu hastalarda standart Schilling testi normal iken, gıda Schilling testi ile yeterli B12 vitamin emilimi olmadığı görülür. Standardize edilmiş bir test olmadığından rutin olarak kullanılmamaktadır (3).

Deoksiüridin Baskılama Testi; DNA sentezi ile ilgili olarak deoksiüridin baskılama testi vitamin B12 eksikliğini ortaya koyan duyarlı testlerden biridir fakat her laboratuvarında yapılabildiği yoktur. Folat ve/veya vitamin B12 durumunun değerlendirilmesinde kullanılan duyarlı bir

in vitro testtir. Bu iki vitamin eksikliğinin ayırt edilmesinde de yardımcıdır. Bu test kemik iliği hücreleri, lenfositler veya tam kana uygulanabilir. Deoksiüridin timidin oluşturmak üzere metilasyonu için folat gereklidir (Şekil-7) (13, 28, 66).



Şekil-7: Deoksiüridin Metilasyonu (66)

Folik asit eksikliğinde bu metilasyon basamağı çalışamaz. Deoksiüridin baskılama testinde bu ilkededen yararlanılır. Hücreler önce radyoaktif işaretili olan ve olmayan deoksiüridin ile karşılaştırıldıktan sonra ortama timidin eklenir. Kültürlerde timidin tutulumu deoksiüridin bulunmayan ortamlardakinin yüzdesi olarak ifade edilir. Aynı test kültür ortamlarına kobalamin ve metil THF katılarak vitamin B12 ve folat eksiklerinin ayırımında da kullanılır. Vitamin B12 ve folat eksikliği olan kemik iliği kültürlerinde baskılanma %20'nin üzerinde olur. Kobalamin eksikliği olan kemik iliğinde folatla, folik asit eksikliği olanda ise kobalamin ile düzelme olmaz (13, 28, 66).

Diğer Testler; fekal atılım testi, aminoasit ölçümü, TCII düzeylerinin ölçümü, fibroblastlarda komplementasyon çalışmaları, intrinsek faktör ve mide pariyetal hücrelerine karşı antikorların ölçümü sayılabilir (55).

2.1.12. B12 Vitamin Eksikliği Tedavisi

Ciddi anemi ve kalp yetmezliği bulguları olan hastalarda, hasta acilen stabilize edilmeli, hava yolu açılarak oksijen verilmeli, yavaş bir şekilde kan transfüzyonu verilmelidir. Kobalamin düzeyleri transfüzyondan fazla etkilenmese de şüpheye yer bırakmamak için öncesinde bazal tetkikler alınmalıdır. Hızlı transfüzyondan kaçınılmalıdır. Kalp yetersizliğine neden olabileceği gibi, var olan yetmezliği de ağırlaştırabilir. Kobalamin tedavisinde de acele edilmemelidir. Hızlı tedavi bazen kliniği kötüleştirebilir (69, 70, 71).

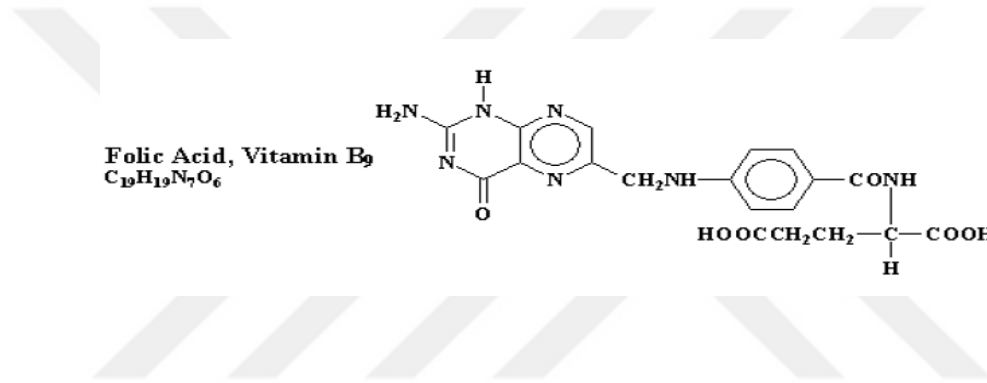
B12 vitamin eksikliğinin tedavisi altta yatan nedene bağlıdır. Hafif ve belirtileri olmayan vakalarda diyetin değiştirilmesi ve altta yatan durumun düzeltilmesi yeterli olabilirse de, çoğu vakada B12 vitamin uygulaması gerekir. Çocuklardaki uygun tedavi miktarları tam olarak ortaya konmamıştır. Ciddi anemisi olan yetişkin hastalarda tedavi başlangıcında hipokalemi gözlenmesi nedeniyle başlangıç olarak ilk 2 gün 0,2 µg/kg siyanokobalamin subkutan olarak uygulanır ve gerekirse potasyum verilir. Bu düşük başlangıç dozlarını takiben 1000 µg/gün subkutan yolla 2-7 gün, takip eden 1 ayda haftada bir kez 1000 µg uygulanmalıdır. Emilim bozukluğu durumlarında sıklıkla uzun dönem tedavi gereklidir ve aylık 1000 µg önerilen idame tedavi dozudur (69, 28, 72). Whitehead ve arkadaşlarının önerdiği tedavi planı (69); çocuklar için CNCbI başlangıç dozu iki gün süre ile 0.2 mcg/kg/gündür. Bu tedaviyi takiben 1 hafta süre ile CNCbI 1000 mcg/gün dozunda enjeksiyon şeklinde verilmeli ve bunu izleyen bir aylık sürede 100 mcg/hafta dozunda tedavi verilmelidir. Bu tedavi vücut kobalamin depolarını doldurmak için gereklidir.

Çocuklarda eşlik eden inflamatuvar bir hastalık olmadıkça parenteral 1000 µg verilmesinin ardından genellikle 2-4 gün içinde retikülositozla birlikte tam bir hematolojik yanıt oluşur. Eğer nörolojik bulgular varsa en az 2 hafta günlük 1000 µg B12 vitamini intramüsküler olarak yapılmalıdır. Aylık 1000 µg'lık doz ise hayat boyu gerekecek idame tedavisi için yeterlidir. Oral tedavi yüksek dozlarda mukozal difüzyon nedeniyle başarılı olabilir, ama genellikle emilim belirsizliği nedeniyle tavsiye edilmez (39). Tedaviye başlandıktan sonra 2-3 gün içinde kemik iliğinde olgunlaşma (megaloblastların azalması) ve retikülosit krizi görülür. Retikülosit sayısı 3-5 günde en yüksek düzeye çıkar (normalin 3-5 katı). Eritrosit ve Hb değerlerinde yükselme daha sonra gözlenir. Ağır eksiklik durumlarında olduğu gibi pansitopeni varsa, trombositopeninin düzelmesi yaklaşık 10 günde, granülositopeninin düzelmesi, enfeksiyon yoksa 2 haftada olur (2). Hemoglobın sentezi ve hücre çoğalmasının artması demir ve folik asit gereksinimini artırabilir. Bu nedenle B12 vitamini ile birlikte bunları da vermek gerekebilir. Ancak pernisiyöz anemili vakalarda folik asit tek başına verilmemelidir. Artan eritrosit yapımı nedeniyle plazmadan çekilen potasyum hipokalemiye neden olabilir. Bu durumda dışarıdan potasyum tuzları verilmelidir (2). Klinik ve laboratuvar bulgular çoğu vakada dramatik olarak düzelse de eksikliğin süresiyle ve ciddiyetiyle ilişkili olarak nörolojik hasar devam edebilir. Bu açıdan eksikliğin erken tanınması ve tedavisi oldukça önemlidir (73).

2.2.Folik Asit

2.2.1.Tanımı ve Moleküler Yapısı

Kimyaca “Pteroylmonoglutamik asit” adı verilen ve 551,40 Dalton ağırlığında, suda çözünebilen, ısıya dayanıksız, sarımsı portakal renkli kristaller halinde bulunan bir amid türevidir. Yeşil yapraklı sebzelerde bol bulunduğu için Latinceye yaprak anlamına gelen “folium”dan türetilen folik asit adı verilmiştir (2, 74). Folik asit yapısında bir pteridin halkası ve buna bağlı para-aminobenzoik asit vardır ve birlikte pteroiik asidi oluştururlar. Pteroiik aside glutamik asit grupları bağlandığında da folik asite dönüşür (Şekil-8) (2,74).



Şekil-8: Folik asitin yapısı (74)

2.2.2.Besinsel Kaynaklar ve Gereksinim

Maya, yeşil yapraklı sebzeler (ıspanak, brokoli, kuşkonmaz, marul gibi), karaciğer, böbrek, turuncgiller, baklagiller, yumurta sarısı, tahıl tanelerinin bütünü, balıketi, süt, süt ürünleri, fıstık ve badem folik asitten zengindir. Isıya dayanıklılığı fazla değildir, havada durmakla da bozulabildiği için bayatlamış veya dondurulmuş besinlerdeki miktarı zamanla azalır. Buzdolabında saklanmazsa sebzelerdeki folik asitin %70’i 3 günde kendiliğinden, suda pişirmekle de %90’ı kaybolur (2, 74).

Gebelik ve emzirme gibi durumlarda ihtiyaç birkaç kat artar. Homosisteinden metiyonin sentezi için gerekli bir enzim olan metilen THF redüktaz ile ilgili mutasyon taşıyan hastaların folik asit gereksinimi yüksek olabilir (Tablo-3) (75).

Tablo-3: Yaşa Ve Fizyolojik Duruma Göre Folik Asit Gereksinimi (75)

Yaş	Günlük gereksinim (mcg/gün)
0-6 ay	65
7-12 ay	80
1-3 yaş	150
4-8 yaş	200
9-13 yaş	300
14-18 yaş	400
>19 yaş	400
Gebeler	600
Emzirenler	500

2.2.3. Folik Asit Emilimi, Depolanması ve Atılımı

Besinlerdeki pteroylpoliglutamaların emilmeden önce bir tanesi dışında diğer glutamik asit rezidülerini kaybederek serbest folik aside dönüşmeleri gerekir. Bu dönüşüm bağırsakta epitel hücrelerinin apikal membranında bulunan pteroyl-gama-glutamilkarboksipeptidaz enzimi tarafından yapılır (2, 76, 41). Emilim duodenumdan ve jejunum üst kısmından olur. Bu kısımlarda bol miktarda dihidrofolat redüktaz enzimi bulunur. Mukozadan ve karaciğerden geçerken folik asit bu enzimle THF'a indirgenir ve daha sonra metillenir. Metil THF şeklinde dolaşıma ve dokulara sunulur. Karaciğer hücreleri tarafından bir kısmı safrayla atılır. Bağırsaklara gelen bu kısım enterohepatik dolaşıma katılır (2, 76, 75).

Folik asit sitoplazmada 5-metil THF şeklinde bulunur. Hücre içine reseptör aracılı endositoz ile alınır. Hücre içine alındıktan sonra folik asitin birçok reaksiyonda rolü bulunan aktif

şekli olan THF'a demetile olur. Bu dönüşüm için kobalamine ihtiyaç vardır. Kobalamin eksikliğinde folik asit 5-metil THF şeklinde biriktiği için megaloblastik anemi gelişir. Yüksek dozda folik asit verilmesi megaloblastik anemi gelişmesini önler, fakat nörolojik bozukluklar ilerler (2, 76, 74).

2.2.4. Folik Asitin Fizyolojik Önemi

Folik asitin en önemli görevi tek karbon transferi reaksiyonlarında koenzim rolü oynamasıdır. THF biyosentetik reaksiyonlarda çeşitli tek karbonlu üniteleri (metil, metilen, formil veya formimino) taşır. Tek karbonlu bu üniteler serin, metiyonin, glisin, kolin ve pürin nükleotid sentezinde kullanılır (2, 76, 74).

Folik asit iki farklı yolla DNA sentezinde rol oynar. DNA öncülerinden DNA sentezi koenzim olarak folik asit gerektirir. Metiyonin sentezi için folat, S-adenozilmetiyonin sentezi için de metiyonin gereklidir. S-adenozilmetiyonin birçok biyokimyasal tepkimede metiyonin vericisi olarak rol oynar. Bunlar arasında DNA ve ribonükleik asitin değişik bölgelerinin metilasyonu da vardır. DNA metilasyonu kanserden korunma açısından önemlidir (74, 77).

Bazı aminoasitlerin sentezinde de folik asit gereklidir. Homosisteinden metiyonin sentezinde vitamin B12'ye bağımlı bir enzim yanında kofaktör olarak folik asitte gereklidir. Bu nedenle folik asit eksikliğinde metiyonin sentezi azalır ve homosistein birikir. Homosistein birikimi kalp hastalıkları açısından risk faktörüdür (11, 74). Homosistein nöron hücrelerine toksiktir. Bu etkiyi amiloid-B ile yapar. Folik asit eksikliğinde görülen homosistein artışı nöronal homeostazı bozarak, nöronların amiloid toksisitesine daha duyarlı hale gelmesine neden olur (51).

Vücutta yeterli miktarda folik asit ve dolayısıyla THF türevi koenzimler bulunmadığı takdirde bundan en fazla etkilenen hücreler, bölünme ve yenilenme hızı en yüksek olan hücrelerdir. Bunlar arasında kemik iliğindeki normoblastlar, lökosit ve trombositlerin ana hücreleri ile sindirim kanalı epitel hücreleri bulunur (2).

2.2.5. Folik Asit Eksikliğinin Nedenleri

İnsanlarda para-aminobenzoik asit sentezlenemediği ve moleküle ilk glutamat grubu eklenemediğinden folik asit vücutta yapılamaz. İnsanlar, bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından sentezlenen folik asiti bitkisel ve hayvansal kaynaklı besinlerle alırlar. Besinlerde bol bulunduğundan primer eksikliği nadirdir.

Sağlıklı bir bireyin vücudunda 500-200.000 µg folik asit bulunur. Günlük yıkım, idrar ve safra ile kayıpları karşılayabilmek için 50-100 µg/gün folik asit alınması gereklidir. Aksi takdirde 4 ay içinde eksiklik bulguları ortaya çıkar. Eksiklik nedenleri Tablo-4'te verilmiştir (64, 11, 70).

Tablo-4: Folik Asit Eksikliğinin Nedenleri (70)

Yetersiz alım
Yoksulluk, bilgisizlik
Pişirme yöntemleri (uzun süreli kaynatmayla % 40 kayıp)
Keçi sütüyle beslenme (6 µg /l folik asit)
Malnutrisyon (kwashiorkor, marasmus)
Fenilketonüri ve akça ağaç şurup hastalığı için uygulanan özel diyetler
Prematürelilik
Kemik iliği nakli sonrasında (kaynatılmış ve sterilize edilmiş besinler)
2. Emilim bozukluğu
Konjenital: İzole folik asit malabsorbsiyonu, çölyak
Edinsel: İdiyopatik steatore, tropikal sprue, gastrektomi, ince bağırsak divertikülleri, jejunal rezeksiyon, bölgesel ileit, Whipple hastalığı, Chron, intestinal lenfoma, geniş spektrumlu antibiyotikler, ilaçlarla ilişkili emilim bozukluğu (fenitoin, primidon, barbitüratlar, oral kontraseptifler, sikloserin, metformin, etanol)
3. Artmış gereksinim
Hızlı büyüme (prematürite, hamilelik gibi)
Kronik hemolitik anemi, özellikle inefektif eitropoezis (herediter sferositoz)
Diseritropoetik anemiler
Malign hastalıklar (lenfoma, lösemi)

Hipermetabolik durumlar (enfeksiyon, hipertiroidi)

Deri hastalıkları (dermatitis herpetiformis, psöriasis, ekfoliyatif dermatit)

Siroz

Kemik iliği nakli sonrası (kemik iliği ve epitel hücre yenilenmesi)

4. Folik asit metabolizmasına bağlı bozukluklar

Konjenital (metilentetrahidrofolat redüktaz eksikliği, glutamat formiminotransferaz eksikliği, dihidrofolat redüktaz eksikliği gibi)

Edinsel (folik asit kullanımının bozulması)

Folik asit antagonistleri (metotreksat, primetamin, trimetoprim gibi)

B 12 vitamini eksikliği

Alkolizm

Karaciğer hastalıkları

5. Artmış atılım

Kronik diyaliz

B12 vitamini eksikliği

Karaciğer hastalığı

Kalp hastalığı

2.2.6.Folik Asit Eksikliğinin Bulguları

Deoksiribonükleik asit, ribonükleik asit ve protein sentezi için tek karbonlu üniteleri transfer ettiğinden THF; pürin, pirimidin ve aminoasit sentezi için gereklidir. Bu nedenle eksikliğinde hücre bölünmesi olumsuz etkilenir, homosistein gibi toksik metabolitler birikir, gen ekspresyonu için metilasyon gerçekleşemez, neoplazi riski artar (74, 77).

Folik asit eksikliğinin erken dönemlerinde belirti ve bulgu olmayabilir fakat homosistein düzeyleri artmıştır. Hızlı çoğalan hücreler daha duyarlıdır. Kemik iliğinde eksiklik daha az sayıda ve iri eritrosit üretilmesine, yani megaloblastik anemiye neden olur. Eritrositlerin ömrü 120 gün olduğu için megaloblastik anemi bulgularının ortaya çıkması aylar alabilir. Yorgunluk, güçsüzlük, yoğunlaşma yeteneğinde azalma, irritabilite, baş ağrısı, çarpıntı ve nefes darlığı görülür. Daha az sıklıkla nötropeni ve trombositopeni bulunur fakat anemi kadar belirgin değildir. Aynı bulgular B12 vitamini eksikliğinde de olduğundan B12 vitamini eksikliği dışlanmalıdır (74).

Dil şiş, parlak, kırmızı ve ağrılıdır. Angüler stomatit ve gastrointestinal bulgular da vardır. Özellikle yemeklerden sonra bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal görülür. İştahsızlık eşlik eder ve kilo kaybına yol açabilir. Parmakların sırt kısmında, avuç içleri ve ayak tabanındaki çizgilerde esmerleşme görülür. Folat tedavisi ile düzelir. Hiçbir enfeksiyon yokken ateş görülebilir (74).

Folik asit eksikliğinde homosistein düzeyleri artar. Homosistein kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Ayrıca homosistein depresyon, Alzheimer hastalığı ve vasküler demans içeren demanslar içinde bir risk faktörüdür (74, 78, 79). Yüksek plazma homosistein düzeyi Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar için riski iki kat artırır (80). Nöropsikiyatrik çalışmalarda folat eksikliğinde dikkat, hafıza ve soyut düşünceyi içeren zihinsel işlevlerde bozulma olduğu gösterilmiştir (81, 82). Epileptik hastalarda fenitoin veya barbitürat kullanımına bağlı olarak gelişen folik asit eksikliği depresyon, apati, psikomotor gerileme ve bilişsel işlevlerde kötüleşme ile ilişkili bulunmuştur (83, 84).

2.2.7. Folik Asit Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları

Folik asit eksikliğinde makrositik anemi görülür. Retikülosit sayısı düşüktür ve kanda megaloblastik morfoloji gösteren çekirdekli eritrositler görülür. Uzun süreli eksikliği olan hastalarda nötropeni ve trombositopeni olabilir. Nötrofiller büyüktür ve bazıları hipersegmente çekirdek içerirler (3).

Normal serum folik asit seviyesi 5-20 ng/ml iken, eksiklik durumlarında 3 ng/ml 'nin altına iner. Eritrosit folik asit düzeyleri kronik eksikliğin daha iyi bir göstergesidir. Normal eritrosit folik asit seviyesi 150-600 ng/ml kadardır.

Laktat dehidrogenaz serum aktivitesi oldukça artmıştır (39). Eritroid hiperplazi nedeniyle kemik iliği hipersellülerdir. Bazı normal eritrosit öncüllerinin olmasına rağmen megaloblastik değişiklikler belirgindir. Hipersegmente megakaryositlerin yanında anormal nötrofilik formlar (dev metamiyelositler) bulunur (39).

Emilim bozukluğu düşünülüyorsa ağızdan 5 mg pteroylglutamik asit verilir. Normalde verildikten 1 saat sonra plazma düzeyi 100 ng/ml artar. Eğer plazma düzeyinde artış yoksa konjenital folik asit malabsorbsiyonu açısından değerlendirilmelidir. 24 saatlik dışkıda yağ ve D-Ksiloz testi yaygın malabsorbsiyonu dışlamak için uygulanmalıdır. İleri incelemeler üst gastrointestinal baryum çalışmaları, endoskopi, jejunal biyopsi ve konjenital folik asit metabolizma hastalıkları açısından tanısal enzim ölçümleridir (70).

Folik asit eksikliği düşünülen hastanın öyküsünde beslenme alışkanlıkları, ilaç kullanımı (antibiyotikler, antikonvülzanlar gibi) ve gastroenterolojik belirtiler (malabsorbsiyon, ishal gibi) mutlaka sorgulanmalıdır (70).

2.2.8. Folik Asit Eksikliğinin Tedavisi

Folik asit eksikliğinin başarılı olarak tedavi edilebilmesi için; folik asit eksikliğinin düzeltilmesi, eksikliğe neden olan altta yatan hastalığın tedavisi, beslenme alışkanlığının folik asit alımını artıracak şekilde değiştirilmesi ve hastanın klinik bulgularının belli aralıklarla izlenmesi gerekmektedir (70).

Günde 100-200 µg folik asit alımıyla çoğu hastada iyi yanıt alınır. Folik asit verilmeden önce B12 vitamini eksikliğinin dışlanmış olması gereklidir. Folik asite klinik ve hematolojik yanıt oldukça hızlıdır. İştah 1-2 gün içinde artar ve hastalar kendilerini daha iyi hissederler. Serum demir düzeyinde 24-48 saat içinde düşüş ve retikülosit sayısında 2-4 günde artış gözlenir. Hb düzeyi 2-6 haftada normale döner. Lökosit ve trombositler, retikülositler ile birlikte artar ve kemik iliğindeki megaloblastik değişiklikler 24-48 saat içinde azalır. Folik asit genellikle yeni eritrosit topluluğu oluşana kadar birkaç ay boyunca uygulanır (70).

Eksikliğin nedenini düzeltmek sıklıkla mümkündür ve böylece tekrarı önlenmiş olur. Örneğin; beslenme alışkanlıklarının düzeltilmesi, çölyak hastalarında glutensiz diyet verilmesi ve tüberküloz veya Crohn hastalığı gibi inflamatuvar hastalıkların tedavi edilmesi gibi. Bu hastalarda folik asite ömür boyu devam edilmesine gerek yoktur. Diğer durumlarda, örneğin herediter sferositoz gibi kronik hemolitik anemide, glutensiz diyete cevapsız malabsorbsiyonda folik asit kullanarak tekrarın önlenmesi önerilir. Herediter dihidrofolat redüktaz enzim eksikliği olan hastalar folik asite değil N-5-formil tetrahidrofolik asite yanıt verir (70).

2.3. Gebelik Ve B12 Vitamini

Yarılanma ömrü uzun olduğu ve depolanabildiği için iyi beslenen kişilerde eksikliği nadir görülür. B12 vitamini eksikliği tanımlanıp tedavi edildiği zaman süt çocuğu eksiklikten etkilenmez. Fakat belirgin belirtileri ve anemisi olmayan vakalar mevcut olup, bu gibi anneler teşhis edilip tedavi edilmediği takdirde vitamin B12 depoları yetersiz bebekler doğururlar. Özellikle anne sütüyle beslenme süresince B12 vitamini deposu yeterli seviyeye gelemeyebilir ve süt çocuğunda B12 vitamini eksikliği bulguları ortaya çıkar (69, 85). B12 vitamininin besinsel yetersizliği hayvansal ürünleri almayan katı vejetaryen annelerde ve bu ürünleri tüketemeyecek düzeyde yoksul kişilerde görülür. Maternal B12 vitamini eksikliğinin önemli bir nedeni de *Diphilobotrium latum*, *Giardia intestinalis* gibi paraziter enfeksiyonlar, ince bağırsakta aşırı bakteri üremesi ve terminal ileumdan B12 vitamini emilimini bozan diğer parazitlerdir (69, 85).

Annedeki B12 vitamin düşüklüğü ve homosistein yüksekliği kötü gebelik sonuçlarının önemli bir nedenidir. Öne sürülen mekanizmalar; homosisteinin serbest oksijen radikallerini artırıp, nitrik oksit düzeylerini azaltarak endotelial işlev bozukluğuna yol açması; homosisteinin oksidatif strese ve ardından plasental iskemiye yol açması; inflamatuvar cevaba yol açarak endotelial hücrelerde sitotoksik etki göstermesi; B12 vitamin eksikliğinin hipometilasyona yol açarak gen ifadelerini değiştirmesi; homosisteinin endotelial hücrelerde apoptoza yol açmasıdır (86).

2.4. Gebelik Ve Folik Asit

Gebelik bazı olgularda eksikliğe yol açacak düzeyde folik asit ihtiyacında artışla ilişkilidir. Eğer gebe folik asit desteği almıyorsa, dolaşımdaki folik asit miktarı azalma gösterir. Bu düşüş hamileliğe fizyolojik bir yanıt olarak görülür. Bunun olası sebepleri, fetus ve uteroplasental organlardaki büyüme nedeniyle artmış ihtiyaç, kan hacmindeki artışa bağlı folik asitin dilüsyonu, folik asitin artmış yıkılımı ve atılımı, emiliminde azalma ve hamileliğin hormonal olarak folik asit metabolizmasına etkileridir (87). Annedeki folik asit yetersizliği özellikle spina bifida ve anensefali gibi nöral tüp defektleri için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür (85, 88). Döllenme öncesinde önleyici tedavi olarak 400 µg folik asit kullanımı nöral tüp defekti riskini oldukça azaltır fakat defektlerin en az üçte biri vitaminle önlenemez (89, 90). Ayrıca folik asit eksikliğinde

homosistein artışına bağlı olarak preeklampsi, abruptio plasenta gibi geç gebelik komplikasyonları, intrauterin büyüme geriliği, erken doğum, intrauterin fetal ölüm riski artar (91).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif olarak planlanan çalışmaya; Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa Kadın Doğum Hastanesi ve mevcut özel hastanelerin kadın hastalıkları ve doğum servislerine doğum amacıyla başvuran 38-42 gebelik haftasında olan 600 adet gebe ve onların 2500 gram üstünde doğan, doğumda komplikasyon gelişmeyen bebekleri alındı. Çalışmaya alınmama ölçütleri; çoğul gebelik, erken doğum eylemi, plasenta previa, plasenta dekolmanı, preeklampsi, gebelikte kanama (gastrointestinal, üriner sistem), düşük doğum ağırlığı (<2500 g) olarak belirlendi.

Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı. Gebelerin çalışmaya katılmaları için bilgilendirilmiş onamları alındı (Ek 3). Gebelerin yaş, kilo, boy, gebelik sayısı (gravida), doğum sayısı (parite), gestasyonel haftası, eğitim düzeyi, mesleği, hamilelikte vitamin ve demir ilacı kullanma durumu, sosyoekonomik düzeyi (SED) içeren anket formları dolduruldu (Ek 4). Sosyoekonomik düzeyin değerlendirilmesi için Toukan ve ark.'dan (92) uyarlanan sosyoekonomik düzey ölçeği kullanıldı. Bebeklerin doğum tartıları, boyları, cinsiyetleri not edildi.

Sosyoekonomik düzeyi belirlemek için gebelere yapılan ankette; betonarme binada yaşam 5 puan, şebeke suyu kullanımı 3 puan, diyetle uygun protein alımı 2 puan, evde buzdolabı olması 5 puan, çamaşır makinesi olması 5 puan, bulaşık makinesi olması 7 puan, radyo olması 1 puan, televizyon olması 1 puan, telefon olması 5 puan, özel araç sahibi olma 2 puan, tuvaletin içeride olması 1 puan, merkezi ısıtma 1 puan, kendi evi olması 1 puan olarak puanlandı. 0-20 puan arası düşük, 21-25 puan arası düşük-orta, 26-30 puan arası orta-yüksek, 31-40 puan arası yüksek sosyoekonomik düzey olarak değerlendirildi (92).

Bütün gebelerden doğumdan 1-3 saat önce, yenidoğanlardan doğum sırasında göbek kordonundan, iki tüpe venöz kan örnekleri alındı. Folik asit, B12 vitamini için EDTA'sız tüpe alınan örnekler 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilip serumları ayrılarak -80 derecede çalışılana kadar saklandı. Folik asit ve B12 vitamini için örnekler toplu olarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda otoanalizatör cihazında (E-170 Roche®, Almanya) ECLIA (elektrokemiluminisans) yöntemi kullanılarak çalışıldı.

B12 vitamini düzeyleri için her iki grupta 200 pg/ml (<148 pmol/L) altındaki değerler eksiklik, 200-300 pg/ml (148-221 pmol/L) arasındaki değerler sınırda ve 300 pg/ml (>221 pmol/L) üstündeki değerler yeterli kabul edildi; folik asit için her iki grupta 5 ng/ml altındaki değerler eksiklik, üstündeki değerler yeterli olarak kabul edildi (93, 94, 95).

Gebelerin B12 vitamini, folik asit değerlerinin SED, eğitim düzeyleri, pariteleri, kırmızı et tüketimleri, vitamin ve demir preparatı kullanmalarıyla ve yenidoğanların düzeyleriyle ilişkisi araştırıldı. Gebelerdeki B12 vitamini ve folik asit eksikliği durumuna göre yenidoğanlardaki eksiklik durumu değerlendirildi.

Vitamin B12 düzeyi düşük olan gebelerin tedavilerinin düzenlenmesi amacıyla dahiliye polikliniğine yönlendirilmesi sağlandı. Vitamin B12 düzeyi düşük olan yenidoğanlara ise Whitehead ve arkadaşlarının önerdiği protokole uygun tedavi verildi (69, 96).

Verilerin değerlendirilmesinde, SPSS for Windows 20.0 istatistik programı, karşılaştırmalarda Mann Whitney-u, Kruskal Wallis, Fisher Exact test, independent simple T testi, Paired simple T testi, One way ANOVA ve Ki-Kare testleri kullanılmıştır. Korelasyon analizinde pearson yöntemi kullanılmış $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan gebelerde yaş ortalaması $30,02 \pm 6,24$, en düşük yaş 15, en yüksek yaş 44, ortanca yaş 30 idi.

Çalışmaya alınan gebelerin %73,8 (443)'inde vitamin B12 düzeyi 200 pg/ml altında, %22,7 (136)'sinde 200-300 pg/ml arasında, %3,5 (21)'inde 300 pg/ml üstünde bulundu. Bu annelerden doğan yenidoğan bebeklerde ise %70,5 (423)'inde vitamin B12 düzeyi 200 pg/ml altında, %23,2 (139)'sinde 200-300 pg/ml arasında, %6,3 (38)'ünde 300 pg/ml üstünde saptandı (Tablo-5).

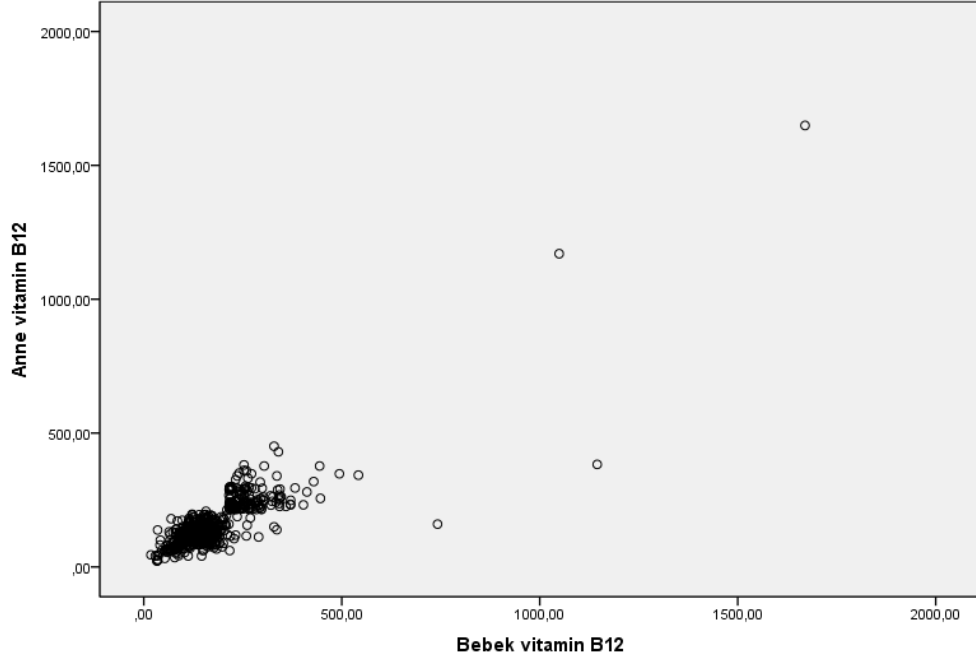
Tablo-5: Gebelerin Ve Yenidoğanların Vitamin B12 Seviyeleri

(pg/ml)	Sayı ve Oran Anne	Bebek
B12 düzeyleri		
Eksik	Oran(%) 73,8%	70,5%
	Sayı 443	423
Sınırdaki	Oran(%) 22,7%	23,2%
	Sayı 136	139
Yeterli	Oran(%) 3,5%	6,3%
	Sayı 21	38

Çalışmaya alınan gebelerin %10,3 (62)'ünde folik asit düzeyi 5 ng/ml altında, %89,7 (538)'inde 5 ng/ml üzerinde bulundu. Bu annelerden doğan yenidoğan bebeklerin ise %3,7 (22)'sinde folik asit düzeyi 5 ng/ml altında, %96,3 (578)'ünde 5 ng/ml üzerinde saptandı.

Annelerin vitamin B12 düzeyi $160,50 \pm 103,27$ ile yenidoğanların vitamin B12 düzeyi $174,62 \pm 114,36$ arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı ($r=0.913$, $p<0,0001$) (Grafik-1).

Annelerin folik asit düzeyi $11,37 \pm 6,23$ ile yenidoğanların folik asit düzeyi $15,38 \pm 6,74$ arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı ($r=0,026$, $p<0,0001$).

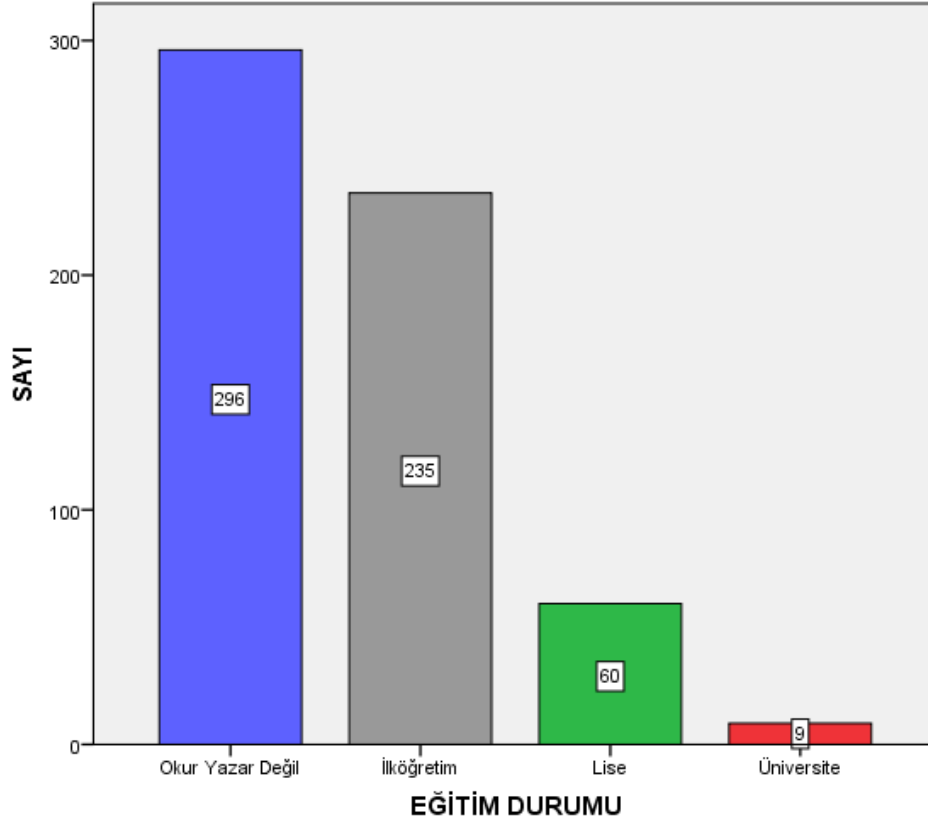


Grafik-1: Anne Ve Bebek Vitamin B12 Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Grafiği

Anne yaş gruplarına göre bakıldığında 25 yaş altı gebelerde vitamin B12 düzeyi $167,43 \pm 77,27$; 25 yaş üstü gebelerde ise vitamin B12 düzeyi $157,60 \pm 112,33$ idi. Anne yaş grupları arasında anne vitamin B12 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,288$). Anne yaş gruplarına göre bakıldığında 25 yaş altı annelerde folik asit düzeyi $11,12 \pm 5,89$ iken, 25 yaş üstü annelerde ise folik asit düzeyi $11,48 \pm 6,37$ idi ve bunlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,530$).

Annelerin eğitim düzeylerine bakıldığında; 296'sı (%49,3) okuryazar değil, 235'i (%39,2) ilköğretim mezunu, 60'ı (%10) lise mezunu ve 9'u (%1,5) üniversite mezunuydu (Grafik-2). Annelerin eğitim düzeylerine göre vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir anlamlılık görülmedi (Okuryazar olmayanlar ile ilköğretim mezunu olanlar $p=0,228$ -- Okuryazar olmayanlar ile lise mezunu olanlar $p=0,149$ -- Okuryazar olmayanlar ile üniversite mezunu olanlar $p=0,523$). Annelerin eğitim düzeylerine göre folik asit düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir anlamlılık görülmedi (Okuryazar olmayanlar ile ilköğretim mezunu olanlar $p=0,666$ --

Okuryazar olamayanlar ile lise mezunu olanlar $p=0,978$ -- Okuryazar olamayanlar ile üniversite mezunu olanlar $p=0,073$).



Grafik-2: Gebelerin Eğitim Düzeyleri

Annelerin yaşadıkları yerlere bakıldığında; 351'i (%58,5) şehir merkezinde, 159'u (%26,5) ilçede, 90'ı (%15) köyde yaşamaktaydı (Tablo-6). Annelerin yaşadıkları yerlere göre vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir anlamlılık görülmedi (şehir merkezinde yaşayanlar ile ilçede yaşayanlar $p=0,984$ -- şehir merkezinde yaşayanlar ile köyde yaşayanlar $p=0,945$). Annelerin yaşadıkları yerlere göre folik asit düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir anlamlılık görülmedi (şehir merkezinde yaşayanlar ile ilçede yaşayanlar $p=0,876$ -- şehir merkezinde yaşayanlar ile köyde yaşayanlar $p=0,418$).

Tablo-6: Gebelerin Yaşadığı Yer

Yaşadığı yer	Sayı	Oran (%)
Şehir merkezi	351	58,5
İlçe	159	26,5
Köy	90	15

Annelerin mesleklerine bakıldığında; 509'u (%84,8) ev hanımı, 39'u (%6,5) memur, 52'si (%8,7) işçiydi.

Annelerin aylık gelirlerine bakıldığında 192'sinin (%32) aylık geliri düşük, 297'sinin (%49,5) aylık geliri orta, 111 (%18,5) annenin aylık geliri üst düzeydeydi. Annelerin gelir seviyelerine göre vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında; gelir seviyesi düşük olanların 144,19 ± 58,50 vitamin B12 düzeyleri, gelir seviyesi üst düzey olanlara 183,14 ± 166,06 göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p=0,004). Gelir seviyesi düşük olanlar ile gelir seviyesi orta olanlar arasında vitamin B12 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yoktu (p=0,129). Annelerin gelir seviyelerine göre folik asit düzeyleri karşılaştırıldığında; gelir seviyesi düşük olanların 10,26 ± 4,92 folik asit düzeyleri, gelir seviyesi üst düzey olanlara 12,91 ± 6,61 göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p=0,001). Gelir seviyesi düşük olanlar ile gelir seviyesi orta olanlar arasında folik asit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yoktu (p=0,073).

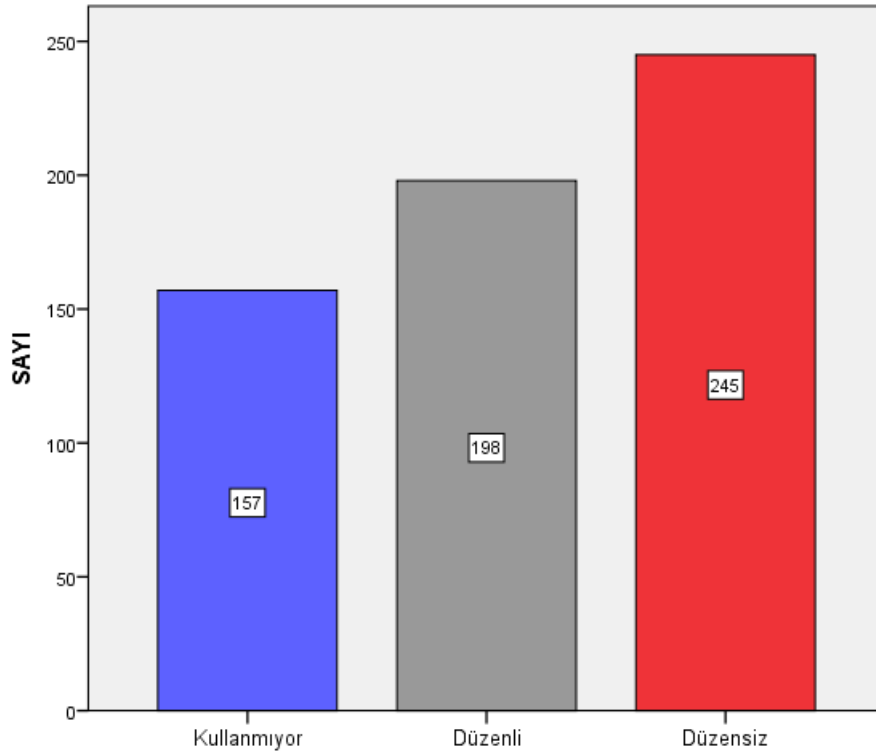
Gebelerin 74 (%12,3)'ünün ilk gebelik, 101 (%16,8)'inin ikinci, 111 (%18,5)'inin üçüncü, 115 (%19,2)'inin dördüncü, 86 (%14,3)'sının beşinci, 63 (%10,5)'ünün altıncı, 49 (%8,1)'unun yedinci ve daha fazla doğumuydu. Gebelerin 520 (%86,7)'si daha önce hiç düşük yapmamış, 73 (%12,2)'ü bir düşük, 4 (%0,7)'ü iki düşük, 1 (%0,2)'i üç düşük ve 2 (%0,3)'si 4 tane düşük yapmıştı. 535 (%89,2)'inin hiç küretaj öyküsü yokken, 69 (%10,9)'unun küretaj öyküsü mevcuttu. Annelerin gebelik sayılarına göre vitamin B12 düzeylerine bakıldığında; 0-5 arası gebelik geçirenlerde B12 düzeyi 164,63 ± 109,86 iken, 6 ve üstü gebelik geçirenlerde ise B12 düzeyi 142,51 ± 64,78 idi ve bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,005). Annelerin gebelik sayılarına göre folik asit düzeylerine bakıldığında; 0-5 arası gebelik geçirenlerde folik asit

düzeyi $11,56 \pm 6,31$ iken, 6 ve üstü gebelik geçirenlerde ise folik asit düzeyi $10,54 \pm 5,82$ olarak bulundu. Gebelik sayısı ile folik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,102$).

Çalışmaya alınan gebelerin 295 (%49,2)'inde akraba evliliği varken, 305 gebede (%50,8) ise akraba evliliği yoktu.

Gebelerin 575 (%95,8)'inde herhangi bir kronik hastalık yokken, 6 (%1,0)'sında hipertansiyon, 13 (%2,2)'ünde diyabet, 5 (%0,8)'inde ise gestasyonel diyabet vardı. 1 hastada (%0,2) diğer kronik hastalık öyküsü vardı. Annelerin kronik hastalıklarına göre vitamin B12 düzeylerine bakıldığında; kronik hastalığı olanlarda B12 düzeyi $183,72 \pm 73,04$ iken, kronik hastalığı olmayanlarda ise $159,49 \pm 104,31$ idi. Kronik hastalıklar ile vitamin B12 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,123$). Annelerin kronik hastalıklarına göre folik asit düzeylerine bakıldığında; kronik hastalıkları olanlarda folik asit düzeyi $8,89 \pm 5,54$, kronik hastalıkları olmayanlarda ise $11,48 \pm 6,24$ idi. Kronik hastalıklar ile folik asit düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($p=0,031$).

Gebelerin 446 (%74,3)'sı hamilelikleri sırasında vitamin ilacı kullanmış, 154 (%25,7)'ü herhangi bir vitamin ilacı kullanmamıştı. 442 (%73,7)'si demir preparatı kullanmış, 158 (%26,3)'i ise herhangi bir demir preparatı kullanmamıştı. Vitamin ve demir preparatlarını kullanma düzenlerine bakıldığında gebelerin 198 (%32,8)'si bu ilaçlardan ikisini veya herhangi birini düzenli olarak kullanmış, 245 (%40,8)'i düzensiz olarak kullanmış, 157 (%26,4)'si ise hiçbir ilaç kullanmamıştı (Grafik-3).



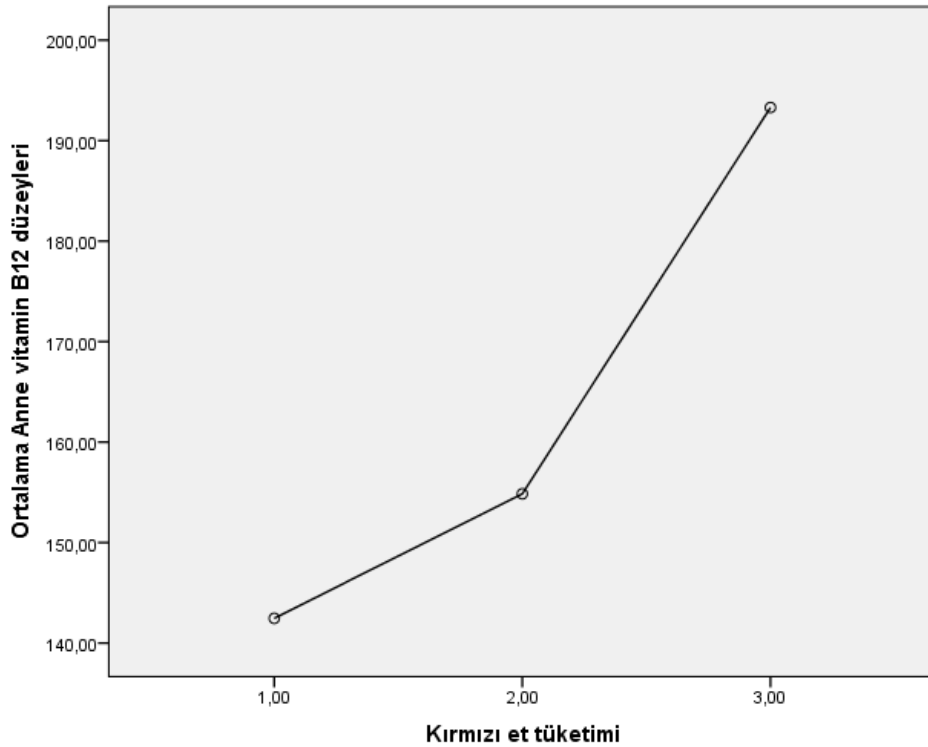
Grafik-3: Gebelerin Vitamin Ve Demir Preparatı Kullanma Oranları

Annelerin vitamin ilacı veya demir preparatı kullanım sürelerine göre vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında; düzenli ilaç kullananların $184,76 \pm 109,43$ hiç ilaç kullanmayanlara $152,26 \pm 133,67$ göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p=0,008$). Düzenli ilaç kullanan gebelerin $184,76 \pm 109,43$ vitamin B12 düzeyi, düzensiz ilaç kullananlara $146,18 \pm 66,03$ göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p=0,000$). Düzensiz ilaç kullananlar ile hiç ilaç kullanmayanlar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,829$). Gebelerin vitamin ilacı veya demir preparatı kullanım sürelerine göre folik asit düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (düzenli ve hiç ilaç kullanmayan $p=0,148$ - düzenli ve düzensiz $p=0,538$ - düzensiz ve hiç ilaç kullanmayan $p=0,601$).

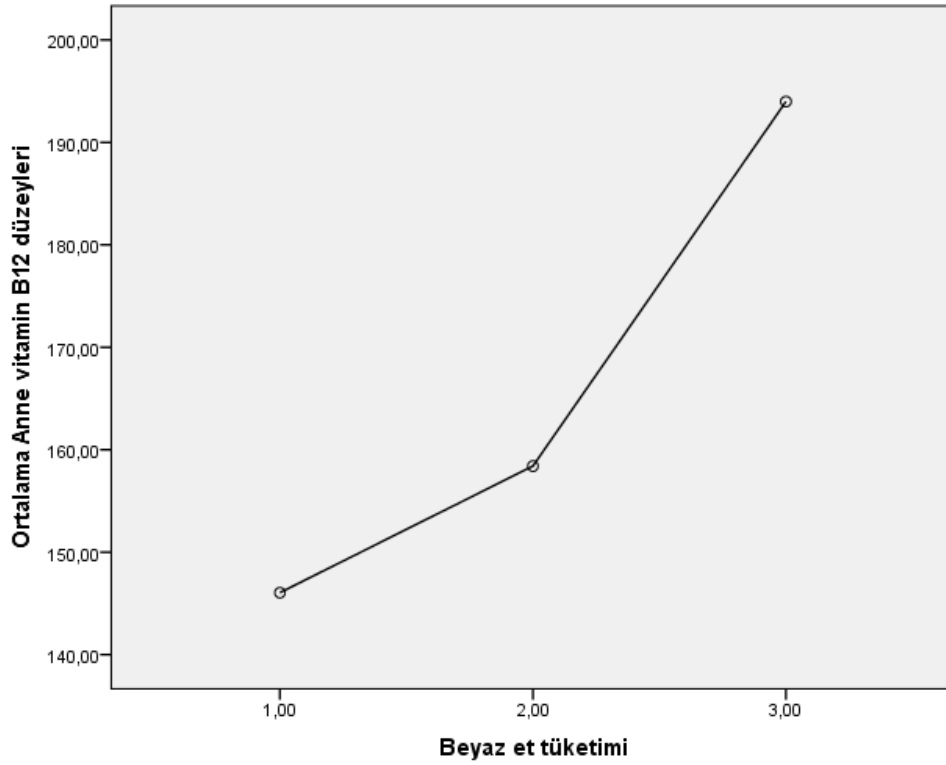
Vitamin ilacı veya demir preparatı kullanan gebelerin bebeklerinin, annelerinin ilaç kullanma sürelerine göre vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında; düzenli ilaç kullananlarda $201,18 \pm 127,83$ vitamin B12 düzeyinin hiç ilaç kullanmayanlara $159,56 \pm 134,56$ göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p=0,002$). Düzenli ilaç kullananlarda $201,18 \pm 127,83$ düzensiz ilaç kullananlara $162,82 \pm 80,50$ göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu

görüldü ($p=0,001$). Düzensiz ilaç kullananlar ile hiç ilaç kullanmayanlar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,957$). Vitamin ilacı veya demir preparatı kullanan gebelerin bebeklerinin, annelerinin ilaç kullanma sürelerine göre folik asit düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi (düzenli ve hiç ilaç kullanmayan $p=1,000$ – düzenli ve düzensiz $p=0,929$ – düzensiz ve hiç ilaç kullanmayan $p=0,945$).

Çalışmaya katılan gebeler kırmızı et tüketimi açısından sorgulandıklarında; 204 gebe (%34) haftada 1 kez, 242 gebe (%40) haftada 2 kez, 154 gebe (%25,7) haftada 3 ve üzeri kırmızı et tükettiğini ifade etti. Gebelerin kırmızı et tüketimlerine göre vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında haftada 1 kez kırmızı et tüketenlerin $142,19 \pm 55,87$ vitamin B12 düzeyleri, haftada 3 kez kırmızı et tüketenlere $198,71 \pm 119,16$ göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$) (Grafik-4). Beyaz et tüketimi açısından sorgulandıklarında; 255 gebe (%42,5) haftada 1 kez, 221 gebe (%36,8) haftada 2 kez, 124 gebe (%20,6) haftada 3 ve üzeri beyaz et tükettiğini ifade etti. Beyaz et tüketimi ile vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Grafik-5).



Grafik-4: Gebelerin Kırmızı Et Tüketimine Göre Vitamin B12 Düzeyleri

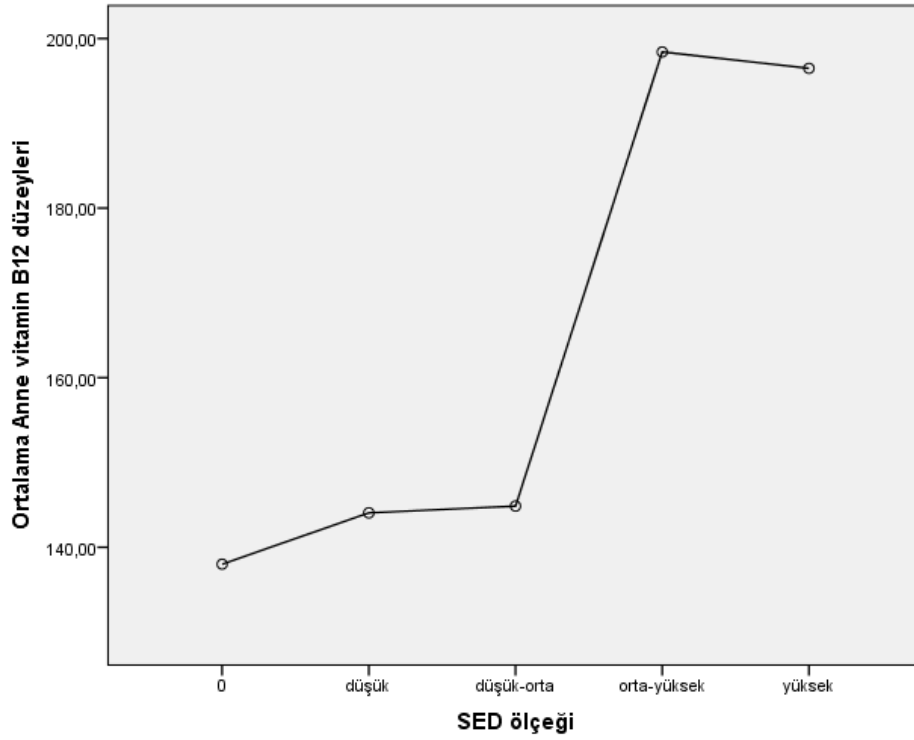


Grafik-5: Gebelerin Beyaz Et Tüketimine Göre Vitamin B12 Düzeyleri

Çalışmaya alınan gebeler sosyoekonomik düzeylerine (SED) göre sınıflandırıldığında; 164 (%27,4)'ü düşük SED, 256 (%42,7)'si düşük-orta SED, 122 (%20,3)'si orta-yüksek SED, 58 (%9,7)'i yüksek SED'de yer aldı (Tablo-7) (Grafik-6). Annelerin sosyoekonomik düzeylerine göre vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında; SED ölçeği düşük olanların $144,01 \pm 59,77$ vitamin B12 düzeyleri, SED ölçeği orta-yüksek olanlara $198,41 \pm 182,91$ göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü ($p < 0,001$). Yine SED ölçeği düşük olanların $144,01 \pm 59,77$, SED ölçeği yüksek olanlara $196,48 \pm 84,49$ göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü ($p < 0,004$) (Tablo-8). Annelerin sosyoekonomik düzeylerine göre folik asit düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi (Tablo-9).

Tablo-7: Annelerin SED Ölçeği

SED	Anne sayısı	Oran (%)
Düşük	164	27,4
düşük-orta	256	42,7
orta-yüksek	122	20,3
Yüksek	58	9,7



Grafik-6: Gebelerin Sosyoekonomik Düzeylerine Göre Vitamin B12 Düzeyleri

Ailelerin sosyoekonomik düzeylerine göre yenidoğanların vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında SED ölçeği düşük olanların $155,40 \pm 64,58$ vitamin B12 düzeyi, SED ölçeği orta-yüksek olanlara $209,09 \pm 179,56$ göre istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü

($p < 0,001$). Yine SED ölçeği düşük olanların $155,40 \pm 64,58$, SED ölçeği yüksek olanlara $220,70 \pm 149,25$ göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü ($p < 0,001$). Ailelerin sosyoekonomik düzeylerine göre yenidoğanların folik asit düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi.

Tablo-8: Annelerin B12 Vitamin Düzeylerinin Sosyoekonomik Düzeye Göre Dağılımı

SED Ölçeği	Sayı ve oran	Eksik	Sınırdaki	Yeterli
Düşük	Sayı	139	21	4
	Oran (%)	84,8%	12,8%	2,4%
düşük-orta	Sayı	212	40	4
	Oran (%)	82,8%	15,6%	1,6%
orta-yüksek	Sayı	66	47	9
	Oran (%)	54,1%	38,5%	7,4%
Yüksek	Sayı	26	28	4
	Oran (%)	44,8%	48,3%	6,9%

Tablo-9: Annelerin Folik Asit Düzeylerinin Sosyoekonomik Düzeye Göre Dağılımı

SED Ölçeği	Sayı ve oran	Eksik	Yeterli
Düşük	Sayı	18	146
	Oran (%)	11,0%	89,0%
düşük-orta	Sayı	24	232
	Oran (%)	9,4%	90,6%
orta-yüksek	Sayı	10	112
	Oran (%)	8,2%	91,8%
Yüksek	Sayı	10	48
	Oran (%)	17,2%	82,8%

Yenidoğanların boy ortalamaları $50,15 \pm 1,35$ cm, kilo ortalamaları $3235,62 \pm 314,61$ gr, baş çevresi ortalamaları ise $36,31 \pm 1,42$ cm idi. Çalışmaya alınan yenidoğanların %55,7'si (334) kız cinsiyette, %44,3'ü (266) erkek cinsiyette idi. %31,5'i (189) sezeryan ile, %68,5'i (411) normal doğum ile doğdu. Yenidoğanların hiçbirinde konjenital anomali yoktu.

Gebelerin ortalama B12 vitamini düzeyi $160,50 \pm 103,27$ pg/ml, ortalama folik asit düzeyi $11,37 \pm 6,23$ ng/ml, ortalama hemoglobin $10,95 \pm 1,54$ gr/dl, ortalama MCV $82,30 \pm 6,81$ fl saptandı (Tablo-10).

Tablo-10: Annedeki Hematolojik Değerler İle B12 Vitamini Ve Folik Asit Değerleri

	Ortalama ± SS
Kan	
Hemoglo bin	10,95 ± 1,54
Hematokr it	34,67±3,98
MCV	82,30±6,81
RDW	14,24±3,02
RBC	4146,30±677 ,80
B12	160,50±103, 27
Folik Asit	11,37±6,23

5. TARTIŞMA

B12 vitamini eksikliği 1962 yılında Jadhav ve arkadaşları (97) tarafından tanımlanmıştır. Çocuklarda primer eksiklik nadirdir, genellikle annedeki eksiklik veya jüvenil pernisiyöz anemi nedeniyle gelişir. Gebelik ve laktasyon dönemindeki eksiklik anne sütünde B12 vitamin içeriğinde azalmaya yol açarak fetüs ve yenidoğanda B12 vitamin eksikliğine neden olur.

Büyüme evresinde olan bir bebeğin tahmini vitamin B12 ihtiyacı 0,06-0,1 mcg/gün'dür. Yenidoğan bebeğin vitamin B12 deposu yaklaşık olarak 20-25 mcg olduğundan, doğum sırasındaki B12 vitamin deposu 6-8 ay süreyle ihtiyacı karşılayabilir. Vitamin B12 eksikliği olan annelerin bebeklerinde ise B12 vitamin deposu yaklaşık 2-5 mcg kadardır. 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 B12 vitamini alamazlar. Hayatın ilk 6 ayı içinde bu süt çocuklarında eksiklik bulguları ortaya çıkar (71, 97).

Çocukta miyelinizasyonun en hızlı olduğu dönem, fetal yaşamın son 3 ayıdır. Miyelinizasyondaki bu hızlı süreç doğumdan sonraki ilk bir yıl içinde devam eder. Bu zaman dilimi aynı zamanda beynin hacim, ağırlık ve gelişiminin hızlı artma zamanıdır (98). Fetal beyin gelişimindeki bozulma, doğumdan sonraki beyin maturasyonundaki bozulmadan daha az ciddidir (99). İnfantil B12 vitamin eksikliğinde miyelinizasyon yavaşlar; beyin atrofisi ve EEG'de yaygın yavaşlama oluşur. B12 vitamin eksikliğinde sinir sisteminde demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon ve nöronal ölüm sırasıyla gerçekleşerek sinir fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. Sonuçta mental ve motor gelişme geriliği meydana gelir. İnfantil B12 vitamin eksikliği tanısı erken konulup tedavi edilirse nörolojik semptomlar 3-6 ay gibi kısa sürede düzelerken, geç tanı konulmuş vakalarda nörolojik bulgular en az 6 ay veya daha uzun sürede düzelmekte veya düzelmeleri yıllar alabilmektedir (6, 100).

Çalışmamıza alınan gebelerin %73,8 (443)'inde vitamin B12 düzeyi 200 pg/ml altında, %22,7 (136)'sinde 200-300 pg/ml arasında, %3,5 (21)'inde 300 pg/ml üstünde bulundu. Bu annelerden doğan yenidoğan bebeklerin ise %70,5 (423)'inde vitamin B12 düzeyi 200 pg/ml altında, %23,2 (139)'sinde 200-300 pg/ml arasında, %6,3 (38)'ünde 300 pg/ml üstünde saptandı. Daha önce yapılan çalışmalarda, bebeklerde görülen B12 vitamin eksikliğinin en önemli nedeninin, annedeki B12 vitamin eksikliği olduğu bildirilmiştir. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde

Koç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, B12 vitamin eksikliğinin sıklığı, doğumdan hemen sonraki dönemde annelerde %72 ve yenidoğanlarda %41 olarak bulunmuştur (12). Şanlıurfa'da Demir (10) yaptığı bir çalışmada B12 vitamini eksikliği tanısıyla hastanede yatırılan ve yaşları 6-24 ay arasında değişen 30 hasta çocuğunun 25 (%83,3)'inin sadece anne sütü ile beslendikleri ve bu bebeklerin %77'sinin anne B12 vitamini düzeyinin de düşük olduğunun tespit edilmesi, bebeklerdeki B12 vitamini eksikliğinin en önemli sebebinin annelerdeki vitamin eksikliği olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada, B12 vitamin eksikliğinin çocukların mental ve motor gelişiminde geriliğe yol açtığı ve geç tanı konulduğunda tedavi ile 3 aylık izlemde tam düzelme olmadığı gösterilmiştir (10). Edirne bölgesinde 250 gebe ve yenidoğan bebeklerinde yapılan çalışmada, gebelerde B12 vitamini eksikliği sıklığı %73.6, yenidoğan bebeklerde %42.8 saptanmıştır. Ayrıca gebelerin %13.6'sında, yenidoğanların %21.3'ünde sınırdaki değerler elde edilmiştir (101). Öner 2008'de İstanbul'da yenidoğan ve annelerinde yaptığı çalışmada, annelerin çoğunun gebelik boyunca B12 vitamin kaynaklarını yeterli alamadıklarını ifade etmiş ve annelerin %80'inde, yenidoğan bebeklerin ise %42'sinde B12 vitamin düzeyi düşük saptanmıştır (102). Özdemir (103) İstanbul'da 50 gebede yaptığı çalışmada gebelerin %72'sinde B12 vitamin eksikliği saptamıştır. Bu gebelerden doğan yenidoğanların ise %56'sında B12 vitamin eksikliği saptamıştır. Ertaş (104) Şanlıurfa bölgesinde sağlık ocaklarına sağlıklı çocuk muayenesi için getirilen 6-11 aylık 211 süt çocuğunda yaptığı taramada B12 vitamin eksikliği sıklığını %40 olarak saptamıştır. Süt çocuklarının annelerinde de B12 vitamini düzeyleri değerlendirildiğinde; eksiklik saptananların annelerinde %75 oranında B12 vitamin eksikliği gözlenirken, normal olanların annelerinde %51,1 oranında eksiklik gözlenmiş olup aradaki farkın istatistiksel yönden anlamlı olduğu bulunmuştur. Koç ve ark. (12), Özdemir (103), Sayar (101), Demir (10), Öner (102), Ertaş (104) yaptıkları çalışmalarda çalışmamıza benzer şekilde anne ve yenidoğan bebek B12 vitamini düzeylerini dikkate değer şekilde düşük bildirmişlerdir. 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.

Çalışmamızda gebelerde ve yenidoğanlarda B12 vitamini düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı korelasyon saptandı ($r=0,913$, $p<0,0001$). Koç ve ark. (12), Guerra-Shinohara ve ark. (105), Frery ve ark. (106), Monsen ve ark. (107), Giugliani ve ark. (108), Özdemir (103),

Sayar (101), Demir (10), Öner (102), Ertaş (104)'ın yaptıkları çalışmalarda çalışmamıza benzer şekilde anne ve yenidoğan bebek B12 vitamini düzeyleri arasında korelasyon saptamışlardır. Tüm bu çalışmalar ve bizim çalışmamızdaki veriler değerlendirildiğinde, gebelerin B12 vitamini düzeylerinin yenidoğanların ve süt çocuklarının B12 vitamini düzeyleri üzerinde oldukça etkili olduğunu göstermiş ve yüksek korelasyon nedeni ile annenin tedavi edilmesi ile yenidoğanın oluşabilecek problemlerden korunması sağlanmış olacaktır.

Çalışmamızda yenidoğanlarda B12 vitamini ortalamasını ($174,62 \pm 114,36$) gebelerden ($160,50 \pm 103,27$) daha yüksek saptadık. Schulpis ve ark. (109) Yunanistan'da 1933 gebe ve yenidoğanda, Monsen ve ark. (107) Norveç'te 173 gebe ve yenidoğanda, Guerra- Shinohara ve ark. (105) Brezilya'da 69 gebe ve yenidoğanda, Koç ve ark. (12) Şanlıurfa'da 180 gebe ve yenidoğanda, Sayar (101) Edirne'de 250 gebe ve yenidoğanda, Giugliani ve ark. (108) Brezilya'da 51 gebe ve yenidoğanda yaptıkları çalışmalarda çalışmamıza benzer olarak yenidoğanların B12 vitamini ortalamasını gebelerden daha yüksek saptamışlardır.

Çalışmamızda, tüm yeni doğum yapmış annelerimizin %73,8'inde B12 vitamin düzeyi düşük saptanmıştır. Ayrıca bu annelerden doğmuş yenidoğanların %70,5'inde vitamin B12 düzeyi tedavi sınırının altında saptanmıştır. 2004 yılında G. Christoph Korenke ve arkadaşlarının yayınladığı vakada, ilk 4 ayında akut ensefalopati, epilepsi, mikrosefali, megaloblastik anemi tablosu ile başvuran hastanın annesinde ne hematolojik ne de nörolojik bulgu yapmayan subklinik pernisiyöz anemiye (vitamin B12 eksikliğine) bağlı olarak gelişmiş olduğu saptanmıştır. Hastanın birçok antikonvülzan kullanılmasına rağmen durmayan konvülziyonu, B12 vitamin takviyesine cevap vermiştir (110). Schneck ve arkadaşları 1997'e kadar B12 vitamin eksikliği saptanan ve literatürde mevcut olan 26 süt çocuğunun klinik özetini rapor etmişlerdir. Bunlardan 24 vakada nörolojik bulgular saptanmıştır. Tedavi sonrası 16 vakada tam düzelme olduğu, 2 infantın kontrolünün yapılamadığı, 6 infantta ise fiziksel gelişimleri normal olmasına rağmen, sınırda parsiyel nörolojik düzelme olduğu bildirilmiştir. Fakat parsiyel nörolojik düzelme olanların tanıdaki yaş ortalaması 13 ay iken, tam nörolojik düzelme sağlananların yaş ortalamasının 10 ay olduğu tespit edilmiştir. Bu yazıda nörolojik problemlerin, metiyonin sentaz enzim aktivitesinin yetersizliğine bağlı olduğu vurgulanmıştır. Erken tanı ve tedavinin mental ve motor gelişiminin düzelmesinde çok önemli olduğu bildirilmiştir (9). 1997 yılında Karl-Olof Lövblad ve arkadaşlarının yayınladıkları bir vakada, 6 aylıktan sonra psikomotor fonksiyonlarında yavaşlama ve hipotonisite gelişen vejeteryan annenin 14 aylık çocuğunun yapılan tetkiklerinde, B12 vitamin

eksikliğine bağlı megaloblastik anemi saptanmış; çekilen kraniyal MRI görüntülerinde frontal ve temporal loplarda daha belirgin olmak üzere beyin atrofi, miyelinizasyonda gerileme bulguları saptanmıştır. B12 vitamin tedavisinden sonra psikomotor fonksiyonlar ve görüntüleme bulgularında anlamlı derecede iyileşme saptanmıştır (111). Avcı ve arkadaşları (112), Stollhoff ve arkadaşlarının (59) sundukları vaka çalışmasında; B12 vitamin eksikliğinde, çocuklarda anemi ve fiziksel gerilik yanında, psikomotor gerilik ve diffüz serebral atrofi saptanmıştır. Gebelik süresince maternal diyetle, B12 vitamini yokluğunun, sinir sistemi miyelizasyonunda gecikmeye neden olabileceği vurgulanmıştır ve bu hastalarda tedavi sonrası tam düzelme görülmüştür. Renault ve arkadaşları (113), Gambon ve arkadaşlarının (114) yayınladıkları vaka çalışmalarında; B12 vitamin eksikliği olan çocuklarda mental ve motor gerilik ve hipotoni saptamışlardır. Bu araştırmacılar, azalmış metiyonin sentaz aktivitesine bağlı olarak, nöropatinin geliştiğini ve metilmalonil CoA'nın artmasıyla, olağan olmayan uzun zincirli yağ asitlerinin oluştuğunu, bu yağ asitlerinin, glial hücrelerin çoğalmasında azalmaya ve miyelin bütünlüğünde bozulmaya ve sonuçta mental ve psikomotor gelişme geriliğine yol açtığını, ayrıca erken tanı ve tedavinin nörolojik bulguların düzelmesinde çok önemli olduğunu vurgulamışlardır. Şanlıurfa'da Minnet (26) tarafından 1 ay-15 yaş arası, B12 vitamini eksikliği tanısı almış 94 hastada yapılan çalışmada, bu çocukların DNA'larında alkali mononükleer hücre elektroforezi yöntemi ile DNA hasar tayini yapılarak hasar oluştuğu ve bunun bir haftalık B12 vitamini tedavisinden sonra önemli ölçüde düzeldiği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada hasarın boyutuyla eksikliğin derecesi arasında ilişki olmadığı, hafif eksikliklerde dahi DNA hasarı gelişebildiği görülmüştür. Sinclair ve ark. (16) koyunlarda yaptıkları bir çalışmada, konsepsiyondan önce 8 haftalık dönemde maternal diyetle B12 vitamini, folik asit ve metiyonini azalttıklarında doğan yavrularda erişkin çağda yağ dokusunda artış, insülin direnci, değişen immün işlevler ve kan basıncında artışla ilişki yaygın epigenetik değişiklikler saptamışlar. Çalışmamızda herhangi bir klinik semptomu olmayan gebeler ve yenidoğanlar kesitsel olarak taranmış olup gebelerin tedavi amacıyla dahiliye polikliniğine gitmesi sağlanmış ve yenidoğanların tedavisi için de Whitehead ve arkadaşlarının (69) önerdiği tedavi protokolü uygulanmıştır. Böylece erken tanı ile belki de gebelik süresince eksik vitamin B12'ye maruz kalmış olan yenidoğanların erken tedavisi sağlanmış olup, mental ve motor geriliğin önüne geçebileceğimizi düşünüyoruz.

Çetinkaya ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada, 3 yılda hastaneye yatarak tedavi edilen 3117 hastanın %61'inde anemi saptanmış; bu hastaların 20'sinde (yaşları 4 ay-18 ay arasında) anemi, B12 vitamin eksikliğine bağlanmıştır. Bu çocuklarda aynı zamanda büyüme

gelişme geriliği, anoreksi, somnolans, hipotoni, nörolojik gelişimde gecikme ve gerilik de saptanmıştır (115). 2006'da Katar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 33 hastada (yaşları %82'sinin 18 ayın altında) megaloblastik anemi saptanmış; bunların 32'sinde sebep B12 vitamin eksikliği bulunmuş; bunun sebebi olarak da gebelik ve laktasyon esnasında, hayvansal proteinden fakir olan, anne beslenme alışkanlığı suçlanmıştır. Hastaların kliniğinde iştah kaybı, gelişmede gerilik, periferik kan yaymasında hipersegmente nötrofiller görülmüştür. Geç tanıda psikomotor retardasyon irreversibl olabileceğinden, gebelik döneminden itibaren koruyucu önlemler alınması gerekliliği konusuna dikkat çekilmiştir (98). B12 vitamin eksikliği, yeni doğum yapmış annelerimizde yüksek oranda olduğu için (%73,8), gebelerin, yenidoğanların ve hatta gebelik planlayanların erken dönemde taranması ve eksikliğin klinik semptom oluşturmadan tespit edilip tedaviye başlanması, tüm bu problemlerin gelişmesini önleyecektir. Aynı zamanda annelerimize hamilelikteki beslenme konusunda ve özellikle ilk 2 yaş çocuğun beslenmesi konusunda da yeterli bilgi verilmelidir.

Eğer tüm hamile kadınlara tarama yapılarak, B12 vitamini düşük olanlara vitamin desteği yapılırsa, anne karnındaki fetusun, bu eksikliğin yol açacağı problemleri yaşamadan doğması sağlanmış olacaktır. Yetersiz vitamin B12 düzeyleri olan annelerin çocuklarında gelişen süt çocukluğunun megaloblastik anemisi özellikle kalıcı nörolojik sekeller bırakması açısından önemli bir toplum sağlığı problemidir. 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. Vitamin B12 eksikliğinin nörolojik bulguları, makrositik eritrositler veya megaloblastik anemi gelişmesinden önce ortaya çıkabilir. Bu nedenle yapılan çalışmalar ışığında, çalışmamızın sonucunda ortaya çıkan yenidoğan dönemindeki henüz semptom vermemiş eksikliğin, tespit ve tedavisi nörolojik açıdan tamamen normal çocukları toplumumuza kazandırmaya yardımcı olacaktır.

B12 vitamin eksikliğinde temel nörolojik bulguları olan hastaların %5-15'i, normal sınırlarda serum vitamin B12 seviyesine sahip olabilirler. Bu nedenle nörolojik problemleri olan hastalarda vitamin B12 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. B12 vitamin eksikliği olan yetişkin hastaların %25'den daha fazlasında, anemi gelişmeden nörolojik bulgular ortaya çıkar.

Lindenbaum ve arkadaşları yetişkinlerde yaptıkları bir çalışmada; B12 vitamini eksikliğine bağlı gelişen 141 nörolojik problemlili hastayı incelemişler ve hastaların %28 'inde makrositoz veya anemi olmaksızın nörolojik bulgular saptamışlardır (116). Bizde çalışmamıza alınan yenidoğanların %70,5'inde henüz bulgular oluşmadan vitamin B12 eksikliği saptadık. Böylece erken dönemde başlanacak tedavi ile yaşamaları muhtemel olan nörolojik ve hematolojik problemleri önleyebileceğimizi düşünüyoruz.

Çalışmamızda Şanlıurfa bölgesinde folik asit eksikliği sıklığı gebelerde %10,3 oranında saptanırken, yenidoğanlarda folik asit eksikliği sıklığı %3,7 saptandı. Edirne bölgesinde 250 gebe ve yenidoğan bebeklerinde yapılan çalışmada, folik asit eksikliği sıklığı gebelerde %22.4 oranında saptanırken yenidoğanlarda folik asit eksikliği gözlenmemiştir (101). Özdemir (103) İstanbul'da 50 gebede yaptığı çalışmada gebelerin hiçbirinde folik asit eksikliği saptamamıştır. Bu gebelerden doğan yenidoğanların ise %2'sinde folik asit eksikliği saptamıştır. Açkurt ve arkadaşları (117) tarafından İzmit bölgesinde yapılan bir çalışmada folik asit eksikliği sıklığı erken gebelik döneminde %59.7, geç gebelik döneminde %76.4 olarak saptanmıştır. Bu da daha önceki çalışmalarda gösterilen folik asitin gebelik boyunca alım yeterli olsa bile düzeylerinde azalma olduğu görüşünü desteklemektedir (118-119). Cikota ve arkadaşları (119) Hollanda'da daha önce doğum yapmamış ve vitamin desteği almayan 102 sağlıklı gebe kadında gebelik öncesi dönemde, gebelik boyunca ve doğumdan 6 hafta sonra folik asit düzeylerini değerlendirmişler ve gebelik süresince eksiklik sınırına kadar ulaşabilen düzeyde azalma saptamışlardır. Bu durumun muhtemelen hamilelikte plazma volumünün artışından, hormonal durumdaki değişiklikten ve gebeliğe ikincil gereksinim artışından kaynaklandığını vurgulamışlardır (87, 120). Çalışmamızda anne folik asit düzeyleriyle, bebeklerinin folik asit düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki saptandı ($r=0,026$, $p<0,0001$). Koç ve ark. (12), Sayar (101), Guerro-Shinohara ve ark. (105), Guigliani ve ark. (108) yaptıkları çalışmalarda gebeler ve yenidoğanlarda serum folik asit düzeyleri arasında çalışmamıza benzer şekilde pozitif yönde ilişki saptamışlardır.

Gebelerde ortalama Hb değerlerini İstanbul'da Büyükyazı ve ark. (121) $11,7 \pm 1,47$ g/dl, Pehlivanoglu (122) $12,0 \pm 1,24$ g/dl, Özdemir (103) $11,6 \pm 1,47$ g/dl, Edirne'de Sayar (101) $11,7 \pm 1,2$ g/dl, İzmir'de Akça (123) $11,89 \pm 1,16$ g/dl, Erzurum'da Eryılmaz (124) $12,3 \pm 1,49$ g/dl, Ankara'da Erdoğan (125) $11,2 \pm 0,15$ g/dl, Norveç'te Bratlid ve Moe (126) $13,8 \pm 1,5$ g/dl bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise ortalama Hb değerini $10,95 \pm 1,54$ g/dl ile ülkemizin diğer bölgeleri ile benzer saptadık.

Çalışmamızda annelerin sosyoekonomik düzeylerine göre vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında; SED ölçeği düşük olanların vitamin B12 düzeyleri, SED ölçeği orta-yüksek olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü ($p<0,001$). Yine SED ölçeği düşük olanların, SED ölçeği yüksek olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü ($p<0,004$). 2004 yılında Şimşek ve arkadaşlarının yayınladığı bir vakada, 16 aylık bir kız hasta, travma olmadan başlayan ani burun kanaması ile acil servise başvurmuş; fizik muayenesinde irritabilite, muköz membranlarda solukluk, deride hiperpigmentasyon, hipotoni, hiporefleksi, tremor saptanmış; laboratuvar sonuçlarında pansitopeni görülen ve ayrıntılı tetkikler ile megaloblastik anemi tanısı konulan hastanın bu durumu, sosyoekonomik seviyesi düşük olan bir aileden geldiği için, hayvansal proteinden eksik beslenmesine bağlanmış; B12 vitamininin yağ asiti sentezinde gerekli bir kofaktör olduğu ve eksikliğinde miyelin gelişiminde hasara yol açıp, nörolojik semptomlara yol açtığı vurgulanmıştır (117). Yunanistan'da Schulpis ve ark. (6) Yunan ve Arnavut göçmen gebelerde yaptıkları çalışmada, diyetteki B12 vitamini içeriğinin göçmenlerde daha düşük olduğunu tespit ettiler. Çalışmamızda olduğu gibi Yunan ve Arnavut göçmenler arasında sosyoekonomik düzeyi daha düşük olan göçmen grupta, hem yenidoğanlarda hem de annelerinde B12 vitamini düzeyini anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ankara'da yapılan bir çalışmada birinci ve ikinci trimester gebelerde yaptıkları çalışmada B12 vitamini düzeyleri ile SED düzeyi arasında ilişki saptamamıştır (125). Bizim çalışmamızda vitamin B12 ile SED arasında anlamlı korelasyon saptamamızın nedeninin sosyoekonomik düzeyi daha iyi olan kesimde doktor takibinin ve vitamin kullanımının daha düzenli, beslenme bilincinin daha iyi olması olabileceğini düşündük. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz hiçbir hastanın vejeteryan olmamasına rağmen, çocuk ve annelerdeki vitamin B12 düzeyindeki düşüklüğün yüksek oranda olması, düşük sosyoekonomik düzeyden dolayı annelerin, beslenme ile yeterli B12 kaynaklarını alamamalarına bağlı olabilir.

Çalışmamıza katılan gebelerin aylık gelirlerine bakıldığında 192'sinin (%32) aylık geliri düşük, 297'sinin (%49,5) aylık geliri orta, 111 (%18,5) annenin aylık geliri üst düzeydeydi. Annelerin gelir seviyelerine göre vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında; gelir seviyesi düşük olanların $144,19 \pm 58,50$ vitamin B12 düzeyleri, gelir seviyesi üst düzey olanlara $183,14 \pm 166,06$ göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0,004$). Gelir seviyesi üst düzey olan gruptaki vitamin B12 değerinin de aslında tedavi sınırında olduğunu gördük. Bunun nedeni olarak, anket çalışması sırasında sorulan aylık gelir sorularına gebelerin subjektif olarak cevap vermesi ve aslında üst

düzey olarak verilen cevapların büyük kısmının Türkiye'nin daha batı kesimleri için orta düzeyde aylık gelire eş değer olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamıza alınan gebelerin 74 (%12,3)'ünün ilk gebelik, 101 (%16,8)'inin ikinci, 111 (%18,5)'inin üçüncü, 115 (%19,2)'inin dördüncü, 86 (%14,3)'sının beşinci, 63 (%10,5)'ünün altıncı, 49 (%8,1)'unun yedinci ve daha fazla doğumuydu. Annelerin gebelik sayılarına göre vitamin B12 düzeylerine bakıldığında; 0-5 arası gebelik geçirenlerde B12 düzeyini $164,63 \pm 109,86$; 6 ve üstü gebelik geçirenlerde ise B12 düzeyini $142,51 \pm 64,78$ saptadık ve bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,005$). Edirne bölgesinde 250 gebe ve yenidoğan bebeklerinde yapılan çalışmada gebelerin doğum sayısı ile B12 vitamini değerleri arasında çalışmamızın aksine korelasyon saptanmamış (101). Akça (123) 300 gebede yaptığı çalışmada 3 ve daha fazla doğum yapan gebelerde 2 ve daha az doğum yapanlara göre vitamin B12 değerlerinin daha düşük olduğunu saptamış. Çalışmamızdaki gebelik sayısı ile annenin vitamin B12 düzeyi arasındaki korelasyonu destekleyen ve desteklemeyen çalışmalar mevcuttur. Bunun nedeni olarak, yaşanan coğrafi kesim farklılığı, çalışmayı gerçekleştirdiğimiz bölgenin kültür farklılığı, aile planlaması yetersizliği, çalışmaya dahil olan annelerin yüksek doğum oranına sahip olmaları (ortalama gebelik sayısı= $3,75 \pm 1,9$) olarak düşünmekteyiz.

Çalışmamıza katılan gebeler kırmızı et tüketimi açısından sorgulandıklarında; 204 gebe (%34) haftada 1 kez, 242 gebe (%40) haftada 2 kez, 154 gebe (%25,7) haftada 3 ve üzeri kırmızı et tükettiğini ifade etti. Gebelerin kırmızı et tüketimlerine göre vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında haftada 1 kez kırmızı et tüketenlerin vitamin B12 düzeyleri, haftada 3 kez kırmızı et tüketenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,001$). Beyaz et tüketimi açısından sorgulandıklarında; 255 gebe (%42,5) haftada 1 kez, 221 gebe (%36,8) haftada 2 kez, 124 gebe (%20,6) haftada 3 ve üzeri beyaz et tükettiğini ifade etti. Beyaz et tüketimi ile vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Bunun nedeni olarak, bölgede vitamin B12 düzeyi yüksek olan doğal ortamda yaşayan köy tavuğu tüketilmesi yerine, vitamin B12 düzeyi daha düşük olan hazır tavuk tüketilmesi olarak düşünmekteyiz.

Annelerin vitamin veya demir preparatı kullanım sürelerine göre vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında; düzenli vitamin kullananların hiç vitamin kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p = 0,008$). Düzenli vitamin kullanan gebelerin ise düzensiz vitamin kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p = 0,0001$). Vitamin

veya demir preparatı kullanan gebelerin bebeklerinin vitamin B12 düzeyleri ile annesi vitamin kullananların hiç vitamin kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p=0,002$). Bu sonuçlar ışığında, gebelikte düzenli kullanılan vitamin preparatlarındaki B12 vitamini miktarının annelerin depolarını yükselttiğini ve dolayısıyla yenidoğan vitamin B12 düzeyini olumlu etkilediğini söyleyebiliriz. Literatürde yapılan bazı çalışmalar megaloblastik anemisi olanlarda oral ve intramüsküler tedaviyi karşılaştırmak şeklindeydi. Bolaman ve ark. (127) 60 yetişkin hastada yaptıkları çalışmada oral ve intramüsküler tedavi verdikleri hastaları 90 gün takip etmişler ve tedaviye cevabın benzer olduğunu bildirmişlerdir. Kuzminski ve ark. (128) yetişkin hastalarda yaptıkları çalışmada aynı şekilde etkinlik olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalar intramüsküler vitamin B12 alımının, oral alıma üstün olmadığını göstermiş ve çalışmamızda düzenli vitamin preparatı kullanan gruptaki vitamin B12 düzeylerinin kullanmayanlara göre yüksek olduğunu desteklemiştir.

Çalışmamız; bölgemizdeki yenidoğanlarda ve gebelerde B12 vitamini eksikliği sıklığının daha önce yapılan çalışmalarla benzer şekilde eksikliğin halen yüksek oranda devam ettiğini, B12 vitamin eksikliğinin sosyoekonomik düzey, gelir seviyesi, annenin gebelik sayısı ve vitamin kullanımını ile ilişkili olduğunu, ayrıca yenidoğanlardaki düzeylerin annelerdeki eksiklikten etkilendiğini göstermiş olması açısından önemlidir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa Kadın Doğum Hastanesi ve mevcut özel hastanelerin kadın hastalıkları ve doğum servislerine doğum amacıyla başvuran, çalışmaya alınma koşullarını sağlayan 600 gebe ve bu gebelerden doğan 2500 gram ve üzeri 600 yenidoğanlarda B12 vitamini, folik asit düzeylerinin sıklığı araştırıldı. Aşağıdaki sonuçlara varıldı: Çalışmamıza alınan gebelerin %73,8'inde yenidoğanların ise %70,5'inde B12 vitamini eksikliği saptanırken gebelerin %10,3'ünde yenidoğanların ise %3,4'ünde folik asit eksikliği saptandı. Yenidoğanların vitamin B12 düzeylerinin, annelerin düzeylerinden etkilendiği gösterildi. Aynı şekilde gebeler ve yenidoğanların serum folik asit düzeyleri arasında pozitif yönde ilişki saptandı. Annelerin sosyoekonomik düzeylerine göre vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Folik asit düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi.

Annelerin gebelik sayılarına göre vitamin B12 düzeylerine bakıldığında, vitamin B12 düzeyi ile gebelik sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken; folik asit düzeylerinde fark görülmedi.

Gebelerin %74,3'sü düzenli olarak vitamin preparatı kullandığını ifade etti. Vitamin kullanım durumlarına göre gebeler arasında folik asit düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmazken, vitamin B12 düzeyleri düzenli vitamin kullanan gebelerde, düzensiz vitamin kullanan yada hiç ilaç kullanmayan gruba göre daha yüksek saptandı. Aynı şekilde anneleri düzenli vitamin kullanan yenidoğanların vitamin B12 düzeyleri, düzensiz vitamin kullanan ya da hiç kullanmayan annelerden doğan yenidoğanlara göre daha yüksek saptandı.

Çalışmamızın sonucunda anne ve bebekteki vitamin B12 eksikliği için önerilerimiz; yenidoğan bebeklerde B12 vitamin düzeyinin tarama testi olarak yapılması, eğer yapılamaz ise en az bir doz B12 vitamininin intramuskuler olarak yapılması; gebelikte B12 vitamin düzeyinin bakılması, eğer bakılamaz ise anneye profilaktik olarak intramuskuler B12 vitamini yapılması; annelere en azından hamilelik boyunca ve sonrasında alması gereken besinler hakkında eğitim verilmesidir.

Çalışmamız Şanlıurfa bölgesindeki gebelerde ve onların yenidoğan bebeklerinde B12 vitamin eksikliği sıklığının yüksek olduğunu, yenidoğanlardaki düzeylerin maternal düzeylerle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Çalışmamız bu bölgede yenidoğanlardaki düzeyleri ortaya koyması, anne düzeyleriyle ilişkilendirmesi ve fazla sayıda bebekten örnek alınmış olması açısından önemlidir.

Anne karnındaki dönemden itibaren, beyin gelişiminde önemli yeri olan B12 vitamin eksikliği, önlenebilir bir nörolojik defisit sebebidir. Bu sebeple klinik semptomlar oluşmadan yapılan tarama ve tedavinin önemi çok fazladır. Çalışmamızın bu konuda yararlı olduğunu düşünmekteyiz.



KAYNAKLAR

1. Banerjee DK, Chatterjea JB: Vitamin B12 content of some articles of Indian diets and effect of cooking on it. *Br. J Nutr* 1963; 17: 385-6.
2. Kayaalp SO: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji; Antianemik ilaçlar II: Megaloblastik anemilere karşı kullanılan ilaçlar. Sekizinci basım, Hacettepe –Taş Kitabevi, Ankara, 1998; 2: 1580-8.
3. Whitehead VM, Rosenblatt DS, Cooper BA: Megaloblastic anemia. İn. Nathan DG, Orkin SH, Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. W.B.Saunders Co: Philadelphia 1998; 15: 385–415.
4. Hall CA: Function of vitamin B12 in the central nervous system as revealed by congenital defects. *Am J Hematol* 1990; 34:121-127.
5. McPhee AJ, Davidson GP, Leahy M, et al: Vitamin B12 deficiency in a breast-fed infant. *Arch Dis Child* 1988; 63:921-3.
6. Heaton EB, Savage DG, Brust JCM, et al: Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* 1991; 70: 229-45.
7. Davis JR, Goldenring J, Lubin BH: Nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *Am J Dis Child* 1981; 135:566-7.
8. Monagle PT, Tauro G: Infantile megaloblastosis secondary to maternal vitamin B12 deficiency. *Clin Lab Hematol* 1997; 19: 23-5.
9. Schenck UV, Bender-Götze C, Koletzko B: Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B12 deficiency in infancy. *Arch Dis Child* 1997; 77: 137-9.
10. Demir N: 6-24 ay arası çocuklarda B12 vitamini eksikliğinin nöromotor gelişim üzerindeki etkisi. Uzmanlık tezi, Harran Üniversitesi Şanlıurfa, 2003;
11. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006;5:949–60.
12. Koç A, Koçyiğit A, Soran M, Demir N, Sevinç E, Erel Ö, et al. High frequency of maternal vitamin B12 deficiency as an important cause of infantil vitamin B12 deficiency in Şanlıurfa province of Turkey. *Eur J Nutr* 2006; 45: 291–7.
13. Coşkun T. B 12 vitamini. *Katkı Dergisi*, Hacettepe Üniversitesi, Ankara; 2003: 19-43.
14. Minot GR, Murphy LP: Treatment of pernicious anemia by a special diet. *J Am Med* 1926; 87: 470-1.

15. Rickes EL, Brink NG, Koniuszy FR, et al: Crystalline vitamin B12. *Science* 1948; 107:396-7.
16. Sinclair K, Allegrucci C, Singh R, Gardner DS, Sebastian S, Bispham J et al. DNA methylation, insulin resistance and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Dev Biol* 2007;104(49): 19351–6.
17. Herbert V: Vitamin B12; plant sources, requirements and assay. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 852-8.
18. Lee GR, Foerster J, Lukens J, et al: Wintrobe's clinical Hematology; Nutritional Factors in the Production and Function of Erythrocytes, 10 th edition,1999; 1: 228-66.
19. 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*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999; 1: 973-8.
20. Guyton A, Hall J. Alyuvarlar, anemi ve polisitemi (çeviri: G. Yıldırım). Çavuşoğlu H(Editör). *Tıbbi Fizyoloji'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;1996; 425-33.
21. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B 12 deficiency as a worldwide problem. *Annu. Rev. Nutr* 2004; 24: 299–326.
22. Haddad EH, Berk LS, Kettering JD, Hubbard RW, Peters WR. Dietary intake and biochemical, hematologic, and immune status of vegans compared with nonvegetarians. *Am J Clin Nutr* 1999;70(3 Suppl.):586–93.
23. Sandberg DP, Begely JA, Hall CA: The content, binding and forms of vitamin B12 in milk. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1717-8.
24. Roberts RD, Webb JKG, et al: Vitamin B12 deficiency in Indian infants. *Br Med J*, 1973; 3: 67-8.
25. Baker SJ, Mathan VI: Evidence regarding the minimal daily requirement of dietary vitamin B12. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2423-4.
26. Minnet C. Çocukluk Çağında B 12 Vitamini Eksikliğinin Oksidan-Antioksidan Sistem ve DNA Hasarı İle İlişkisi (tez). Şanlıurfa: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006;
27. Fowler B. Genetic defects of folate and cobalamin metabolism. *Eur J Pediatr* 1998; 157(2): 60–6.
28. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B 12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001; 138: 10–7.
29. Retey J. Methylmalonyl-CoA mutase. In: Dolphin D (Ed.). *B 12 biochemistry and medicine*. Vol 2, New York: John Wiley & Sons Publ; 1982; 357-80.

30. Herbert V: Recommended dietary intakes (RDI) of vitamin B12 in humans. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 671-2.
31. Dündar S. Megaloblastik anemiler. İliçin G, Biberöglu K, Süleymanlar G, Ünal S (Editörler). İç Hastalıkları'nda. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003; 1795–9.
32. Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic anemias. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Eds.). *Harrison's principles of internal medicine*. Section 2. Disorders of hematopoiesis, 15th ed. New York: McGraw-Hill Co; 2003;674–80.
33. Allen LH. Vitamin B12 metabolism and status during pregnancy, lactation and infancy. *Adv Exp Med Biol* 1994;352:173–86.
34. Linker CA. Blood. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA (Eds). *Current medical diagnosis and treatment*. 42nd ed. New York: McGraw-Hill Co; 2003; 474-6.
35. MacDonald C, Farquharson J, Bessent RG: The forms of vitamin B12 on the transcobalamins. *Clin Sci* 1977; 52: 215-6.
36. Pletsch QA, Coffey JW: İncelluler distribution of radioactive vitamin B12 in rat liver. *J Biol Chem* 1971; 246: 4619-20.
37. Quadros EV, Rothenberg SP, et al: Purification and moleculer characterization of human trascobalamin II. *J Biol Chem* 1986; 26: 154-5.
38. Lee EY, Seetharam B, et all: İmmunohistochemical survey of cobalamin-binding proteins. *Gastroenterology* 1989; 97: 1171. -155.
39. Ohls RK, Christensen RD. Megaloblastic anemias. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. USA: Elsevier Science; 2004; 1611-3.
40. Lee GR, Foerster J, Lukens J, et all: *Wintrobe's clinical Hematology*; Pernicious anemia and other causes of vitamin B12 (cobalamin) deficiency. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, 2004; 947-78.
41. Lundgren J, Blennow G: Vitamin B12 deficiency may cause benign familial infantile convulsions: a case report. *Acta Pediatr* 1999; 88: 1158-60.
42. Sanfilipo JS, Liu YK: Vitamin B12 deficiency and infertility: Report of a case. *İnt J Fertility* 1991; 36: 36-7.
43. Sonja AR, Paul MF, Kelley SS: Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001; 138: 10–7.

44. Adkins Y, Lönnnerdal B: Mechanism of vitamin B12 absorption in breast-fed infants. *J of Pediatric Gast and Nut* 2002; 35: 192-8.
45. Rosenblatt DS, Whitehead VM: Cobalamin and folat deficiency; Acquired and hereditary disorders in children. *Semin Hematol* 1999; 36:1, 19-34.
46. Michaud JL, Lemieux B, Lmabert MA: Nutritional vitamin B12 deficiency: two case detected by routine newborn urinary screening. *Eur J Pediatr* 1992; 151:218-20.
47. Mittal VS, Aggarwal KN: Observations on nutritional megaloblastic anemia in early childhood. *Indian J Med Res* 1969; 57: 730-738.
48. Grange DK, Finaly JL: Nutritional vitamin B12 deficiency in a breast-fed infant following maternal gastric bypass. *Pediatr Hematol Oncol* 1994; 11: 311-8.
49. Messina M, MessinaV: *The Dietitian's Guide to Vegetarian Diets*. Gaithersburg Md: Apsen Publishers, Inc, 1996; 120-8.
50. Drogari E, Liakopoulou-Tsitsipi T, Xypoyta-Zachariadi, et al: Transient methylmalonic aciduria in four breast fed neonates of strict vegetarian mothers in Greece. *J Inherit Metab Dis* 1996; 19: 84-5.
51. Kuzminski AM, Del EJ, Allen RH, et all: Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92: 1191-8.
52. Willoughby MLN: Vitamin B12 deficiency. In: Willoughby MLN, ed. *Pediatric Hematology* Edinburg. Churchill livingstone, 1977; 35-42.
53. 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). plenum Pres: New York 1994; 173-86.
54. Lanzkowsky P: *Manual of pediatric hematology and oncology*. (3th ed), Academic Pres; New York 1999; 51-72.
55. Coşkun T: B12 Vitamini. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003; 25: 2, 419-33.
56. Grattan-Smith PJ, Wileken B, Procopis PG, et al: The neurological syndrome of infantile cobalamin deficiency: developmental regression and involuntary movements. *Mov Disord* 1997 Jan; 12(1): 39-46.
57. Groff J, Gropper S: *Advenced Nutrition and Human Metabolism*. 3rd ed. Wadsworth, 2000; 231-8.
58. 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.

59. Stollhoff K, Schulte FJ: Vitamin B12 and brain development. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 201–5.
60. Emerson RG, Pedley TA. Elektroencephalography and Evoked Potentials. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. *Neurology in Clinical Practice*. (3th ed), Butterworth-Heinemann: Boston-Oxford 2000; 473-96.
61. Sarode R, Garewal G, Marwaha N, et al: Pancytopeni in nutritional megaloblastic anemia. A study from North-West India. *Trop Geogr Med* 1989; 41: 331-6.
62. Hoffbrand V, Provan D: ABC of clinical haematology: macrocytic anemias. *Br Med J* 1997; 314: 430-3.
63. Joseph J, Booker V, Concannon A: The diagnosis and management of vitamin B12 deficiency. *Mod Med S Afr* 1997; 22: 25-30.
64. Ohls RK, Christensen RD. Megaloblastic anemias. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. USA: Elsevier Science; 2004; 1611-3.
65. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Res* 2006; 4(3): 236–41.
66. Zittoun J, Zittoun R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. *Semin Hematol* 1999; 36: 35–46.
67. Snow CF: Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med* 1999; 159:1289-98.
68. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, et al: Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994; 96: 239-46.
69. Whitehead VM, Rosenblatt RD, Cooper BA. Megaloblastic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH (Eds). *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1998; 385–422.
70. Lanzkowsky P. Megaloblastic anemia. *Manuel of pediatric hematology and oncology*. 4th ed. Elsevier Academic Press; 2005: 47-70.
71. McPhee AJ, Davidson GP, Leahy M, Beare T. Vitamin B 12 deficiency in a breast fed infant. *Arch Dis Child* 1998;63: 921–3.
72. Lawson DH, Murray RM, Parker JL, Hay G. Hypokalemia in megaloblastic anaemias. *Lancet* 1970; 2: 588–90.

73. Von Schenck U, Bender-Gotze C, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B 12 deficiency in infancy. *Arch Dis Child* 1997;77: 137-9.
74. Coşkun T. Folik Asit. *Katkı Dergisi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara*,2003:489-98.
75. Bjerner J, Nustad K, Norum LF, Olsen KH, Bormer OP. Immunometric assay interference: incidence and prevention. *Clin Chem* 2002;48(4):613-21.
76. Reynolds E. Vitamin B 12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006; 5:949–60.
77. Laird PW. Cancer epigenetics. *Hum Mol Genet* 2005;14(1):65–76.
78. Ravaglia G, Forti P, Maioli. Homocystine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 636–43.
79. Bottiglieri T. Homocysteine and folate metabolism in depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 1103–12.
80. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D’Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer’s disease. *N Engl J Med* 2002;346:476–83.
81. Reynolds EH. Mental effects of anticonvulsants and folic acid metabolism. *Brain* 1968; 91(2): 197–214.
82. Reynolds EH. Neurological aspects of folate and vitamin B 12 metabolism. In: Hoff Brand AV (Ed.). *Clinics in haematology vol. 5*, London: Saunders, 1976; 661–96.
83. Goodwin JS, Goodwin JM, Garry PJ. Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *JAMA* 1983; 249: 2917–21.
84. Reynolds EH. Folic acid, ageing, depression, and dementia. *BMJ* 2002; 324: 1512–5.
85. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. *Spina bifida*. *Lancet* 2004;364:1885–95.
86. Allen LH. Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview. *Am J Clin Nutr* 2005;81(5):1206-12.
87. Tamura T, Picciano MF. Folate and human reproduction. *Am J Clin Nutr* 2006;83: 993–1016.
88. Eichholzer M, Tonz O, Zimmermann R. Folic acid: a public-health challenge. *Lancet* 2006; 367: 1352–61.
89. MRC Vitamin Study Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131–7.

90. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832–5.
91. Forges T, Barbarino PM, Alberto JM, Gueant-Rodriguez RM, Daval JL, Gueant JL. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. *Hum Repr Update* 2007; 13(3): 225-38.
92. Toukan AU, Sharaiha ZK, Abu-el-Rub OA, Hmoud MK, Dahbour SS, Abu-Hassan H, et al. The epidemiology of hepatitis B virus among family members in the Middle East. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 220-32.
93. Bjerner J, Nustad K, Norum LF, Olsen KH, Borner OP. Immunometric assay interference: incidence and prevention. *Clin Chem* 2002;48(4):613-21.
94. Matchar DB, McCrory DC, Millington DS, Feussner JR. Performance of the serum cobalamin assay for diagnosis of cobalamin deficiency. *Am J Med Sci* 1994; 308:276.
95. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990; 34: 99-100.
96. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008; 112: 2214-5.
97. Jadhav M, Webb JKG, Vaishnava S, Baker SJ. Vitamin B 12 deficiency in Indian infants. *Lancet* 1962: 903–7.
98. Katar Selahattin: Nutritional Megaloblastic Anemia in Young Turkish Children is Associated with Vitamin B12 Deficiency and Psychomotor Retardation: *J. Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28: 559-62.
99. Rosenblatt DS, Cooper BA: Inherited disorders of vitamin B12 metabolism. *Blood Rev* 1987; 1: 177-8.
100. Künhe T, Bubl R, Baumgartner: Maternal vegan diet causing a serious infantile neurological disorder due to vitamin B12 deficiency. *Eur J Pediatr* 1991; 150:205-8.
101. Sayar E.H: Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde B12 vitamini, demir, folik asit eksikliğinin sıklığı ve maternal düzeylerle olan ilişkisi. *Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi. Edirne, 2010; 216-3*
102. Öner T: Sağlıklı Yenidoğanlarda ve Annelerinde Vitamin B12 Eksikliğinin Sıklığı. *Uzmanlık Tezi, Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi İstanbul, 2008; 312-6*
103. Özdemir ES. Travaydaki Gebelerin Hemogram, Demir, Total Demir Bağlama Kapasitesi, Ferritin, B 12 Vitamini, Folik Asit Değerleri İle Kordon Kanı Değerlerinin

- Karşılaştırılması (tez). İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi; 2008;
104. Ertaş T. Şanlıurfa'da Bebeklik Döneminde B 12 Vitamini Eksikliğinin Sıklığı, Nedenleri ve B12 Vitamini Eksikliğinin Fiziksel, Mental ve Psikomotor Gelişim Üzerine Etkileri (tez) Şanlıurfa: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2004;
 105. Guerra-Shinohara E, Paiva A, Rondo P, Yamasaki K, Terzi C, D'Almeida V. Relationship between total homocysteine and folate levels in pregnant women and their newborn babies according to maternal serum levels vitamin B 12. *Int J Obstet Gynecol* 2002; 109: 784–91.
 106. Frery N, Huel G, Leroy M, Moreau T, Savard R, Blot P, Lellouch J. Vitamin B12 among parturients and their newborns and its relationship with birthweight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;45(3):155–63.
 107. Monsen AB, Ueland PM, Vollset SE, Guttormsen AB, Markestad T, Solheim E, et al. Determinants of cobalamin status in newborns. *Pediatrics* 2001;108: 624-30.
 108. Giugliani EJ, Jorge SM, Gonçalves AL. Serum vitamin B 12 levels in parturients, in the intervillous space of the placenta and in full-term newborns and their relationships with folate levels. *Am J Cl Nutr* 1985; 41: 330-5.
 109. Schulpis K, Spiropoulos A, Gavriili S, Karikas G, Grigori C, Vlachos G et al. Maternal – neonatal folate and vitamin B 12 serum concentrations in Greeks and in Albanian immigrants. *J Hum Nutr Diet* 2004;17: 443–8.
 110. Korenke G. Christoph: Severe encephalopathy with epilepsy in an infant caused by subclinical maternal pernicious anemia: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 196-201.
 111. Lövblad K, Ramelli G: Retardation of myelination due to dietary vitamin B12 deficiency: cranial MRI findings. *Pediatr Radiol*, 1997 Feb; 27 (2):155-8.
 112. Avcı Z., Turul T., Aysun S., Ünal I: İnvoluntary movements and magnetic resonance imaging findings in infantile cobalamine (vitamin B12) deficiency. *Pediatrics* 2003; 112: 3-4.
 113. Renault F, Verstichel P, Ploussard JP, et al: Neuropathy in two cobalamin-deficient breast-fed infants of vegetarian mothers. *Muscle Nerve* 1999; 22: 252-4.
 114. Gambon RC, Lentze MJ, Rossi E: Megaloblastic anemia in one of monozygous twins breast fed by their vegetarian mother. *Eur J Pediatr* 1986; 145:570-1.

115. Çetinkaya Feyzullah: Nutritional vitamin B12 deficiency in hospitalized young children. *Pediatric Hematology and Oncology* 2007; 24: 15-21,11-02.
116. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et all: Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N England J Med* 1988; 318: 1720-8.
117. Açkurt F, Wetherilt H, Loker M, Hacıbekiroğlu M. Biochemical assessment of nutritional status in pre and post-natal Turkish women and outcome of pregnancy. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 613–22.
118. Green R, Colman N, Metz J. Comparison of results of microbiological and radioisotopic assays for serum vitamin B 12 during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122: 21–4.
119. Cikot RJ, Steegers-Theunissen RP, Thomas CM, de Boo TM, Merkus HM, Steegers EA. Longitudinal vitamin and homocysteine levels in normal pregnancy. *Br J Nutr* 2001; 85: 49–58.
120. Bruinse HW, Van den Berg H. Changes of some vitamin levels during and after normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 61(1):31–7.
121. Büyükyazı C, Özkan A, Bahar A, Karademir F, Göçmen İ, Mete Z. Annedeki demir eksikliğinin yenidoğana etkisi. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 1999; 4: 218–21.
122. Pehlivanogđlu FB. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Gebe Polikliniğine Başvuran Gebelerde Anemi Prevalansı ve Etyolojisi (tez). İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi, 2008.
123. Akça E. Gebelerdeki Aneminin Türkiye’deki Yöresel Dağılımı (tez). İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2007;
124. Eryılmaz G. Erzurum Bölgesinde Miyadındaki Gebelerin Hemoglobin, Serum Ferritin Değerlerinin Bebeklerin Hemoglobin, Serum Ferritin Değerleri İle Bebek ve Plasenta Ağırlıkları Üzerine Etkileri (tez). Erzurum: Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu, 1996.
125. Erdoğan M. Erken Gebelik Döneminde Folik Asit, B 12 Vitamini, Ferritin, Hemoglobin, Magnezyum, Çinko Değerleri ve Obstetrik Sonuçları (tez). Ankara: Ankara Üniversitesi, 2003.
126. Bratlid D, Moe PJ. Hemoglobin and ferritin levels in mothers and infants at birth. *Eur J Pediatr* 1980;134: 125–7.

- 127.** Bolaman Z, Kadıköylü G, Yükselen V, Yavaşoğlu İ, Barutça S, Şentürk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003;25(12): 3124–34.
- 128.** Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92: 1191–8.



7. EKLER

Ek-1

HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

ÇALIŞMANIN BAŞLIĞI: Şanlıurfa’da Anne ve Yenidoğan Bebeklerinde B12 ve Folik Asit Eksikliğinin Sıklığı ve Bu Kişilerde Biyokimyasal Parametre Değerleri

HASTA ADI: _____

Çocuğumun ebeveyni (yasal sorumlusu) olarak bu çalışmada gebelerde ve yenidoğanlarda B12 vitamini ve folik asit eksikliği sıklığının ortaya konması, maternal B12 vitamini, folik asit düzeyleriyle yenidoğan dönemindeki düzeyler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandığının bilincindeyim.

Bu çalışmada benden doğumdan 1–3 saat önce, yenidoğan çocuğumun göbek kordonundan doğum sırasında küçük bir enjektör ile 4 cc kadar venöz kan alınacak. Çocuğumda herhangi bir deney uygulanmayacak. Tetkikler kanda yapılacak. Çalışmanın tahmin edilen süresi 1 yıl, çalışmaya katılması beklenen hasta sayısı 600 yenidoğan ve 600 gebedir. Kan alınmasına bağlı korku, kan alma yerinde morarma, kanamanın uzun sürebileceği bize anlatıldı.

Bu çalışmanın kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve diğer tıbbi bakım için benden çocuğumdan hiç bir ücret talep edilmeyecektir. Çalışma ilaçlarıyla uygulanan tedavi ile çocuğumun hastalığı kontrol altına alınabilir. Ayrıca, bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir. Eğer bu çalışmaya çocuğumun katılmasını kabul etmezsem, çocuğumun kabul görmüş tedavileri alma hakkına sahip olduğunun bilincindeyim. Bu araştırma süresinde çocuğum gebelik planlamamakta ve çalışmaya katılmasında herhangi bir sakınca görmeyip katılmasını kabul ediyorum.

Etik kurul onayından itibaren 1 yıl içinde çalışmanın tamamlanması öngörülmektedir. 600 yenidoğan ve 600 gebe toplam 1200 olgu katılacağını biliyorum. Çalışmanın yürütülmesinden sorumlu doktor veya destekleyen kuruluş, çocuğumun almakta olduğu tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla veya çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni ve çocuğumu çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın yürütülmesi, olası yan etkiler veya bir hasta (yasal) sahibi olarak haklarım konusunda kafamda sorular belirlediğinde aşağıda belirtilen kişilerle bağlantı kurmam yeterli olacaktır. Dr. Nurgül ATAŞ ve Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK Tel: 0(506) 8430791 ve 0(532) 6235956Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri gereğinde Dr. Nurgül ATAŞ ve Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK ve yöneticilerine ulaştırılacaktır. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler

ilacın kullanımının onaylanması için veriye ihtiyaç duyan diğer ülke hükümetlerine ve ilgili birimlerine iletilebilir. Bu çalışmanın sonuçları toplantılar veya bilimsel yayınlarda sunulabilir, ancak bu durumda çocuğumun kimliği kesin olarak gizli tutulacaktır.

Bu çalışmaya katıldığı için çocuğum zarar görürse, ihtiyaç duyacağı tıbbi bakım, sorumlu doktor ve bu hastane tarafından yerine getirilecektir. Çocuğumun masrafları Dr. Nurgül ATAŞ ve Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK tarafından karşılanacaktır. Bu formu imzalayarak yasal haklarımın ve çocuğumun yasal haklarının hiçbirinden vazgeçmediğimin bilincindeyim.

Sorumlu doktora haber vermek kaydıyla, bu çalışmadan çocuğumu istediğim an çıkarabileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya çocuğumun katılmasını reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimin ve bu durumun şimdi ya da gelecekte çocuğumun ihtiyacı olan tıbbi bakımı hiçbir şekilde etkilemeyeceğinin bilincindeyim. Bu çalışma Fakülte Etik Kurulu tarafından incelenerek Helsinki Deklarasyonunda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

Bu olur formunu imzalamadan önce yukarıdaki bilgileri kendi ana dilimde okudum veya bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı bana ve çocuğuma açıklandı. Benim ve çocuğumun aklına gelen bütün soruları sorma fırsatı tanındı ve sorularımıza tatminkar cevaplar aldık. Bu çalışmaya çocuğum katılmadığında ya da katıldıktan sonra vazgeçtiğim takdirde çocuğum hiçbir yasal hakkından vazgeçmiş olmayacak. Çocuğumun ve benim bu çalışmada yer almamızı gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu bildirimli olur sözleşmesinin imzalı bir nüshasını aldım.

Hastanın Adı-İmzası

Tarih

(Veli veya vasisinin)

Sorumlu Doktorun Adı-İmzası

Tarih

Nurgül ATAŞ

Tanığın Adı-İmzası

Tarih

Ek-2
ANKET FORMU

Tarih:

ANNENİN

Adı- soyadı:

Yaşı:

Yaşadığı yer:

- Gravida (....)
- Parite (....)
- Düşük (....)
- Kürtaj (....)
- Ölü Doğum (....)

Çocuk sayısı: Erkek (...) Kız (...) Toplam (...)

Hamilelik öncesi Boy: Kilo:

Hamilelikte alınan kilo:

Akrabalık: Var (...) Yok (...)

Eğitim durumu:

- Okur yazar değil ...
- İlköğretim mezunu ...
- Lise ve dengi mezunu ...
- Yüksekokul—Adı ...

İşi:

- Ev hanımı ...
- Memur ...
- İşçi ...
- Varsa mesleği ...

Aylık gelir: Üst gelir (...) Orta (...) Alt (...)

BABANIN

Adı- soyadı:

Yaşı:

Yaşadığı Yer:

Eğitim durumu:

- Okur yazar değil ...
- İlköğretim mezunu ...
- Lise ve dengi mezunu ...
- Yüksekokul—Adı ...

İşi:

- Memur ...
- İşiçi ...
- Varsa mesleği ...

Aylık gelir: Üst gelir (...) Orta (...) Alt (...)

ANNENİN

Kronik hastalık / sürekli kullandığı ilaç:

Hazır paket su mu kullanılıyor? Evet (...) Hayır (...)

Musluk suyu mu kullanılıyor? Evet (...) Hayır (...)

Haftalık kırmızı et tüketimi (gün):

Haftalık beyaz et (tavuk) tüketimi (gün):

Hamilelikte kullanılan vitamin ve demir preparatları ve süresi:

SED Ölçeği:

- | | |
|-----------------------------|--------------------------------------|
| • Betonarme bina (5): ... | Diyetle uygun protein alımı (2): ... |
| • Buzdolabı (5): ... | İçerde tuvalet (1): ... |
| • Özel araba (2): ... | Şebeke suyu kullanımı (3): ... |
| • Çamaşır makinesi (5): ... | Merkezi ısıtma (1): ... |
| • Bulaşık makinesi (7): ... | Radyo (1): ... |
| • Kendi evi (2): ... | Televizyon (1): ... |
| • Telefon (5): ... | TOPLAM (....) |

BEBEĞİN

Doğum haftası: ... Doğum tarihi: ... /... /...

- Tartı (gr):
- Boy (cm):
- Baş çevresi (cm):

Cinsiyet: Kız (...) Erkek (...)

Doğum şekli: Sezeryan (...) Normal (...)

Konjenital anomali: Var (...) Yok (...)

Adres:

Telefon: 0 (....)

Ev: 0 (....)

Anne tam kan sayımı:

Hb: ... Htc: ... KK: ... MCV: ... MCH: ... MCHC: ... RDW: ... BK: ... PLT: ...

