

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA B12 VİTAMİN EKSİKLİĞİNİN
ESER ELEMENT DÜZEYLERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Abdullah SOLMAZ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN

ŞANLIURFA
2013

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA B12 VİTAMİN EKSİKLİĞİNİN
ESER ELEMENT DÜZEYLERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Abdullah SOLMAZ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 2012/10 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2013

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Yrd. Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ndeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, her konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. C. Dost ZEYREK, Prof. Dr. Ahmet KOÇ, Prof. Dr. Akın İŞCAN, Doç. Dr. Kabil SHERMATOV, Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK, Doç. Dr. Ali ATAŞ, Doç. Dr. Ali AYÇİÇEK, Yrd. Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN, Yrd. Doç. Dr. Bülent KOCA, Yrd. Doç. Dr. Yeşim OYMAK, Yrd. Doç. Dr. Mustafa SORAN, Uzm. Dr. Erdal EREN'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki sevgili hocam Prof. Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT, Öğretim Görevlisi Abdullah TAŞKIN, Arş. Gör. Dr. Murat ÜSTÜNEL ve laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarından dolayı Biyokimya Laboratuvar çalışanlarına gönülden teşekkür ederim.

Eğitimim süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ailem ve canım eşime teşekkür ederim.

Dr. Abdullah SOLMAZ

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anemi	3
2.1.1. Megaloblastik anemi	3
2.2. B₁₂ Vitamini	4
2.2.1. B₁₂ Vitamini Tanımı, Tarihçesi ve Yapısı	4
2.2.2. B₁₂ Vitaminin Fizyolojik Önemi ve Fonksiyonu	6
2.2.3. B₁₂ Vitamininin Biyokimyasal Özellikleri	8
2.2.4. Homosistein ve Metabolizması	10
2.2.5. Metil Malonik Asid	10
2.2.6. B₁₂ Vitaminin Emilimi, Taşınması ve Metabolizması	11
2.2.7. Kobalamin Bağlayıcı Proteinler	14
2.2.8. B₁₂ Vitaminin Besinsel Kaynakları	15
2.2.9. B₁₂ Vitaminin Gereksinimi	15
2.2.10. Yenidoğanda ve Süt Çocuklarında B₁₂ Vitamini Eksikliği	16
2.2.11. B₁₂ Vitamini Eksikliğinin Nedenleri	18
2.2.12. B₁₂ Vitamini Eksikliğinin Bulguları	19
2.2.13. B₁₂ Vitamini Eksikliği Anemisinde Laboratuvar / Tanı	21
2.2.14. B₁₂ Vitamini Eksikliğinin Tedavisi	22
3. ESER ELEMENTLER	24
3.1. Bakır	24

3.2.Çinko	25
3.3. Selenyum	28
4. MATERYAL VE METOD	31
4.1.Çalışma Grubu	31
4.2. Araç, Gereçler ve Kimyasallar	32
4.3. Yöntemler	32
5. İSTATİSTİK	33
6. BULGULAR	34
7. TARTIŞMA	40
8.SONUÇLAR	43
9. KAYNAKLAR	44

TABLO LİSTESİ

SAYFA NO

Tablo I. B₁₂ Vitamini İçin Önerilen Günlük İhtiyaç Miktarları	16
Tablo II: Çocukluk Çağında B₁₂ Vitamini Eksikliği Sebepleri	18
Tablo III. Hasta ve Kontrol Grubundaki Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Oranları	34
Tablo IV: Grup I (Tedavi öncesi) ve Grup II' deki Çocukların Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması	35
Tablo V: Grup I' deki Çocukların Tedavi Sonrası Ortalama Değerleri ile Grup II' deki Çocukların Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması	38
Tablo VI: Grup I' deki Çocukların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması	38

Şekil 1. Korrin Halka Yapısı	4
Şekil 2. B₁₂ Vitaminin Yapısı	5
Şekil 3. B₁₂ Vitaminine Bağımlı Metiyonin Sentaz Enzimiyle Metiyonin ve THF Oluşumu	9
Şekil 4. B₁₂ Vitaminin İnce Bağırsaktan Emilim Mekanizması	12
Şekil 5. TCII-Vitamin B₁₂ Kompleksinin Lizozomlara Alınması	13
Şekil 6. Tedavi Öncesi Hasta ve Kontrol Grubundaki Ortalama B₁₂ Vitamin Düzeylerinin Karşılaştırılması	35
Şekil 7. Tedavi Öncesi Hasta ve Kontrol Grubundaki Ortalama Bakır Düzeylerinin Karşılaştırılması	36
Şekil 8. Tedavi Öncesi Hasta ve Kontrol Grubundaki Ortalama Çinko Düzeylerinin Karşılaştırılması	36
Şekil 9. Tedavi Öncesi Hasta ve Kontrol Grubundaki Ortalama Selenyum Düzeylerinin Karşılaştırılması	37
Şekil 10: Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama B₁₂ Vitamin Düzeylerinin Karşılaştırılması	39

KISALTMALAR

AdoCbl: Adenozilkobalamin

Ark.: Arkadaşları

ATP: Adenozin Trifosfat

Ca: Kalsiyum

CBS: Sistasyonin Sentetaz

CNCbl : Siyanokobalamin

DHFR: Dihidro Folat Redüktaz

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

EDTA: Etilen Diamin Tetraasetik asit

Hb : Hemoglobin

IF: İntrinsik Faktör

İM: İntramuskuler

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MCH: Ortalama Hemoglobin Konsantrasyonu

MCV : Ortalama Eritrosit Volümü

MeCbl: Metilkobalamin

MMA: Metil Malonik Asit

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

OHCbl: Hidroksikobalamin

RNA: Ribonukleik Asit

SAH: S-Adenozil Hidroksil

SAM: S-Adenozil Metyonin

SC: Subkutan

SCDSC: Spinal Kordun Subakut Kombine Dejenerasyonu

SD: Standart Derivasyon

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TC: Transkobalamin

THF: Tetra Hidro Folat

VEP: Visüel Evoket Potansiyel

ÖZET

ÇOCUKLARDA B12 VİTAMİN EKSİKLİĞİNİN ESER ELEMENT DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Dr. Abdullah SOLMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Giriş ve Amaç: B₁₂ vitamini suda eriyebilen bir vitamindir. B₁₂ vitamini insan kalın bağırsağında bakteriler tarafından sentez edilebilir ancak emilen miktar çok az ve yetersizdir. İnsanlar için B₁₂ vitamininin en önemli kaynakları karaciğer, kırmızı et, yumurta, peynir ve süt gibi hayvansal gıdalardır. B₁₂ vitamini hayvansal gıdaların çoğunda yeterli miktarda bulunduğu için, normal beslenenlerde diyetle ilgili eksiklik nadirdir. Ancak diyetle yetersiz alımı B₁₂ vitamini eksikliğinin önemli bir sebebidir. B₁₂ vitamininin en önemli fonksiyonu, hücrelerin bölünmesi ve çoğalması için gerekli olan DNA sentezini sağlamaktır. Eksikliği megaloblastik anemi yanında, psikiyatrik ve hematolojik bozukluk ile fiziksel ve nöro-motor gelişme geriliğine de neden olur.

İnsan vücudunda çok düşük miktarlarda bulunan mineraller yaşamsal fonksiyonlarda önemli roller alırlar. Günlük gereksinimleri çok düşük (1 mg'dan az) ve her birinin vücuttaki miktarı vücut ağırlığının % 0.01'inden daha azını oluşturduğu için bu minerallere eser elementler adı verilmiştir. Eser elementlerin canlı organizmanın tamamındaki miktarları az olmakla birlikte bazı dokulardaki düzeyleri yüksek olabilmektedir. Eser elementlerin major görevi enzim sistemleri ve taşıyıcı proteinlerin yapısında bulunmaktır. Bunun dışında bazı hormon ve moleküllerin fonksiyonları için de gereklidir.

Bakır bir eser element olarak kabul edilir ve çeşitli oksidazların yapılarını tamamlayıcı özelliği nedeniyle yaşam için zorunludur. Çeşitli besinlerde çok yaygın olarak bulunur ve en çok karaciğer, kuru baklagiller, ceviz ve fındık gibi kuru yemişler, daha az miktarda yeşil sebzeler gibi besinlerde bulunmaktadır.

Çinko çeşitli bitkisel ve hayvansal besinlerde yaygın olarak bulunmaktadır. Besinlerden çinko yönünden zengin olanlar; kabuklu hayvanlar, deniz ve et ürünleri, hububat, baklagiller, fındık ve ceviz gibi kabuklu yiyeceklerdir. Süt ürünleri, sebze ve meyveler daha düşük oranda çinko içerirler. Tabiatта ferik selenit ve kalsiyum selenat şeklinde bulunur. Sebze, tahıl ürünleri, yumurta ve balıkta bol miktarda bulunur. Bu çalışmada çocuk hastalardaki B₁₂ vitamin eksikliğinin serum eser element düzeyi ile ilişkisi ve kobalamin tedavisi sonrası serum eser element düzeyinde artış olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmaya yaşları 1-24 ay arasında olan B₁₂ vitamini eksikliği tanısı konulmuş 50 hasta ve 50 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Tam kan sayımı otomatik kan sayım cihazı (celldyn 3700) ile yapıldı. B₁₂ vitamini tayini rutin biyokimya kitiyle elektrokemiluminisans yöntemiyle (ECLIA) ölçüldü. Eser elementler VARIAN marka atomik absorpsiyon cihazı ile ölçüldü. Çalışmada SPSS 11.5 kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı ve p<0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Hasta grubunun ortalama B₁₂ vitamin düzeyi, Hemoglobin (Hgb) değeri ve eser element düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Hasta grubunun MCV değeri ise anlamlı derecede yüksek bulundu (P değerleri sırayla; p<0.001, p<0.001, p<0.001 ve p<0.001). Hasta grubuyla kontrol grubu arasında eser element düzeyi anlamlı oranda farklılık gösterdi. Hasta olgularımızda kobalamin tedavisine başladıktan 3 ay sonraki bakılan eser element düzeyleri tedavi öncesi serum eser element düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Sonuç olarak B₁₂ vitamin eksikliği olan çocuklarda düşük serum eser element düzeyi görülmektedir. B₁₂ vitamini tedavisi ile serum eser element düzeyleri farklılık göstermedi. B₁₂ vitamin eksikliği olan hastalarda serum eser element düzeyinin fizyolojik sınırın altında olduğu ve kobalamin tedavisiyle artmadığını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: B₁₂ vitamini, Çocuk, Bakır, Çinko, Selenyum

ABSTRACT

VITAMIN B₁₂ DEFICIENCY IN CHILDREN ON THE LEVELS OF TRACE ELEMENTS

Abdullah SOLMAZ, MD

Department of Pediatrics, Medical Specialization Thesis

Introduction and Objective: Vitamin B₁₂ is a water-soluble vitamin. Vitamin B₁₂ can be synthesized by bacteria in human large intestine; however, the absorbed amount is low and deficient. Animal products such as liver, red meat, egg, cheese and milk are rich in vitamin B₁₂. In most of the animal products, vitamin B₁₂ is available sufficient amounts and for this reason dietary vitamin B₁₂ deficiency is rare in human with normal dietary routine. An important reason for vitamin B₁₂ deficiency is insufficient intake of vitamin B₁₂ in daily nutrition. The most important function of vitamin B₁₂ is providing the DNA synthesis required for cell division and reproduction. Along with megaloblastic anemia, vitamin B₁₂ deficiency causes psychiatric and hematological disorders and also physical and neuro-motor developmental delay.

Minerals, available in human body in low amounts, play important parts in vital functions. These minerals are called trace elements as the daily requirement for those minerals is really low (less than 1 mg) and each one of them constitutes less than % 0.01 of body weight. Although the amount of trace elements in a living organism is low, they can be found in higher levels in some tissues. The major function of trace elements is to be available in the structure of enzyme systems and carrier proteins. Apart from that, trace elements are also necessary for the functions of some hormones and molecules.

Copper is recognized as a trace element and it is obligatory for life as it is complementary characteristic to the structure of various oxidases. Copper is commonly found

in various food and it is mainly available in liver, legume, dried nuts and fruits such as walnut and nut; copper is also available in lesser amounts in other food such as green vegetables.

Zinc is commonly available in various vegetables and animal products. Crustaceans, sea and meat products, cereals, legumes and nuts such as hazelnut and walnut are examples to food rich in zinc. Dairy products, vegetables and fruits may contain lesser amount of zinc.

Zinc is found in form of pheric selenite and calcium selenate in nature. Zinc is available abundantly in vegetables, cereal products, egg and fish. The aim of this study was to examine the relationship between vitamin B₁₂ deficiency and the level of serum trace element and also to see whether there was an increase in serum trace element level after cobalamin treatment.

Method: The study included 50 children diagnosed with vitamin B₁₂ deficiency in study group and 50 healthy children in control group. Complete blood count was performed by using blood count machine (celldyn 3700). Vitamin B₁₂ assay was conducted using routine biochemical kit and electrochemiluminescence (ECLIA) method. Trace elements were measured using VARIAN, atomic absorption machine. Statistical analyses were conducted using SPSS 11.5 and $p < 0.05$ was accepted as meaningful.

Findings: In the study group mean vitamin B₁₂ level, Hemoglobin (Hgb) value and trace element level were significantly lesser than control group. MCV value of the study group was significantly high (P values, respectively; $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$ and $p < 0.001$). After 3 months of cobalamin treatment, the trace element levels of study group were not statistically significant compared to the serum trace elements before treatment. The trace element levels of study group and control group were significantly different.

Result: The results showed that in children who had vitamin B₁₂ deficiency, the serum trace element levels were low. Serum trace element levels were not improved after vitamin B₁₂ treatment. We conclude that, the serum trace element level in vitamin B₁₂ deficient patients is below the physiologic border and the cobalamin treatment does not increase the level.

Keywords: Vitamin B₁₂, Children, Copper, Zinc, Selenium

1.GİRİŞ ve AMAÇ

B₁₂ vitamini suda eriyebilen bir vitamindir. B₁₂ vitamini insan kalın bağırsağında bakteriler tarafından sentez edilebilir ancak emilen miktar çok az ve yetersizdir. İnsanlar için B₁₂ vitamininin en önemli kaynakları karaciğer, kırmızı et, yumurta, peynir ve süt gibi hayvansal gıdalardır. B₁₂ vitamini hayvansal gıdaların çoğunda yeterli miktarda bulunduğundan, normal beslenenlerde diyetle bağlı eksiklik nadirdir. Ancak diyetle yetersiz alımı B₁₂ vitamini eksikliğinin önemli bir sebebidir (1).

B₁₂ vitamininin en önemli fonksiyonu, hücrelerin bölünmesi ve çoğalması için gerekli olan DNA sentezini sağlamaktır. Eksikliği megaloblastik anemi yanında, psikiyatrik ve hematolojik bozukluk ile fiziksel ve nöro-motor gelişme geriliğine de neden olur. Özellikle demiyelinizasyon etkisi nedeniyle, beyin ve sinir sistemi gelişimi önemli derecede etkilenir. B₁₂ vitamini eksikliği olan çocuklarda baş tutma, oturma, yürüme, konuşma gibi tüm fonksiyonlar gecikebilir (2, 3).

Bebeklik dönemindeki megaloblastik aneminin en önemli nedeni annelerdeki B₁₂ vitamini eksikliğidir. B₁₂ vitamini eksikliği olan annelerden doğan bebeklerde, özellikle yalnız anne sütüyle besleniyorlarsa, hem doğum öncesinde plasenta yoluyla, hem de doğum sonrası anne sütüyle B₁₂ vitamini alımı yetersiz olduğundan, ağır derecede B₁₂ vitamini eksikliği görülebilir (1, 4, 5). Ülke genelinde görülme sıklığı tam bilinmemekle birlikte, sosyoekonomik düzeyi düşük olan ve paraziter enfeksiyonların sık olduğu Şanlıurfa'da B₁₂ vitamini eksikliği görülme insidansı yüksektir (6, 7). Bölgemizde yapılan bir çalışmada, B₁₂ vitamini eksikliği sıklığı doğumdan hemen önceki günlerde gebe kadınlarda % 72.38 ve yenidoğan bebeklerde % 41.24 olarak bulunmuş, ayrıca anne ve bebek serum B₁₂ vitamini düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (7). Demir ve arkadaşlarının (ark.) Şanlıurfa bölgesinde yaptığı bir çalışmada B₁₂ vitamini eksikliği tanısıyla hastanede yatırılan ve yaşları 6-24 ay arası olan 30 hasta çocuğunun 25'inin (% 83.33) sadece anne sütü ile beslendikleri ve bu bebeklerin % 77'sinin anne B₁₂ vitamini düzeyinin de düşük olduğu tespit edilmiştir (6).

Eser elementler insan vücudu açısından günlük gereksinimleri 1 mg'dan az olmasına rağmen yaşamsal açıdan çok önemli olan elementlerdir. Eser elementlerin major görevi enzim

sistemleri ve taşıyıcı proteinlerin yapısında bulunmaktır. Bunun dışında bazı hormon ve moleküllerin fonksiyonları için de gereklidir.

Bölgemizdeki bebek ve çocuklarda B₁₂ vitamin eksikliği sık görülmektedir ve bunun en sık nedeni beslenme yetersizliğidir. Beslenme yetersizliğine bağlı olarak B₁₂ vitamin eksikliği ile birlikte büyüme ve gelişme açısından önemli olan eser elementlerin eksikliği de sıktır. Çalışmamızda B₁₂ vitamin eksikliği olanlarda eser element (bakır, çinko ve selenyum) düşüklüğünün eşlik edip etmediği, B₁₂ vitamin tedavisi sonrası eser element düzeyinde artış olup olmadığını kontrol grubuyla karşılaştırmaktır.

Literatürde daha önce B₁₂ vitamini eksikliği tanısı alan hastalarda eser element düzeyi ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anemi

Eritrosit kitlesinin veya hemoglobin (Hb) düzeyinin yaşa ve cinse göre normal değerlerin alt sınırlarının altına düşmesi anemi olarak tanımlanır (1).

2.1.1. Megaloblastik anemi

Megaloblastik anemiler deoksiribonükleik asit (DNA) sentezinde bozulma sonucu ortaya çıkan, periferik kanda makrositik anemi, kemik iliğinde inefektif hematopoez ve megaloblastik değişikliklerle karakterize bir grup hastalıktır. Çekirdek olgunlaşmasında ve hücre bölünmesinde gecikme nedeniyle vücut genelinde, özellikle hızlı büyüyen ve hücre yenilenmesi hızlı olan dokular etkilenir. Hematolojik bozukluklar (makrositik anemi, nötropeni, trombositopeni), sindirim sistemi mukozası bozuklukları, nörolojik bozukluklar ve büyüme – gelişme geriliğine yol açabilir.

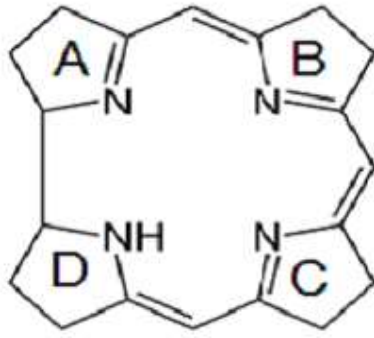
Çocukluk çağındaki megaloblastik anemilerin % 95'ten fazlası B₁₂ vitamini, folik asit veya ikisinin birlikte eksikliğine bağlıdır. Bu iki vitamin birlikte homosisteinin metioninine dönüştürülmesi, protein biyosentezi, metilasyon reaksiyonları ve nükleoproteinlerin sentezi için gerekli olan kofaktörlerdir. Eksiklikleri DNA sentezinde bozulmaya neden olur (8).

2.2.B₁₂ Vitamini

2.2.1. B₁₂ Vitamininin Tanımı, Tarihçesi ve Yapısı

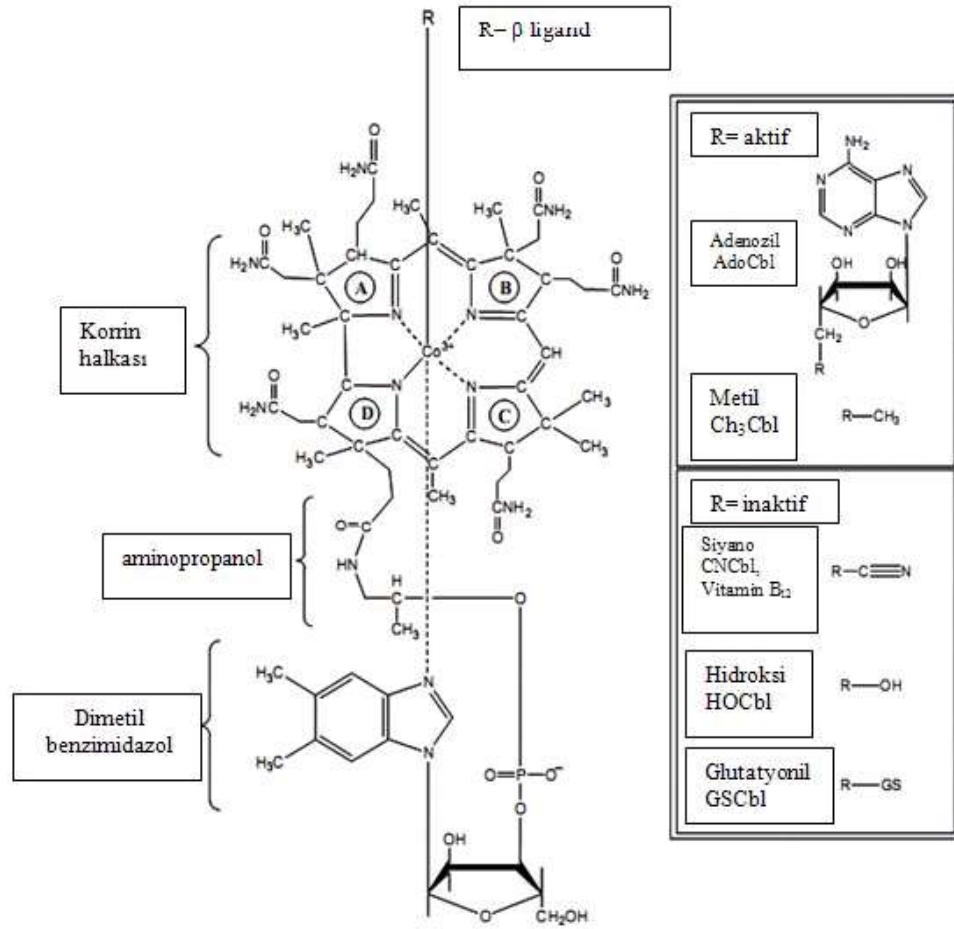
B₁₂ vitamini suda eriyen, 1355.42 dalton moleküller ağırlığı olan, başlıca mikroorganizmalar tarafından sentezlenebilen kırmızı renkli ve çeşitli türevleri bulunan bir

vitamindir. Yapısında korrin halkası ve merkezde kobalt iyonu vardır. Tüm vitaminler içerisinde en büyük ve kompleks yapıya sahip olandır. Çok düşük dozlarda bile etki yapması yönünden en güçlü etkinlik gösteren vitamin olarak kabul edilir (9, 10). B₁₂ vitamini suda çözünen B grubu vitamininden birisi olup ayrıca yapısında metal atomu ihtiva eden tek vitamindir (7, 11). B₁₂ vitamini jenerik ismini taşıyan, bir grup fizyolojik olarak aktif bileşik kobalt atomu içermesinden dolayı kimyasal olarak kobalamin veya korrinoidler olarak sınıflandırılırlar (12, 13). B₁₂ vitamini merkezde yer alan kobalt atomunu çevreleyen tetrapireol (A, B, C, D) halkalarından ve kobalt atomuna bağlı yan zincirlerden oluşmuştur (14-16). Kobalt ve diğer yan zincirler olmadan kobalamin tetrapireol halkasına korrin halkası adı verilir (Şekil 1) (17, 18). Kobalt, korrin halka sistemiyle yapıya bağlanmıştır.



Şekil 1. Korrin Halka Yapısı

Korrin halkası düzleminin altında kalan yani kobalt atomunun α -ligandına 5,6 dimetilbenzimidazol ribozid bağlanır, fakat bazen 5 hidroksibenzimidazol, adenin veya benzer gruplar da bağlanabilir (18, 19). α -ligand yapısının kesin olarak işlevi bilinmemekle beraber 2000 yılından sonra yapılan çalışmalar ile α -ligandın koenzim bağlanmasında ve kataliz görevleri olduğu ileri sürülmüştür (19).



Şekil 2. B₁₂ Vitaminin Yapısı

AdoCbl: Adenozilkobalamin, CH₃Cbl: Kobalamin, CNCbl: Siyanokobalamin, OHcbl: Hidroksikobalamin, GSCbl: Glutatyoniilkobalamin.

Korrin halkası düzleminin üstünde kalan kısma [(β ligandına) (altıncı koordinasyon pozisyonu)]; Şekil 2’de görüldüğü gibi R grubuna değişik grupların bağlanması ile B₁₂ vitamininin değişik formları oluşur. Metil grubu (CH₃) bağlanırsa metilkobalamin (MeCbl), 5’deoksiadenozin grubu bağlanırsa deoksiadenozilkobalamin, hidroksil grubu (OH) bağlanırsa hidroksikobalamin, su (H₂O) bağlanırsa aquakobalamin, glutatyoniil grubu (GS) bağlanırsa glutatyoniilkobalamin, siyanid grubu (CN) bağlanırsa siyanokobalamin olarak adlandırılırlar (15, 17, 18, 20, 21). Hematolojik bir terim olarak kobalamin ve B₁₂ vitamini birbirlerinin yerine kullanılabilir (4). Siyanokobalamin, hidroksikobalamin ve glutatyoniilkobalamin biyolojik olarak aktif olan metilkobalamin ve adenozilkobalamin için

prekürsör görevi görürler (20-22). Bu aktif koenzimler metabolik reaksiyonlara katılırlar. Siyanokobalamin bu grupta bulunan bileşikler içinde en dayanıklı formdur ve genellikle ticari olarak satılan B₁₂ vitamin preparatları da bu bileşiği içermektedir (13, 15, 19, 22, 23). Siyanokobalamin; ışığa, alkaliye ve redüksiyon ajanlarına karşı hassastır. Plazmada majör olarak metilkobalamin bulunurken (% 60-80) dokularda ise majör olarak 5'deoksiadenozil kobalamin bulunmaktadır (14, 15, 24, 25).

2.2.2. B₁₂ Vitamininin Fizyolojik Önemi ve Fonksiyonu

B₁₂ vitamininin en önemli fonksiyonu hücrelerin bölünmesi için gerekli olan DNA yapımını sağlamaktır. DNA yapımı üzerine etkisi tetrahidrofolat (THF) üzerinden olur. Bu nedenle B₁₂ vitamini eksikliğine en duyarlı olan sistemler hücre çoğalma hızının en yüksek olduğu hematopoetik ve gastrointestinal sistemlerdir. İkinci önemli etkisi, santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemindeki bazı nöronların normal yapı ve fonksiyonlarını sürdürmelerini sağlamasıdır. Hematolojik ve nörolojik etkilerin birbirinden bağımsız olduğu düşünülmektedir. Bunu destekleyen başlıca bulgular (10);

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

2. İki tür bozukluğun birlikte bulunduğu olgularda bulguların 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.

Folik asidin etkin şekli olan tetrahidrofolattan (THF) hücre içinde sentez edilen THF türevleri, DNA sentezi ve purin ve pirimidin bazlarının sentezi için gerekli tek karbon ekleme reaksiyonlarını gerçekleştirirler. Bu türevlerin sentezi, B₁₂ vitamininin aktif koenzim şekli olan MeCbl aracılığı ile yapılır. Folat kofaktörleri belirli bir düzene göre (folat kofaktörleri siklusu) birbirlerine ve sonunda THF'ye dönüşürler. Bu siklus, DNA yapımı için gerekli

timidilatın sentezi, DNA purin ve pirimidin bazlarının sentezi ve serinden glisin oluşumu reaksiyonlarına kenetlenmiş bir şekilde sürdürülür (1, 10, 26).

B₁₂ vitamini eksikliğinde, folatın etkin formu olan THF hücre içinde azalırken, tetrahidrofolatın metilkobalamin tarafından metillenmesiyle oluşan ve yaşamsal önemi olan folat kofaktörlerine dönüşmeyen metiltetrahidrofolat formu ise hücre içinde birikir. Bu olaya “metilfolat tuzagi” adı verilir (Şekil 2). Bunun sonucu folat kofaktörleri siklusu ve ona kenetli DNA sentezine yönelik reaksiyonlar yavaşlar veya durur. Bu durum kemik iliğindeki megaloblastik değişikliğin temelini teşkil eder. Eritrosit prekürsörü ana hücrelerde çekirdeklerin bölünmesi yavaşlasa da sitoplazmanın olgunlaşma hızı bozulmaz. Sonuçta anormal yapılı büyük hücreler oluşur ve normoblastların yerini alır (megaloblastik eritropoez). Bu arada bazı hücreler parçalanır ve ölür (inefektif eritropoez) (10, 27). B₁₂ vitamin eksikliği sonucunda metil THF – metilen THF dönüşümü olmaması sonucu dUMP'nin dTMP'ye dönüşümü gerçekleşmemektedir. Bu da folat eksikliğinde olduğu gibi DNA içinde urasil birikimine ve yanlış yapılanmaya neden olmaktadır (28). Bunun sonucunda kromozom hasarı oluşmaktadır. Oluşan kromozom hasarının homosistein yüksekliği ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (29, 30). Her iki vitamin eksikliğinde ise sinerjik olarak hasar artmaktadır (31).

2.2.3. B₁₂ Vitamininin Biyokimyasal Özellikleri

Koenzim olarak fonksiyon gösteren kobalamin bileşiklerinin hücre içinde sentezi için birkaç enzimatik reaksiyon gereklidir (32). Plazmadaki kobalamin bileşiklerinde kobalt atomu +3 değerlik durumunda ve stabildir. Kobalaminler aktif koenzim haline gelmeden önce labil olan +2 veya +1 değerlik durumuna indirgenmelidir. Bu intraselüler değişimin konjenital defektleri homosisteinüri ve metilmalonik asidüri ye yol açar (Şekil 4) (33).

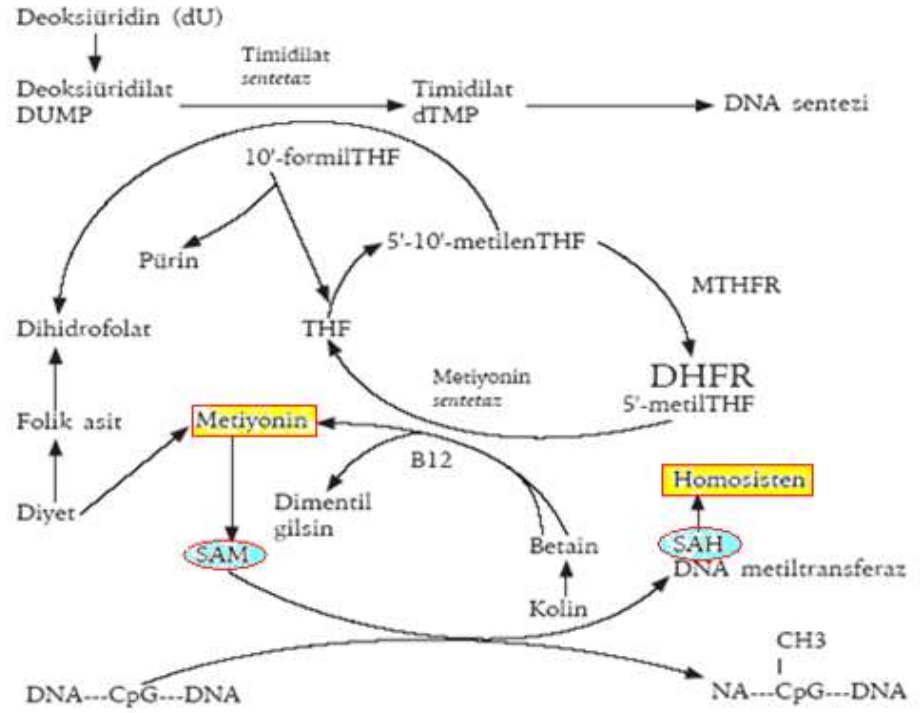
İnsanda B₁₂ vitamini iki önemli metabolik reaksiyonda koenzim olarak kullanılır.

I. Reaksiyon: “Metionin sentaz” enzimi aracılığıyla homosisteinden metionin aminoasiti sentez edilir. Sitoplazmada gerçekleşen bu reaksiyon için koenzim olarak MeCbl

gereklidir. Bu reaksiyonda aynı zamanda folat koenzimi 5– metiltetrahidrofolat da gereklidir (Şekil 5). Bu reaksiyon insanlarda metioninin tekrar sentezi için ana yoldur. Hem folat hem de kobalamin eksikliğinde bu reaksiyon kesintiye uğradığından megaloblastik anemi ile sonuçlanabilecek ciddi bozukluklar ortaya çıkar (1, 14, 33).

Plazmadaki metionin membran transport sistemi aracılığıyla hücre içine ve serebrospinal sıvıya geçer. Hücresel metionin “*Metionin ATP-L-metionin S adenosiltransferaz*” enzimi aracılığıyla adenozinlenir ve S-adenozilmetionin (SAM) meydana gelir (34). S-adenozilmetionin, birçok reaksiyonda metil grup vericisidir. Fosfatidilkolin, myelin, melatonin, katekolaminler, DNA ve RNA sentezinde fonksiyon görür. Metil grubu bırakıldıktan sonra S-adenozilhomosistein (SAH) oluşur (1).

S-adenozilhomosistein, “*S-adenozilhomosistein hidrolaz*” enzimi tarafından homosistein ve adenosine hidrolize edilir. Daha sonra homosistein; metionin sentaz enzimi tarafından tekrar metionine dönüştürülebilir (remetilasyon). Metionin sentaz enzim aktivitesi için bir koenzim olarak enzime bağlanan MeCbl gereklidir (Şekil 3) (1).



Şekil 3. B12 Vitaminine Bağımlı Metiyonin Sentaz Enzimiyle Metiyonin ve THF Oluşumu. (THF: Tetrahidrofolat, SAM: S-Adenozil Metiyonin, SAH: S-Adenozil Hidroksil, DHFR: Dihidro folat redüktaz, DNA: Deoksi ribonükleik asit)

II. Reaksiyon: Propiyonat katabolizmasında bir basamaktır. Burada metilmalonil CoA'nın süksinil CoA'ya dönüşümü gerçekleşir. Bu reaksiyonu “*metilmalonil CoA mutaz*” enzimi katalize eder ve sadece 5-deoksi AdoCbl koenzim olarak gereklidir. Bu reaksiyon mitokondride gerçekleşir (35, 36). Kobalamin eksikliğine bağlı bu yolun hasarlanması ile plazmada ve idrarda metilmalonik asit (MMA) seviyeleri artar. MMA artışı B₁₂ eksikliği için hassas ve özgül bir belirleyicidir (Şekil 3 ve 5) (37, 38).

Kobalamin bağımlı her iki reaksiyon iki tane toksik materyalin plazma seviyelerini düşürür (4, 8). Bunlar:

1. Homosistein
2. Metilmalonil CoA'dır.

2.2.4. Homosistein ve Metabolizması

Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir (39). Metiyonin yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katıldığı gibi ATP yardımı ile enzimatik olarak bir sülfonium bileşigi olan S-adenozil metiyonin'e de dönüşebilir (SAM) (40, 41). SAM'ın metil grubu “*DNA metiltransferaz*” aracılığıyla koparılarak, S-adenozil homosisteine dönüşür. Bunun adenzil kısmının hidrolitik olarak parçalanmasıyla da homosistein oluşur (Şekil 5) (41,42).

Vücuttaki homosistein transsülfürasyon veya yeniden metilasyon (remetilasyon) yollarından birini kullanarak metabolize olur (Şekil 5) (43-45). Transsülfürasyon yolunda B6 vitamin bağımlı bir enzim olan “*sistasyonin-sentetaz*” (CBS) enzimi görev yapar (40, 43, 46). Remetilasyon yolunda homosisteinden metiyoninin yeniden sentezi (remetilasyon) iki farklı yolla gerçekleşir (1, 47, 48).

Hiperhomosisteinemi sonucunda birçok patolojik durumun olduğu gösterilmiştir. Bunlardan bazıları apopitoz artışı, serebrovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar, arteriol damarlarda intima kalınlaşması, aterotrombotik ve endotel fonksiyon bozuklukları ve oksidatif hasardır (40, 43, 49, 50). Bir çalışmada artan homosistein düzeyinin psikoz, ataksi, nöropati ve demanslı hastalarda güç farkedilen B₁₂ vitamin eksikliğinin önemli bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (51).

2.2.5. Metil Malonik Asid

MMA, propiyonik asitten suksinik asit oluşumunda bir ara metabolittir (52, 53). Serum, plazma ve idrardaki MMA deriveleri D-metilmalonil CoA'nın hidrolizi sonucu oluşur ve ölçülebilir. İdrar MMA seviyelerinin > 0,4 µmol/L (3.2 mmol/mol kreatinin) olması erken B₁₂ vitamin eksikliği için belirleyicidir (52-55). Serum MMA seviyeleri böbrek yetmezliği, tiroit hastalıkları, kısa bağırsak sendromu ve hemokonsantrasyon durumlarında yalancı yüksek değerler verebileceğinden daha az değerlidir. O nedenle idrar MMA bakılması daha

doğru sonuç verecektir (53, 56, 57). MMA B₁₂ vitamin eksikliğinin teŖhisinde belirleyici olmakla beraber klinik sorunların etyopatogenezindeki önemi belirsizdir (37, 38, 58).

EriŖkinlerde yapılan bir alıŖmada B₁₂ vitamin eksikliği ve buna bağlı MMA yüksekliğinin, diğer biyomarkırlara göre dŖşünel ve kognitif bozukluklara daha çok yol açtığı ileri sürlmüŖtür (59, 60). Çocukluk yaŖ grubunda sınırlı sayıda alıŖma olmakla beraber yenidoğanlarda yapılan bir araŖtırmada apne peryotları esnasında MMA seviyeleri yüksek bulunmuŖ, bu durum doku hipoksisi ve solunumsal asidoz zemininde MMA-CoA katabolizmasındaki inhibisyona bađlanmıŖtır (53, 61). MMA seviyeleri kobalamin tedavisinden birkaç gün veya hafta sonra normal sınırlara döner (1).

2.2.6. B₁₂ Vitamininin Emilimi, TaŖınması ve Metabolizması

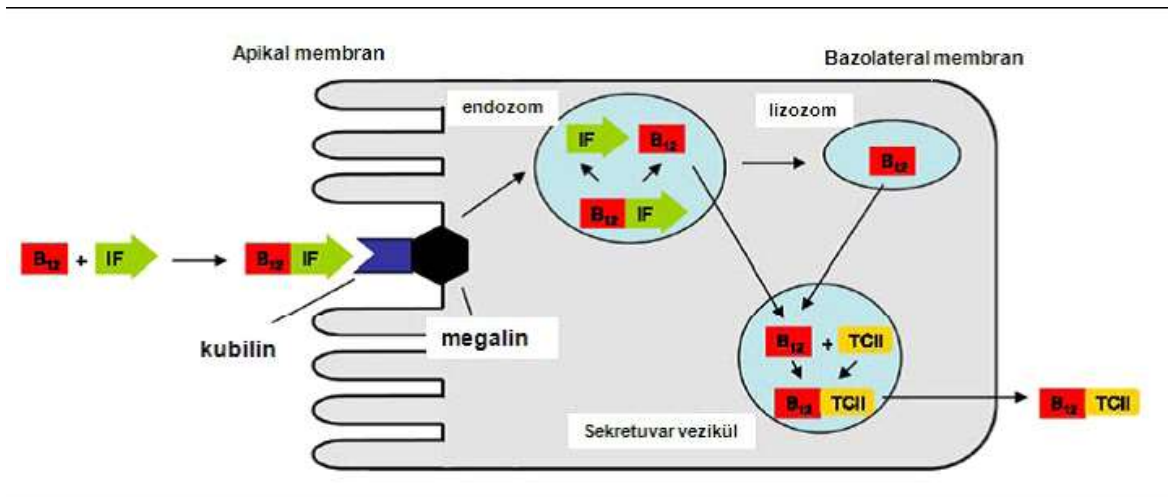
İnsan ince bağırsağında bakteriler tarafından bir miktar B₁₂ vitamini sentez edilir ve emilebilir. Ancak sentez edilen ve emilen miktar çok az ve yetersizdir. Kolonda bulunan bakteriler tarafından da sentez edilirse de burada üretilen B₁₂ vitamini hem emilim alanının distalinde gerekleŖmesi açısından hem de yetersiz miktarlarda sentezlenmesi nedeniyle vücudun ihtiyaç duyduğu miktarları karŖılayamaz (18, 22). Bu nedenle insanlar B₁₂ vitamini prekürsörlerini gıdalarla almak zorundadırlar (19, 22).

Normal bir diyet günde ortalama 5-15 µg kadar B₁₂ vitamini içermektedir. İnsanlarda ortalama olarak depo edilen B₁₂ vitamini miktarı yaklaŖık 2 mg kadar olup bunun önemli kısmı karaciğerde depo edilmektedir, 1 mg kadarına yakını da kas, kemik, böbrek, kalp, beyin ve dalak gibi organlarda depo edilir (13, 18). Günlük kayıp ise depo edilen miktarın % 0.1'i kadardır (22).

B₁₂ vitamininin emiliminde aktif ve pasif olmak üzere iki mekanizma vardır. İnce bağırsaklara fizyolojik miktardan fazla (>500 µg/gün) B₁₂ vitamini ulaŖtıđında direkt olarak jejunum ve ileumdan pasif emilim gerekleŖir. Oral alımın yaklaŖık % 1 kadarı bu yolla gerekleŖmektedir (13, 24). B₁₂ vitamininin majör emilim yolu olan aktif mekanizma ise, hayvansal gıdalarda bulunan B₁₂ vitaminin proteinlere bağlı olarak mideye alınması ile baŖlar.

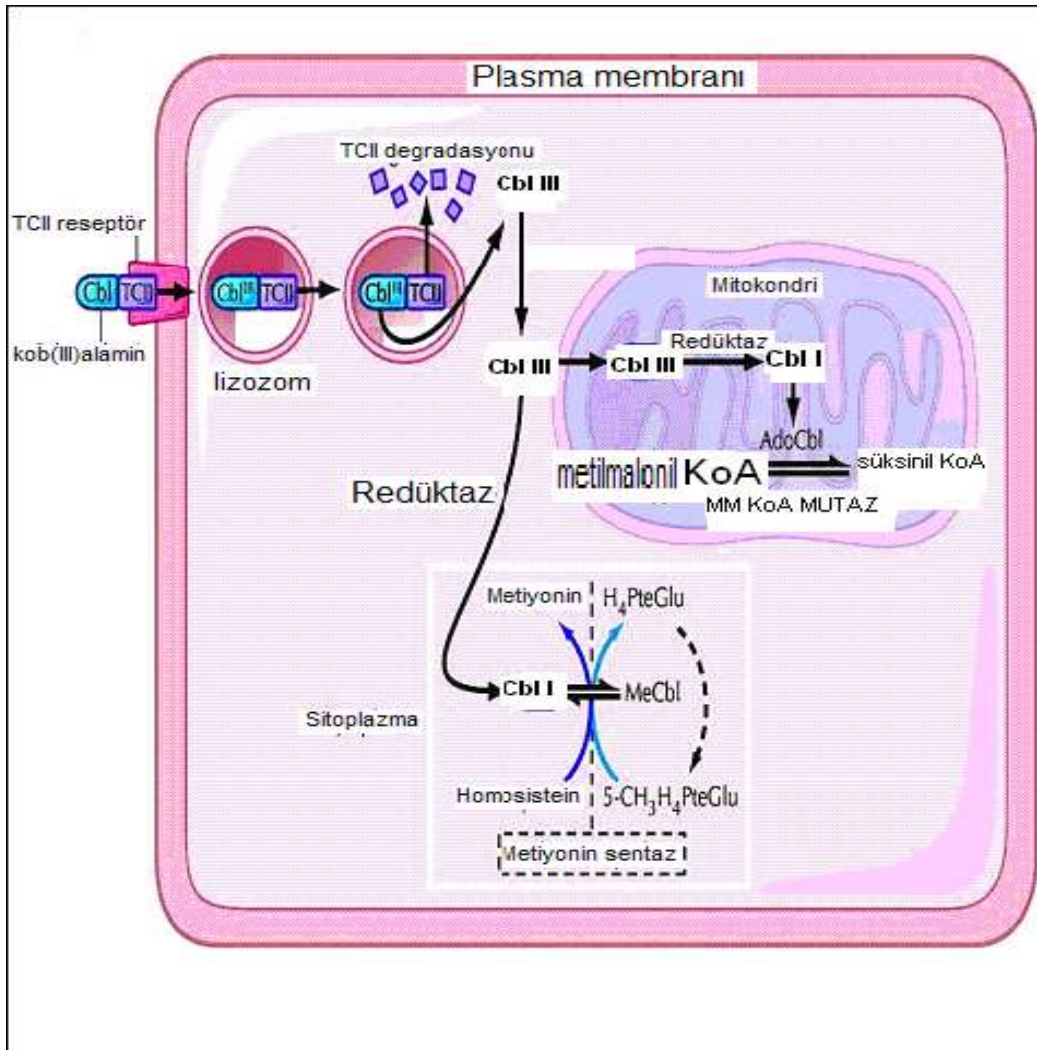
Midedeki hidroklorik asit ve bir proteolitik enzim olan pepsin ile proteine bağlı olan B₁₂ vitamini, protein kısmından ayrılarak midede serbest hale geçer (13, 16, 20). Serbest haldeki B₁₂ vitamininin büyük bir kısmı, tükürük ve midenin parietal hücrelerinden salgılanan kobalofiline (R-proteinlerine) bağlanır ve geriye kalan az miktar ise intrinsik faktör'e (IF) bağlanır (18). R proteini, glikoprotein yapısındadır. R proteini kendisine bağlı olan B₁₂ vitamininin intestinal bakteriler tarafından kullanımını engelleyerek aynı zamanda immün sistem savunmasında da rol oynarlar. Duodenumda, R proteinine bağlı diyet kaynaklı kobalamine, safradan salınan kobalamin-R protein kompleksi de katılır (62). Kobalamin pankreatik proteazların yardımıyla intestinal lümeninde serbest hale gelir. Serbest haldeki kobalamin, pankreatik sıvıda bulunan bikarbonatın pH değerini değiştirmesinin de etkisiyle IF'e bağlanır (13, 18). Duodanal pH'da IF, R proteinininden daha yüksek bir affinite ile B₁₂ vitaminini bağlar. Bu yüzden pankreasın bikarbonat salgılanmasını etkileyen durumlar, B₁₂ vitamin eksikliğinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (18).

B₁₂ vitamini – IF kompleksi proteolitik sindirime dirençlidir. B₁₂ Vitamini - IF kompleksi ileumun distal 80 cm'lik kısmına kadar parçalanmadan gelir. Distal ileuma geldiğinde ise B₁₂ vitamini mukoza epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan kubilin adı verilen spesifik reseptörüne bağlanır (Şekil 4) (62, 63).



Şekil 4. B₁₂ Vitaminin İnce Bağırsaktan Emilim Mekanizması (IF: İntrensik faktör, TC-II: Transkobalamin II)

IF- B₁₂ vitamini kompleksinin kubilin reseptörüne bağlanabilmesi için Ca²⁺ iyonu ve pH'nın 5.5-7.5 arasında olması gerekmektedir (18, 63-66). B₁₂ vitamini, IF - B₁₂ vitamin kompleksinden reseptozom adı verilen asidik veziküllerde ayrılarak TC-II'ye bağlanır. TCII - B₁₂ vitamini kompleksi dolaşıma salınır (Şekil 3). Reseptör aracılığıyla gerçekleşen endositoz, TCII- B₁₂ vitamini kompleksi özellikle karaciğer, kemik iliği ve diğer dokuların plazma membranında bulunan TC-II reseptörleri tarafından hücre içine alınır (62). Hücre içine alınan TCII - B₁₂ vitamin kompleksi lizozomlarda parçalanarak kobalamin serbest hale gelir (Şekil 5) (20, 21).



Şekil 5. TCII-B₁₂ Vitamini Kompleksinin Lizozomlara Alınması. (Cbl: Kobalamin, TC-II: Transkobalamin II, AdoCbl: Adenozilkobalamin, MeCbl: Metilkobalamin, Metilmalonyl KoA: Metilmalonyl koenzim A, Süksinil KoA: Süksinil koenzim A, MM-KoA mutaz: Metilmalonyl koenzim A mutaz, H₄PteGlu: Tetrahidrofolat, 5-CH₃H₄PteGlu: 5-metil tetrahidrofolat)

B₁₂ Vitamini enterohepatik dolaşımı IF'e bağıdır. IF yokluğunda B₁₂ vitamininin tamamı feçesle atılır. Pernisiyoz anemili kişilerde B₁₂ vitamin eksikliğinin gelişimi hızlıdır (1-3 yıl). Fekal B₁₂ vitamininin kaynağı; gıda ve safradan absorbe edilmemiş B₁₂ vitamini, dökülmüş hücreler, gastrik ve intestinal sekresyonlar ve intestinal bakteriler tarafından sentezlenen B₁₂ vitaminidir. Farmakolojik yüksek doz alınmadığı sürece idrarla atılımı çok düşüktür. İnsanda böbrek ve safra ile kayıp total vücut deposunun % 0.1-0.2'dir. Bu miktar günlük diyet ile karşılanmaktadır (17).

2.2.7. Kobalamin Bağlayıcı Proteinler

1. İntrinsik Faktör: İntrinsik faktör (IF) insan mide fundus mukozasının pariyetal hücrelerinde sentez edilen, ısıya dayanaksız ve alkali ortamda stabil olan bir glikoproteindir. IF'nin her 1 mg'ı yaklaşık 30 µg kobalamin bağlar. Cbl-IF kompleksi ince bağırsak lümeninde emilir (1, 33).

2. Transkobalamin-II: İnce bağırsak hücrelerinden veya depolardan B₁₂ vitaminini alıp, kullanan dokulara taşımada hizmet eder (33). B₁₂ vitamini aktivitesi olmayan korrin analogları için afinitesi çok düşüktür. Plazmada TCII'ye hem MeCbl hem de AdoCbl bağlanırken, TCI'e sadece MeCbl bağlanır (1, 67, 68).

3. Haptocorrinler: TCO, TCI, TCIII, R-bağlayıcı protein ve kobalofilin olarak da adlandırılırlar. Haptocorrinler, farklı derecelerde glikolize olmuş, benzer yapılı glikoproteinlerdir (1, 33, 69). Plazmada kobalaminlerin % 70-90'ı haptocorrinlere bağlanır. Haptocorrinler kobalamin bağlayıcı proteinlerin tamamı arasında kobalamine en fazla afiniteyi gösterir (1, 30, 70).

2.2.8. B₁₂ Vitaminin Besinsel Kaynakları

İnsan ince bağırsağında bakteriler tarafından bir miktar B₁₂ vitamini sentez edilir ve emilir. Ancak insan kalın bağırsağında bakteriler tarafından sentezlenen B₁₂ vitamini emilimi çok az ve yetersizdir. İnsanlar için B₁₂ vitamininin en önemli kaynakları karaciğer, kırmızı et, yumurta, peynir ve süt gibi hayvansal gıdalardır. Gıdalarda B₁₂ vitamini konsantrasyonu en fazla karaciğer ve böbrekte bulunur, her birinin 100 gramı 100 µg B₁₂ vitamini ihtiva eder. Ayrıca deniz ürünlerinde de B₁₂ vitamini bulunmaktadır. Bitkisel besinlerde normal olarak B₁₂ vitamini genellikle bulunmaz. Ancak baklagil türü bitkilerin kök kısmında simbiyotik olarak yaşayan bazı mikroorganizmalar tarafından B₁₂ vitamini sentez edilir, daha sonra baklagiller tarafından tanelerin içine alınır (19, 71, 72). B₁₂ vitamini, nötral ve asidik ortamda ısıya dayanıklıdır ve besinin ısıtılması sonucu fazla kaybolmaz. İlaç olarak kullanılan B₁₂ vitamini "Streptomyces griseus" türü mantar kültürlerinden izolasyon yoluyla elde edilir (1, 72, 73).

Anne serumu ile anne sütündeki B₁₂ vitamini düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon vardır. Anne sütünde ortalama 0,2–1 µg/l B₁₂ vitamini bulunur. MeCbl anne sütünde en fazla bulunan temel kobalamindir. İnek sütünde en çok AdoCbl bulunur (74, 75). İnsan için gerekli olan B₁₂ vitamininin hepsi hayvansal gıdalardan sağlandığından, diyetle yetersiz B₁₂ vitamini alımı kobalamin eksikliğinin önemli bir sebebidir. (1, 76).

2.2.9. B₁₂ Vitamin Gereksinimi

B₁₂ vitamini için alınması gereken günlük miktarlar yaş gruplarına göre değişmektedir (Tablo 1) (77).

Tablo I. B₁₂ Vitamini İçin Önerilen Günlük İhtiyaç Miktarları

Yaş grupları	Yaş	(mcg/gün)
Bebek	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
Adelösan	14 – 18 yaş	2.4
Yetişkin	19 – 50 yaş	2.4
	> 50 yaş	2.4
Hamilelerde	Tüm yaşlar	2.6
Emzirenlerde	Tüm yaşlar	2.8

Komplike pernisiyöz anemisi olmayan hastalara, B₁₂ vitamininin 0.1 µg/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. Enteral tedavide 0.1 µg'ın emilimini garanti altına almak için daha fazla B₁₂ vitamini alımı gereklidir (78).

2.2.10. Yenidoğanda ve Süt Çocuklarında B₁₂ Vitamin Eksikliği

Yetişkinlerde normalde 2-3 mg B₁₂ vitamini deposu vardır. Normal B₁₂ vitamini deposuna sahip annenin yenidoğan bebeği yaklaşık 25 µg B₁₂ vitamini deposuna sahipken,

B₁₂ vitamin eksikliği mevcut anneden doğan bebeğin B₁₂ vitamini deposu yaklaşık 3-5 µg'dır. Kolostrum ve/veya yaşamın ilk hafta sütü daha sonraki sütlerden çok daha fazla miktarda B₁₂ vitamini ihtiva eder. Anne sütündeki B₁₂ vitamini miktarı, annedeki serum B₁₂ vitamini ile doğru orantılıdır. Doğumda yenidoğan bebeğin B₁₂ vitamini depoları eksik olsa da, yaşamın en az birkaç haftası için yeterlidir (79, 80). Yeterli B₁₂ vitamini deposu ile doğan sağlıklı süt çocuklarında serum B₁₂ vitamini seviyeleri 4-6. aya doğru azalır ve ek gıda almaya başladıktan sonra serum B₁₂ vitamini seviyeleri tekrar artar. Fakat ek gıda alımı gecikirse veya başlanmaz ise 6. aydan sonra B₁₂ vitamini eksikliğinin oluşma riski artar (7). Beyin gelişiminin ve myelinizasyonunun en hızlı olduğu dönem doğumdan önceki son üç ay ve doğumdan sonraki ilk 3-6 aydır. Eğer annede B₁₂ vitamini yetersiz ise bebekte B₁₂ vitamini eksikliği daha erken gelişir. Kobalamin eksikliği olan anne bebeğinin son trimesterdeki miyelinizasyonu yavaş olacağından doğumda serebral atrofi veya hipoplazi olabilir. Doğumu takip eden ilk bir yıl miyelinizasyon oldukça hızlıdır. B₁₂ vitamini deposu eksik olarak doğanlarda bu miyelinizasyon yavaşlamaktadır (6, 7). B₁₂ vitamini eksikliği erken dönemde teşhis edilip, tedavi edilmez ise süt çocuklarında kalıcı nörolojik hasara neden olabilir (81, 82).

B₁₂ vitamini deposu yetersiz olan çocukların doğumu takip eden ilk 1 aydaki gelişimleri normaldir. Bulguların %70'i 3-6 ay arasında ortaya çıkar. En sık semptomu letarji ve hipotonidir. 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 kranial magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile demiyelinizasyon bulgularının 3 yıla kadar devam edebildiği gösterilmiştir. Erken tanı ve tedavi önemlidir (6, 83). Kemik iliğinde belirgin megaloblastik değişiklikler görülmeyebilir (1).

2.2.11. B₁₂ Vitamini Eksikliği Nedenleri

B₁₂ vitamini eksikliği sebepleri üç ana başlık altında incelenebilir (Tablo II) (1, 7, 9).

Tablo II. Çocukluk Çağında B₁₂ Vitamini Eksikliği Nedenleri

<p>A. Yetersiz B₁₂ vitamini alımı</p> <p>Yeterli hayvansal gıda almama, vejeteryan beslenme alışkanlıkları</p> <p>B₁₂ vitamini içeriği düşük gıdaların seçilmesi</p> <p>Özel diyet mamalarıyla beslenme (fenilketonüri gibi)</p> <p>Gebelik ve süt verme dönemlerinde annelerdeki eksiklik</p> <p>B. Emilim defektleri</p> <p>İF yokluğu veya anormalliği</p> <p>Midenin cerrahi olarak çıkarılması</p> <p>Pernisiyöz anemi</p> <p>Konjenital IF yokluğu veya anormalliği</p> <p>Otoimmün poliglanduler sendrom tip I</p> <p>B₁₂ vitamininin besinlerden salınımında yetersizlik</p> <p>Mide asit salgısı eksikliği: Asit salgısını engelleyen ilaçların kullanımı, Cerrahi rezeksiyon, Helikobakter pilori enfeksiyonu</p> <p>Pankreas yetersizliği: Pankreatik proteazların eksikliklerinde B₁₂ vitamininin ince bağırsakta haptokorrinlerden serbestleşmesi gerçekleşemez</p>
--

Bağırsak parazitleri (Difillobotrium latum, Giardia intestinalis, Himenolepis nana): konakla yarışma veya inflamasyonla eksikliğe yol açarlar

İnce bağırsaklarda bakteriyel aşırı çoğalma: konakla yarışma yoluyla eksikliğe yol açarlar

B₁₂ vitamini emilimini azaltan ilaçların alınması (Metformin, simetidin, kolestiremin, kolşisin)

Bağırsak mukozası bozuklukları (Chron hastalığı, gluten enteropatisi, tropikal sprue)

İleumun bir parçasının cerrahi olarak çıkarılması

İmmerslund-Grasbeck sendromu

C. B₁₂ vitamini taşınma ve metabolizmasında doğuştan bozukluklar

Taşınma defektleri:

Transkobalamin II eksikliği

Haptokorrinlerin eksikliği

Hücresel kobalamin kullanım defektleri:

Adenosil kobalamin sentezindeki bozukluklar (CblA ve CblB hastalığı)

Metilkobalamin sentezindeki bozukluklar (CblE ve CblG hastalığı)

Her iki kofaktörün sentezinde bozukluklar (CblC, CblD ve CblF hastalığı)

2.2.12. B₁₂ Vitamini Eksikliğinin Bulguları

Çocuklarda B₁₂ vitamini eksikliği halsizlik, yorgunluk, stomatit, gelişme geriliği veya irritabilite gibi spesifik olmayan klinik bulgular ile ortaya çıkar. En fazla etkilenen dokular,

hızlı proliferen olan hematolojik ve intestinal sistemlerdir. Ayrıca nörolojik semptomlar da sık görülür (1).

Hematolojik bulgular: Genellikle nötropeni ve trombositopeninin eşlik ettiği şiddetli makrositik anemi oluşur. Ortalama eritrosit hacmi (OEH = MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) artmıştır, periferik yaymada hipersegmente nötrofiller ve oval makrositler mevcut olup, kemik iliği hiperselülerdir. Aneminin başlangıcı gizli ve yavaştır. Çoğunlukla halsizlik, zayıflama ve iştahsızlık dışında asemptomatiktir. Anemiye bağlı kalp yetmezliği ortaya çıkabilir (1, 34).

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 pamukçukdan oluşur. Değişik yayınlarda pernisiyöz anemili hastaların yaklaşık % 50'sinde kırmızı, ağırlı anormal dil olduğu ve anemi olmasa da bu semptomların oluşabildiği bildirilmiştir (1, 4, 84).

Nörolojik bulgular: Sinir sistemi tutulumu derecesi ile aneminin şiddeti arasında bir ilişki yoktur. Anemi olmadan kobalamin eksikliği tespit edilen hastaların % 25'inden daha fazlasında nörolojik bulgular saptanmıştır (84). Nörolojik semptom ve bulguların ana nedeni sinir hücrelerindeki ilerleyici demiyelinizasyondur (9).

Yetişkinlerde görülen kobalamin 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 duygusu genellikle SCDSC'nin ilk objektif bulgusudur. Daha sonra, piramidal yol bulguları gözlemlenir. Aynı zamanda serebral semptomlar ve optik sinir dejenerasyonu oluşur (1).

Süt çocuklarında diffüz serebral atrofi görülebilir. Beyinde miyelinizasyonun en hızlı olduğu dönem son trimester ve yaşamın ilk bir yılıdır. Bu dönem aynı zamanda beyin volümü ve ağırlığının hızlı artma zamanıdır. İnfantil B₁₂ vitamini 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

vitamini eksikliğinin sinir sistemindeki patolojik değişkenleri olan demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon ve nöronal ölüm sırasıyla gerçekleşerek sinir fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. Bu durum letarjiye, kooperasyon bozukluğuna, anormal visüel evoket potansiyel (VEP), vibrasyon ve pozisyon duyu bozukluğuna, mental ve motor gelişme geriliğine, baş tutma, gülümseme, konuşma, oturma ve yürüme gibi kazanılmış mental ve motor fonksiyonların kaybına, konvülziyona ve ileri dönemde komaya neden olur (85-87). Hastaların çoğunda serum kobalamin düzeyi düşüktür. Buna rağmen anemisi olmayan ve temel nörolojik bulguları olan hastalar normal sınırlarda serum kobalamin seviyesine sahip olabilirler. Bu nedenle nörolojik problemleri olan hastalarda kobalamin eksikliğinin tanısı sadece serum kobalamin seviyesi ile değil aynı zamanda dokudaki kobalamin seviyesini yansıtan ve daha spesifik olan serum homosistein ve metilmalonik asit düzeylerine bakılarak konulmalıdır (1). Eğer B₁₂ vitamin eksikliği tedavi edilmez ise nörolojik hastalık ilerleyicidir ve kliniğinin şiddeti semptomların süresi ile doğrudan ilişkilidir (84). Metionin yetersizliği sonucu nörolojik semptomların oluştuğu düşünölmektedir. Metionin desteği yapılıncı hastaların bir kısmında nörolojik bulguların düzeldiği görölmüştür (1).

2.2.13. B₁₂ Vitamini Eksikliği Anemisinde Laboratuvar / Tanı

Tam kan sayımı: Genellikle makrositik anemiye nötropeni ve trombositopeni eşlik eder. MCV ve MCH artmıştır. B₁₂ vitamini eksikliği ile birlikte demir eksikliği anemisi, kronik inflamatuvar hastalık anemisi veya talasemi hastalığı mevcut ise MCV'deki artma maskelenebilir (9, 33).

Periferik yayma ve kemik iliği: Anizositoz, poikilositoz ve fragmantasyonlu oval makrositik eritrositler ve hipersegmente nötrofiller göröür. Kemik iliği hiperselülerdir ve genellikle her üç seri elemanlarında megaloblastik değişiklikler göröür (71).

Biyokimyasal bulgular: B₁₂ vitamininin normal serum düzeyi aralığı genellikle 200- 900 pg/ml'dir (9, 71). İneftif eritropoezin yansıması olarak artmış transferin satürasyonu, laktat dehidrogenaz, bilüribin ve demir seviyeleri tespit edilir. Hücre içine

alımını ve kullanımını bozulduğundan serum folik asit ve ferritin düzeyleri yüksekliği bulunabilir (33).

Homosistein ve MMA düzeyleri;

Hastaların bir kısmında (% 5) anemi ve serum kobalamin seviyesinde düşüklük olmadan fonksiyonel kobalamin eksikliği gelişebilir. Kobalamin yetersizliğinin tanısı fonksiyonel kobalamin yetersizliğinin kanıtı olan artmış serum MMA ve total homosistein seviyeleri ile doğrulanabilir. B₁₂ vitamini emilimi olmayan hastalarda total serum kobalamin düzeyinin azalmasından önce kobalamin bağlayan TCII seviyelerinde azalma görülür. Azalmış TCII-Cbl kompleksi B₁₂ vitamininin emilim yetersizliğinin bir işareti olabilir (1).

Schilling Testi: B₁₂ vitamini emilim testleri arasında en standardize olanıdır. B₁₂ vitamininin emilim defektini tespit etmede kullanılır. Radyoaktif işaretli B₁₂ vitamininin 24 saatlik idrardaki miktar ölçümüne dayanır. İşaretli B₁₂ vitamini ile intrinsik faktörün beraber verilmesi sonucundaki idrar B₁₂ vitamini değerlendirmesi ile intrinsik faktöre bağlı defektler de gösterilebilir (1, 9).

Gıda Schilling Testi: Atrofik gastritli veya gastrik peptik aktivitesi yetersiz hastalarda kullanılmaktadır (1).

2.2.14. B₁₂ Vitamini Eksikliğinin Tedavisi

Şiddetli anemisi olan çocuklarda kalp yetmezliği bulunabileceğinden, hasta öncelikle stabilize edilmelidir. Gerekirse, oksijen ve diüretik verilebilir. Tedaviye genellikle 72 saat içinde hematolojik cevap alındığından, eritrosit transfüzyonu (5-10 ml/kg, yavaş şekilde) sadece anemi çok ağır olduğunda, ya da çocuk ağır hasta olduğunda kullanılır. Hızlı ve fazla miktarda transfüzyon kardiyak yetersizliğe sebep olabilir veya mevcut yetmezliği kötüleştirebilir (1, 9, 84). Transfüzyonu takiben birkaç saat içinde kemik iliğinde, eritroid seride hiperplazi azalacağından ve hücre morfolojisi değişeceğinden megaloblastik aneminin mevcudiyetini göstermek için kemik iliği incelemesi erken dönemde yapılmalıdır. Serum kobalamin değerinde transfüzyona bağlı önemli bir değişiklik olmasa da transfüzyon işlemi

yapılmadan önce bazal tetkikler için kan alınmalıdır. Acil şartlarda yüksek dozda B₁₂ vitamini verilmesi gereksiz olup bazen yaşamı tehdit eden yan etkilere yol açabilir. Siyanokobalamin 10 µg/gün dozunda iki gün verilmesi artmış serum laktatdehidrogenaz (LDH) ve demir seviyelerinin normale dönmesi ve tedavinin başlangıcından 5-7 gün sonra retikülosit sayısını maksimum seviyeye ulaştırmak için yeterlidir (1, 6). Çocuklarda B₁₂ vitamini eksikliğinin tedavi şekli çok iyi belirlenmemiştir. Kliniğimizde uygulanan tedavi şekli; ilk iki - üç gün, 10 µg/gün CNCbl, subkutan (SC) veya intramusküler (İM) önerilir. Sonra 1-2 gün 100 µg/gün verilip, ardından 1000 µg/gün dozunda 2-7 gün ara ile en az 5 doz daha verilerek kobalamin depoları doldurulur. Hafif vakalarda 100 µg/gün dozunda başlanabilir. Eğer nörolojik bozukluklar varsa en az iki hafta süreyle günde 1 mg parenteral verilmesi önerilir. Kobalamin eksikliği kanıtlanmış ve B₁₂ vitamini emilimi olmayan hastalarda ise, eksikliğin tekrarlanmaması için CNCbl'nın ömür boyu aylık 100-1000 µg'lık enjeksiyon şeklinde uygulanması gereklidir. Benzer şekilde depoların korunması ve dolması OHCbl'nin her üç ayda bir 1000 µg veya her 6-12 ayda bir 1-2 hafta süresince 1000 µg/gün sc enjeksiyonu ile de sağlanabilir. OHCbl verilen hastaların az bir kısmında TCII-Cbl kompleksine karşı antikor gelişir bu durum tedaviye toleransın gelişmesine yol açar (1, 84). Konjenital kobalamin metabolizması defekti olan çocuklarda OHCbl haftada 2-3 kez 1000 µg enjeksiyon şeklinde kullanılmalıdır. Bu gibi vakalarda tedavinin etkinliği total homosistein, MMA, metioninin ve belki ilave metabolitlerinin serum seviyelerinin ölçülmesi ile izlenebilir (1).

Ağır anemisi olan hastalarda yüksek doz kobalamin kullanımı sonucu büyük olasılıkla şiddetli hipokalemi oluşur. Potasyumun ekstraselüler kompartmandan intraselüler kompartmana geçişi ve renal potasyumun korunmasında (tutulmasında) gecikme ile birlikte, intraselüler potasyum birikmesiyle hipokalemi gelişir. Kobalamin başlangıçta 10 µg/gün 2-3 gün SC verilirse dahi hipokalemi olasılığına karşı dikkatli olunmalı ve potasyum desteği sağlanmalıdır (1, 9, 33). B₁₂ vitamini eksikliğinde prognoz eksikliğin şiddetine ve süresine bağlıdır. Bu nedenle olabildiğince erken tanı konulup tedaviye başlanmalıdır (1, 9, 82, 84, 88).

3. ESER ELEMENTLER

İnsan vücudunda çok düşük miktarlarda bulunan mineraller yaşamsal fonksiyonlarda önemli roller alırlar. Günlük gereksinimleri çok düşük (1 mg'dan az) ve her birinin vücuttaki miktarı vücut ağırlığının % 0.01'inden daha azını oluşturduğu için bu Minerallere eser elementler adı verilmiştir. Yeryüzünde doğal olarak bulunan 98 elementin 27'si yaşam için vazgeçilmezdir.

Eser elementler üç gruba ayrılabilir;

1. Esansiyel olanlar,
2. Esansiyel olmayanlar,
3. Esansiyel olup olmadıkları kesin olarak belli olmayanlar.

Günlük gereksinimi 1 mg'ın üstünde olanlara makroelement, bu düzeyin altında olanlara ise eser element denir. Bütün canlı organizmalar için esansiyel olduğu saptanmış eser elementler; krom (Cr), manganez (Mn), demir (Fe), kobalt (Co), bakır (Cu), çinko (Zn), selenyum (Se), molibden (Mo), flor (F), iyot (I), vanadyum (Vd), nikel (Ni), arsenik (Ar), silikon (Si), kalay (Sn) ve kadmiyum (Cd)'dur. Eser elementlerin canlı organizmanın tamamındaki miktarları az olmakla birlikte bazı dokulardaki düzeyleri yüksek olabilmektedir. Eser elementlerin major görevi enzim sistemleri ve taşıyıcı proteinlerin yapısında bulunmaktır. Bunun dışında bazı hormon ve moleküllerin fonksiyonları için de gereklidir (89).

3.1. Bakır

Bakır bir eser element olarak kabul edilir ve çeşitli oksidazların yapılarını tamamlayıcı özelliği nedeni ile yaşam için zorunludur. Çeşitli besinlerde çok yaygın olarak bulunur ve en çok karaciğer, kuru baklagiller, ceviz ve fındık gibi kuru yemişler, daha az miktarda yeşil sebzeler gibi besinlerde bulunmaktadır. Ağızdan kalsiyum ihtiva eden maddelerin alımı, uzun süre oral çinko tedavisi bakır eksikliğine yol açabilmektedir. Vücutta en çok bakır içeren dokular sırasıyla; karaciğer, kalp, beyin ve böbrektir. Günlük gereksinim 0.6-2 mg kadardır ve

dengeli beslenme ile kolayca sağlanmaktadır. Besinlerle sindirim kanalına alınan bakır ince bağırsak üst kısmından emilmektedir ve emilimi askorbik asit, divalen katyonlar, kalsiyum, çinko ve fitatlar ile engellenir. Plazmada bulunan bakırın % 10'u dengeli bakır bölümünü, geri kalan % 90'ı ise karaciğerde sentezlenen ve özel bir metalloprotein olan seruloplazmin yapısını oluşturmaktadır. Molibdat, sülfat, fitat, askorbik asit, çinko ve kadmiyumun fazlası diyetteki bakırın emilimini azaltır.

Demir metabolizmasında bakır önemli bir rol oynar. Eksikliği demir emilimini azaltır. Anemi şiddetli bakır eksikliğine eşlik eder. Ferooksidaz aktivitesine sahip olan ve bakır içeren seruloplazmin, demir transferine bağlanmadan önce ferrodemiri (Fe^{++}) ferik demire (Fe^{+++}) oksitler. Bu nedenle demirin hemoglobin yapısına katılabilmesi için gereklidir. Eksikliğinde demir eksikliğine bağlı hipokrom mikrositer anemiye benzer bir tablo ortaya çıkar. Oluşan anemi demir eksikliğinden farklı olarak demir verilerek düzeltilememektedir (90).

Bakır metabolizmasının en önemli kalıtsal hastalıklarından olan Wilson hastalığında vücudun çeşitli doku ve organlarında bakır birikmesi ile oluşan bir hastalık tablosu gözlenir. Bakır eksikliği ile giden, bakırın bağırsaktan emiliminde hata sonucu oluşan X kromozomuna bağlı kalıtsal hastalık olan Menkes hastalığı ise daha nadir görülür. Sitokrom-c oksidaz ve süperoksit dismutaz gibi enzimlerin aktif bir komponenti olan bakır, lökopeni oluşumunda önemlidir. Olağan koşullarda serum bakır akut ve kronik enfeksiyonlarda artmaktadır. Bu artışın genellikle enfeksiyon sırasında değişen seruloplazmin sentezi nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Bakırın büyüme ve gelişme üzerine etkisi vardır. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada serum bakır ile ağırlık arasında pozitif, boy ile negatif korelasyon saptanmıştır (91).

3.2. Çinko

Çinkonun çok önemli bir eser element olduğu ve insan sağlığı ile ilişkisi 1869 yılında Raulin tarafından ortaya konulmuştur. 1926'da Somner ve Lipman çinkonun bitkiler için esansiyel olduğuna, 1930'larda Todd ve arkadaşları tarafından hayvanların gelişmesinde önemli olduğu, 1960'larda da Prasad tarafından insan sağlığı ve gelişimi açısından esansiyel

olduğuna dikkat çekilmiştir. Vücut yoğunluğu bakımından eser elementler arasında demirden sonra ikinci sırayı alır.

Çinko çeşitli bitkisel ve hayvansal besinlerde yaygın olarak bulunmaktadır. Besinlerden çinko yönünden zengin olanlar; kabuklu hayvanlar, deniz ve et ürünleri, hububat, baklagiller, fındık ve ceviz gibi kabuklu yiyeceklerdir. Süt ürünleri, sebze ve meyveler daha düşük oranda çinko içerirler. Günlük gereksinim ilk 6 ayda 3mg/gün, 1-10 yaşta 10 mg/gün, adölesan dönemde 15 mg/gün olarak belirlenmiştir. Organizmaya alınan çinko prostat, saç, kemik, karaciğer, böbrek, iskelet kası, pankreas, sindirim kanalı, dalak ve kan gibi organ ve dokularda değişik miktarlarda bulunmaktadır. Kanda ortalama 900 mg/dl kadar bulunan çinkonun 3/4'ü eritrositlerdeki karbonik anhidraz enziminin yapısında, geri kalanı ise plazmada yer almaktadır. Organizmada çinko atılımı dışkı ve idrarla olmaktadır (92).

Besinlerle alınan çinkonun % 20-80'i gastrointestinal sistemde emilmektedir. Gastrointestinal sisteme geçen çinkonun % 60'ı duodenumdan, geri kalan % 40'ı jejunum ve ileumdan emilmektedir. Çinkonun mide, çekum ve kolondan emilim miktarı önemsiz düzeydedir (93). Tahıllarda bulunan fitat, lifler ve lignin çinkonun absorpsiyonunu bozarak biyoyararlılığını azaltır (94). Çinko sülfat içeren soya proteinli formülalarda, çinkonun biyoyararlılığı % 60-70'lere ulaşmaktadır. Hayvansal kaynaklı çinkonun biyoyararlılığı, bitkisel kaynaklı çinkoya göre daha yüksektir. Bu durumun nedeni hayvansal gıdalardaki fitat miktarının bitkisel gıdalara göre daha az oranda bulunmasıdır. Fitatlar bağırsak lümeninde çinkoyu bağlar ve emilimini azaltır (93). Diyetteki aşırı Ca, PO₄, Cu, oksalat ve Cn'nin çinko emilimini azalttığı gösterilmiştir. Askorbik asit ve EDTA da çinko emilimini azaltır (94). Çinko emilimini azaltan söz konusu etmenlere karşılık, D vitamini, hem çinko emilimini hem de çinkonun kemik doku tarafından tutulumunu arttırmaktadır (94).

Yapılan çalışmalarda demir emilim kapasitesinin çinko emilimini etkilemediği, ancak inorganik demir ve hem demirinin çinko emilimini engellediği görölmüştür. Ayrıca diyete çinko eklenmesi serum demiri ve ferritin değerlerini düşürür (95).

Çinkonun metabolik işlevi üçyüzden fazla metalloenzimin yapısında yer almasından kaynaklanır. İnsan ve diğer memelilerde çinko içeren önemli metalloenzimler vardır.

Bunlardan karbonik anhidraz, alkalin fosfataz, DNA ve RNA polimerazlar, timidin kinaz, karboksi peptidazlar ve alkol dehidrogenaz en önemlilerindedir. Bu enzimler incelendiğinde çinko genellikle enzimin aktif bölgesinde bulunmuştur.

Gebelikte anneden fetüse yeterli miktarda çinko geçer. Anne adayına koruyucu olarak folik asit ve B₁₂ vitamini verilmesi çinko emilimini azaltarak çinko eksikliğine yol açabilir. Gebelikte serum çinko düzeyi düşer ve gebeliğin ileri dönemlerinde bu düşüş artar. Embriyonel ve fetal dönemlerde hücre bölünmesinin hızlı olduğu dönemlerde çok önemli bir eser elementtir. Ancak gebelerde çinko eksikliğinin nedeni kesin olarak bilinmemekle beraber, plazma volumünün genişlemesi, çinkonun proteine bağlanma düzeyinde değişme, östrojenin artması ve fetal gereksinimin artması sorumlu tutulmaktadır. Gebelerde serum çinko seviyesi düşüp, çinko bağlama kapasitesi artmaktadır. Annedeki çinko eksikliğinin nöral tüp defektli çocuk doğmasında önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir (96).

Deneysel olarak oluşturulan çinko eksikliğinde oligospermi, kilo kaybı, hiperamonyakemi ve düşük etanol toleransı görülmüştür. Eksikliğinde çocuk ve gençte büyüme geriliği, erkekte hipogonadizm, hafif dermatit, iştahsızlık, yaraların geç iyileşmesi, karanlığa uyumda anormallik, mental letarji ve zayıflamış bağışıklık yanıtı gözlenir. Çinko metabolizmasının en iyi bilinen kalıtsal bozukluğu akrodermatitis enteropatikadır. Bu hastalığın klinik bulguları içinde çinko eksikliği, büyümede gecikme, hipogonadizm, sindirim bozuklukları, dermatolojik ve oftalmik lezyonlar vardır. Hastalığın gözlenen bu bulguları diyetle çinko eklenmesi ile tamamen hafifler. Alkolizm, malabsorpsiyon, orak hücreli anemi ve kronik böbrek yetmezlikleri çinko eksikliği yapan predispozan etmenlerdir. Klinisyen ve araştırmacılar dengeli beslenmenin enfeksiyonlara karşı vücudun direncinde rolü olduğu ve bunlar arasında eser elementlerin immun olaylarda önemli bir role sahip olduğu konusunda birleşmektedirler. Özellikle çinko eksikliğinde timusun atrofiye olduğu, T ve B lenfositlerinin dinlenme fazında ve antijen uyarısında sayıca azaldığı, T4 helper hücrelerinin kısmi olarak azaldığı, timopoetin seviyesinin düştüğü, lenfositlerin invitro mitojen aktivitesinin azaldığı, nötrofil kemotaksisinin bozulduğu ve enfeksiyonlara eğilimin arttığı bilinmektedir.

Amerika'da Kolorado Üniversitesi'nde alt solunum yolu enfeksiyonu olan 6-35 ay arasındaki çocuklarda yapılan çalışmada, çinko ilavesi yapılan çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu insidansında % 45 azalma olduğu vurgulanmıştır (97).

Gelişme geriliği ve testiküler atrofi olan hayvanlarda olaydan çinko yetmezliğinin sorumlu olduğu tecrübe edilmiştir. İlk olarak Mısır'da gelişme geriliğinin sık olduğu bazı köylerde, gelişme geriliğinin çinko yetmezliği ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Bu olgularda hipogonadizm, gelişme geriliği, anemi, hepatosplenomegali ve çinko eksikliği bir sendrom olarak tanımlanmıştır (98).

Türkiye'de Çavdar ve ark. tarafından geophagialı olgularda gelişme geriliği, hepatosplenomegali, hipogonadizm ve aneminin yanında talasemik yüz görünümü, kafa kemiklerinde fırçası manzara ve çinko eksikliğinin sendromun diğer parçaları olduğu yazılmıştır (99).

Yazarlar çinko replasmanı ile vakalarda 3 ay içerisinde çinko düzeylerinin normale döndüğü, boy uzunluğunun ise ortalama 4.4 cm arttığını bulmuşlardır. Altı ay sonra ise boy uzunluğunun ortalama 10.4 cm arttığı, testis ve penisin geliştiği, menarşın başladığı bildirilmiştir. Hastalara 27.5 mg elementer çinko ile yapılan çinko absorpsiyon testinde pika grubunda çinko absorpsiyonunun bozulduğu saptanmış, test 5 gr. kil ile birlikte tekrar edildiğinde absorpsiyonun belirgin şekilde bozulduğu saptanmıştır (100). Bu olgularda duodenum mukozasının histopatolojik tetkiklerinde villuslarda kısalma, kabalaşma ve yüzeyel tabakalarda çeşitli derecelerde hücre infiltrasyonu olduğu bulunmuştur (101).

3.3. Selenyum

İnsan metabolizmasındaki etkileri 1950'lere kadar tam olarak bilinmiyordu. Daha çok toksik etkileri üzerinde duruluyordu. Daha sonra selenyumun vitamin E gibi antioksidan ve hücre koruyucu olarak işlev gördüğü anlaşıldı. Erken yaşlanma ve dokuların oksidasyonu nedeni ile zarar görmesini engellediği saptandı (102).

Tabiatta ferik selenit ve kalsiyum selenat şeklinde bulunur. Selenomethionin formunda % 75-97'si kolayca emilir (103). Yarısı idrarla hızlı (8-20 gün) atılır ve 4 aya kadar yavaş atılımı sürer. Bağırsaklarda herhangi bir madde ile interaksyonu tanımlanmamıştır. Çok alkali olması topraktan kolayca suya geçmesine bitkilerce absorbe edilmesine yol açar. Sebze, tahıl ürünleri, yumurta ve balıkta bol miktarda bulunur. Dolayısıyla insanlardaki selenyum durumu topraktaki selenyum miktarı ile ilgili gibi görünmektedir. Hayvansal organizmada en fazla böbrek korteksinde, karaciğerde, pankreas ve hipofiz gibi organ ve dokularda biriktiği saptanmıştır. Selenit ve selenat formlarının sığır otlaklarında gayet toksik olduğu yıllardan beri bilinmektedir.

Glutasyon ile birlikte hidrojen peroksit hücre yıkıcı özelliğe sahiptir. Bu yıkıcı etkiden glutasyon peroksidaz enziminin hidrojen peroksiti parçalaması ile korunulabilir. Eritrositteki glutasyon peroksidazın biyolojik olarak aktif olması için selenyum gereklidir. Uzun süreli selenyum eksikliğinde tüm vücut dokularında glutasyon peroksidaz aktivitesi azalır. Glutasyon peroksidaz enziminin önemli bir parçasını oluşturduğu ve diğer antioksidan işlevleri nedeni ile süt çocukluğunun sağlıklı büyüme ve gelişmesinde yeterli düzeyde alınması gerekliliği bildirilmektedir (104).

Hemoglobindeki ferroz formdaki demir selenyum eksikliğinde glutasyon peroksidazın aktif olamaması nedeni ile artan hidrojen peroksit tarafından ferrik formda demir şekline dönüştürülür. Ferrik formda demir taşıyan hemoglobine methemoglobin adı verilmektedir. Bu yapıdaki hemoglobinin oksijen taşıma yeteneği yoktur. Glutasyon peroksidaz hidrojen peroksidi suya dönüştürerek methemoglobin oluşumunu engeller (105). Yapılan çalışmalarda demir eksikliği anemisinde glutasyon peroksidaz aktivitesinde azalma görülmüştür. Tedavi sonrası demir eksikliği anemisinde glutasyon peroksidaz aktivitesinde düzelme saptanmıştır (106).

Demir eksikliği olan çocuklarda hem selenyum düzeyinin azaldığı hem de glutasyon peroksidaz aktivitesinde azalma olduğu saptanmıştır (107).

İnsanlar için temel bir element olan selenyum, orta Çin'de önemli ölçüdeki selenyum eksikliği olan çocuklarda kardiyomiyopatiye yol açmaktadır. Yüzyılın başında selenyum ile kanser arasında bazı ilişkiler saptanmış ve yüksek dozda hematolojik tümörlerin tedavisinde

etkili olduğu ileri sürülmüştür. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda yüksek dozda laboratuvar hayvanlarında siroz ve hepatoselüler tümörlere yol açtığı bildirilmiştir. Kansere ve selenyum arasında bir ilişki olduğu yolundaki görüş, selenyumun makromolekülleri oksidasyon stresinden koruyan, glutatyonun bir bileşeni olduğu anlaşıldığında anlamlı bulunmuştur (108).

Normal serum selenyum seviyesi 90-120 mg/ml'dir. İnsan ve hayvanlar normal bir büyüme ve çeşitli biyolojik görevleri için besinler arasında vitaminler yanında inorganik elementlere de gereksinim duyarlar. Eksikliğinde özellikle hematolojik parametreleri etkileyen demirle birlikte, diğer eser elementlerden çinko, bakır ve selenyum birçok biyolojik işlevin yanında demir metabolizmasında bazı basamaklarda görev aldığı saptanmıştır. Bu nedenle demir eksikliği saptanan çocuklarda eser elementlerden bakır, çinko ve selenyumunda değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir.

4. MATERİYAL ve METOD

4.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmaya kasım 2010 ile kasım 2011 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı poliklinik ve servisinde B₁₂ vitamin eksikliği tanısı konulup hastaneye yatırılarak yada ayaktan tedavi edilen, yaşları 1-24 ay arasında olan 50 çocuk hasta alındı (I. Grup). Şanlıurfa Harran Kapı Sağlık Ocağı, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniği ile Şanlıurfa Çocuk Hastanesi polikliniğine aşı veya sağlıklı çocuk muayenesi için getirilen, hastalıklarla ilgili yakınması olmayan, B₁₂ vitamin eksikliği olmayan ve ailelerinden gerekli yazılı izin alınan, yaşları 1-24 ay arasında olan 50 sağlıklı çocuk kontrol grubunu (II. Grup) oluşturdu.

Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunun 21/ 02/ 2012 tarihli 2 nolu oturum 10 sayılı kararı ile onay alındı. Hasta yakınlarına B₁₂ vitamin eksikliği ile ilgili ve çalışmanın içeriği hakkında bilgi verildi. Çalışmaya alınan her çocuk için yasal velilerinden “bilgilendirilmiş olur formu” alındı. Serum B₁₂ vitamin seviyesinin 200 pg/ml’nin altında olması eksiklik olarak kabul edildi ancak 160 pg/ml’nin altında olanlar çalışmaya dahil edildi.

B₁₂ vitamin eksikliği olan hastalara B₁₂ vitamin türevi siyanokobalamin (Dodex ampul) ilk 3 gün 10 µg /gün, takip eden 2 gün 100 µg /gün ve tedavinin 5. gününden itibaren gün aşırı 5 doz 1000 µg /gün intramusküler yapıldı. Kobalamin tedavisi başlanan hastalar 90 gün sonra kontrole çağrılıp, serum B₁₂ vitamin düzeyi ve eser element düzeyleri testleri tekrarlandı.

Konjenital anomali olanlar, doğum eylemi ve sonrası dönemde asfiksi öyküsü olanlar, konvulzyonu olanlar, daha önce merkezi sinir sistemi enfeksiyonu geçirenler, metabolik hastalığı olanlar, bisitopeni ve pansitopenisi olanlar, dejeneratif ve demiyelinizan hastalık tanısı alanlar çalışmaya alınmadı. Kontrol tetkik için gelmeyen hastalar çalışma grubundan çıkarıldı.

4.2. Araç, Gereçler ve Kimyasallar

- Biyokimya Otoanalizörü (Abbott Architect c4000, USA)
- Roche marka Elecsys E170 otoanalizörü
- Otomatik kan sayım cihazı (celldyn 3700)
- Derin Dondurucu (Uğur, Türkiye)
- Buzdolabı (Profilo, Germany)
- Spektrofotometre (Jasco V-530, Japan)
- Santrifüj (Hettich, Universal 30 RF, Germany)
- Otomatik multipipetler (Gilson, Germany)
- Hassas Terazî (Sartorius, Germany)
- Vorteks (Nüve, NM 110 model, Türkiye)
- Mekanik homojenizatör (CAT, Germany) Benmari (NÜVE, Türkiye)
- Atomik absorpsiyon cihazı(VARIAN marka AA240FS)

4.3. Yöntemler

Çalışmaya alınan çocuklardan EDTA'lı ve jelli biyokimya tüplerine venöz kan örnekleri alındı. Tedavi öncesi; EDTA'lı kan örneklerinde Harran Üniversitesi Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarındaki otomatik kan sayım cihazı (celldyn 3700) ile tam kan sayımı ve retikülosit tayini yapıldı. Araştırma için seçilen vakalardan alınan kan örnekleri biyokimya tüplerine konuldu ve 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra şekilli elemanlar tüp ile birlikte atıldı. Üstteki serum örnekleri -20 °C'de saklandı. Çalışma günü B₁₂ vitamini, bakır, çinko ve selenyum çalışıldı.

Tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol grubunun B₁₂ vitamin düzeyini belirlemek için rutin biyokimya kitiyle elektrokemiluminisans "ECLIA" yöntemiyle (Roche marka Elecsys E170 otoanalizöründe yine Roche marka B₁₂ vitamini ticari kitler kullanılarak) ölçüm yapıldı. Sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi. Ayrıca serum eser element düzeyleri VARIAN marka AA240FS Atomik absorpsiyon spektroskopî cihazında çalışıldı. Sonuçlar bakır ve çinko için µg /dl, selenyum için µg/L olarak ifade edildi.

5. İSTATİSTİK

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 11.5 for Windows, SPSS® Inc, Chicago, IL) istatistik analizi programı kullanıldı. One-sample Kolmogorov–Smirnov test ile parametrelerin dağılımlarına bakıldı ve dağılımın iyi olduğu görüldü. Sonuçlar Mean \pm standart sapma (SD) olarak verildi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki verileri değerlendirmek için Independent Samples Testi t ve Ki- kare testi kullanıldı. Hasta grubunun tedavi öncesi ve 90 gün sonrası parametrelerinin karşılaştırılması için Paired Samples Testi kullanılarak analiz edildi. P değeri 0.05 den küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

Çalışmaya 28'i (% 56) erkek, 22'si (% 44) kız toplam 50 hasta alındı. Erkek/Kız oranı 1.27:1 olarak bulundu. Kontrol grubu 33'ü (% 66) erkek, 17'si (% 34) kız olmak üzere toplam 50 sağlıklı bireyden oluştu. Erkek/kız oranı 1.9:1 idi. Çalışmaya alınan hasta grubunun yaş ortalaması 9.7 ± 4.7 ay olarak bulunurken kontrol grubunun yaş ortalaması 9.5 ± 5.8 ay olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo III).

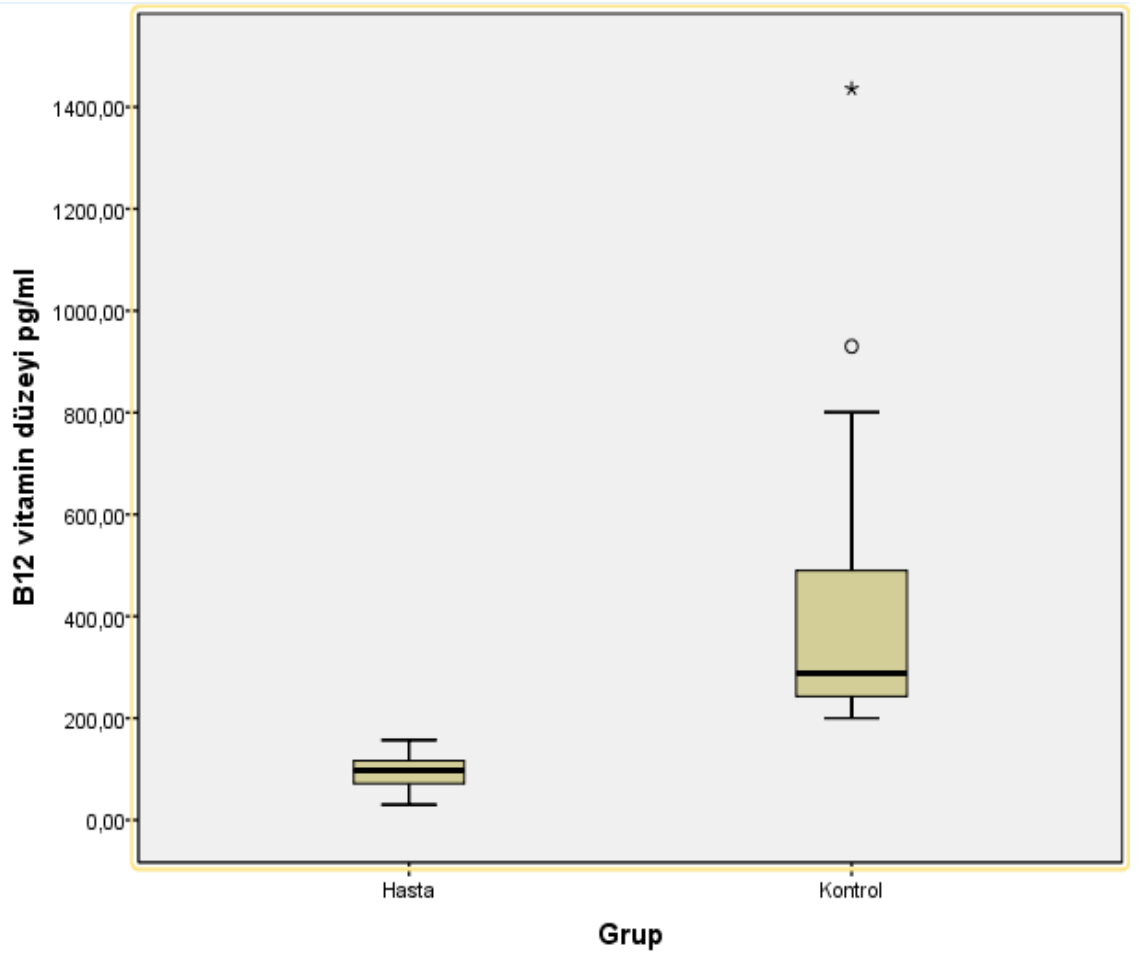
Tablo III. Hasta ve Kontrol Grubundaki Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Oranları

		Grup				p değeri
		Hasta		Kontrol		
		n: 50	%	n: 50	%	
Cinsiyet	Erkek	28	(%56)	33	(%66)	>0.05
	Kız	22	(%44)	17	(%34)	
Yaş		9.7±4.7		9.5±5.8		> 0.05

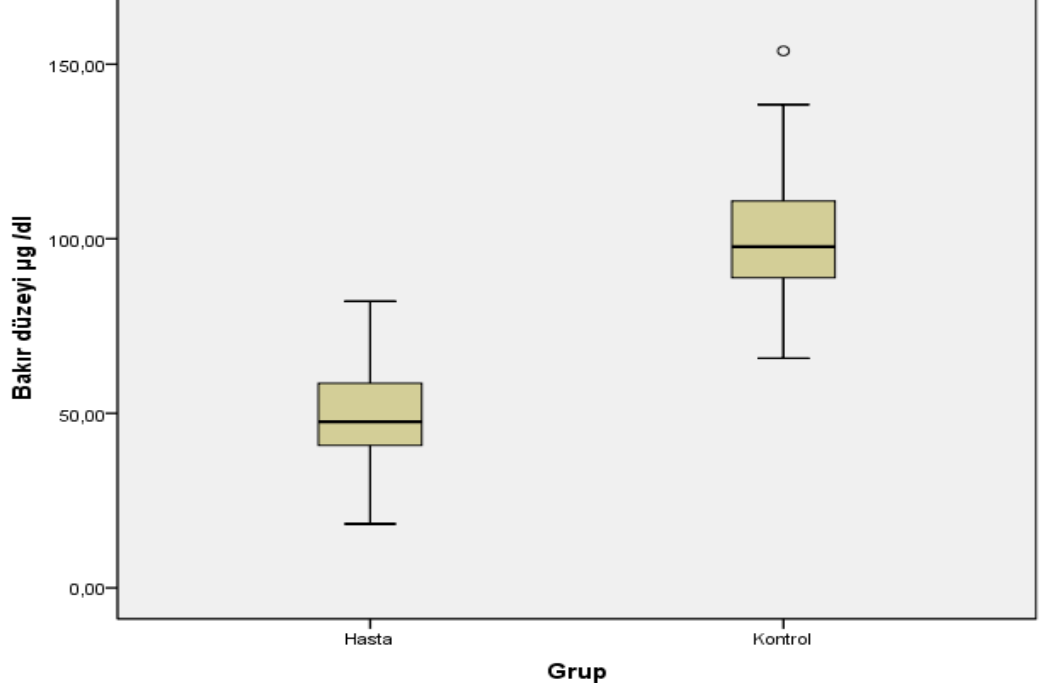
Hasta grubunun tedavi öncesi ortalama B₁₂ vitamin düzeyi 95.2 ± 33.2 pg/ml, bakır 49.5 ± 12.3 µg /dl, çinko 40.7 ± 7.8 µg /dl, selenyum 35.2 ± 4.5 µg/L, hemoglobin 8.8 ± 2.4 ve MCV 82.8 ± 11.9 değerleri ile kontrol grubunun ortalama B₁₂ vitamini 400.9 ± 235.9 pg/ml, bakır 99.7 ± 18.6 µg /dl, çinko 84.5 ± 11 µg /dl, selenyum 79.6 ± 11.4 µg/L, hemoglobin 11.4 ± 0.8 gr/dl ve MCV 75.8 ± 6.7 fl değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.001$)(Tablo IV)(Şekil 6-9).

Tablo IV. Grup I (Tedavi öncesi) ve Grup II'deki Çocukların Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

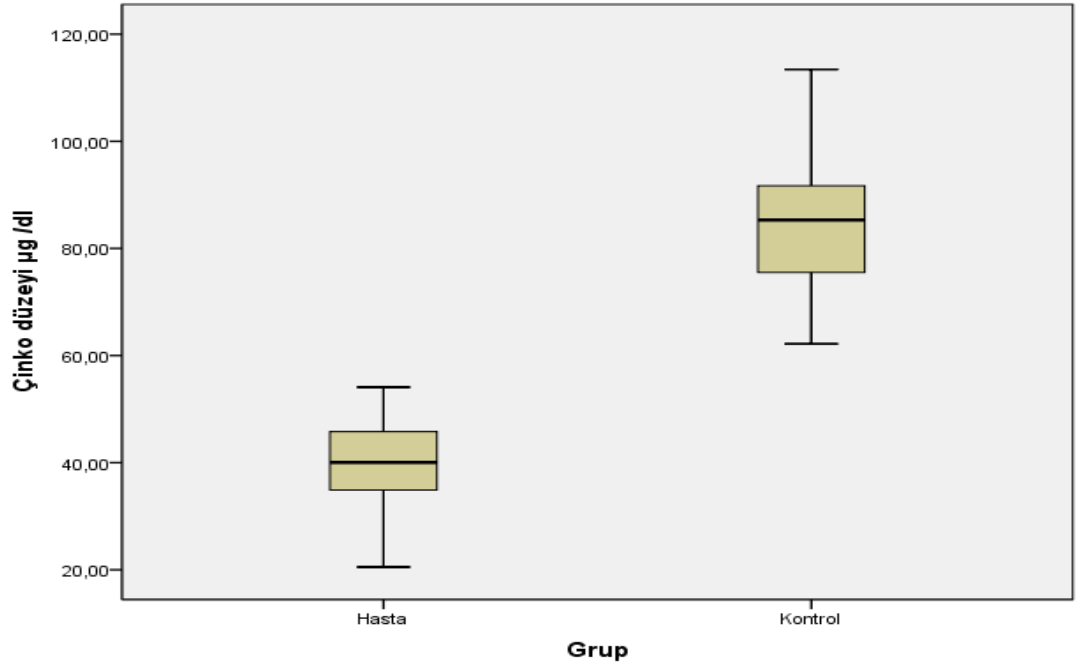
	Hasta Grubu(Tedavi öncesi) ortalama. (n:50)	Kontrol Grubu ortalama. (n:50)	p değeri
B ₁₂ (pg/ml)	95.2 ± 33.2	400.9± 235.9	p<0.001
Bakır (µg /dl)	49.5± 12.3	99.7± 18.6	p<0.001
Çinko (µg /dl)	40.7± 7.8	84.5± 11	p<0.001
Selenyum(µg/L)	35.2± 4.5	79.6± 11.4	p<0.001
HGB (gr/dl)	8.8± 2.4	11.4± 0.8	p<0.001
MCV (fl)	82.8± 11.9	75.8± 6.7	p<0.001



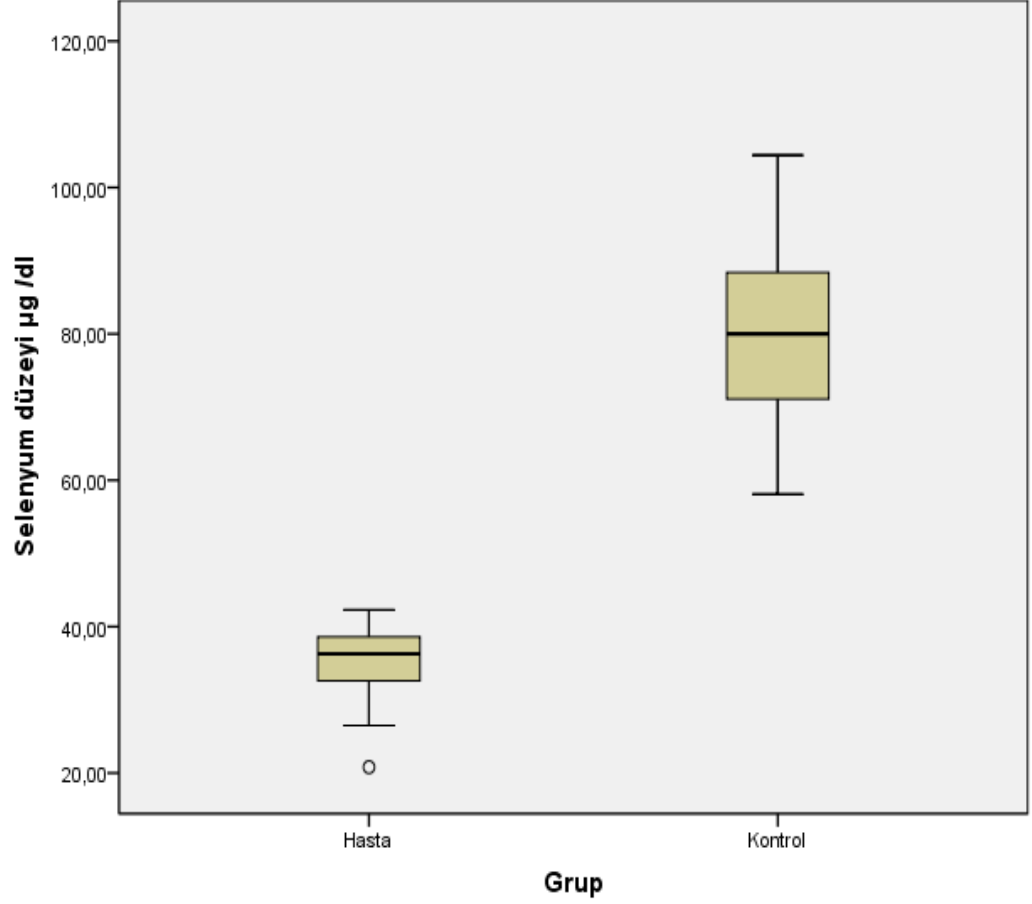
Şekil 6. Tedavi Öncesi Hasta ve Kontrol Grubunun Ortalama B₁₂ Vitamin Düzeylerinin Karşılaştırılması



Şekil 7. Tedavi Öncesi Hasta ve Kontrol Grubunun Ortalama Bakır Düzeylerinin Karşılaştırılması



Şekil 8. Tedavi Öncesi Hasta ve Kontrol Grubunun Ortalama Çinko Düzeylerinin Karşılaştırılması



Şekil 9. Tedavi Öncesi Hasta ve Kontrol Grubunun Ortalama Selenyum Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hasta grubunun tedavi sonrası ortalama B₁₂ vitamini 1488.8±521.4 pg/ml değerleri ile kontrol grubunun ortalama B₁₂ vitamini 400.9±235.9 pg/ml değerlerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı derecede artış bulunurken (p<0.001), hasta grubunun tedavi sonrası ortalama bakır 49.6±12.6 µg /dl, çinko 40.8±7.9 µg /dl, selenyum 35.2±4.5 µg /L değerleri ile kontrol grubunun ortalama bakır 99.7±18.6 µg /dl, çinko 84.5±11 µg /dl ve selenyum değeri 79.6±11.4 µg /L değerleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p<0.001)(TabloV).

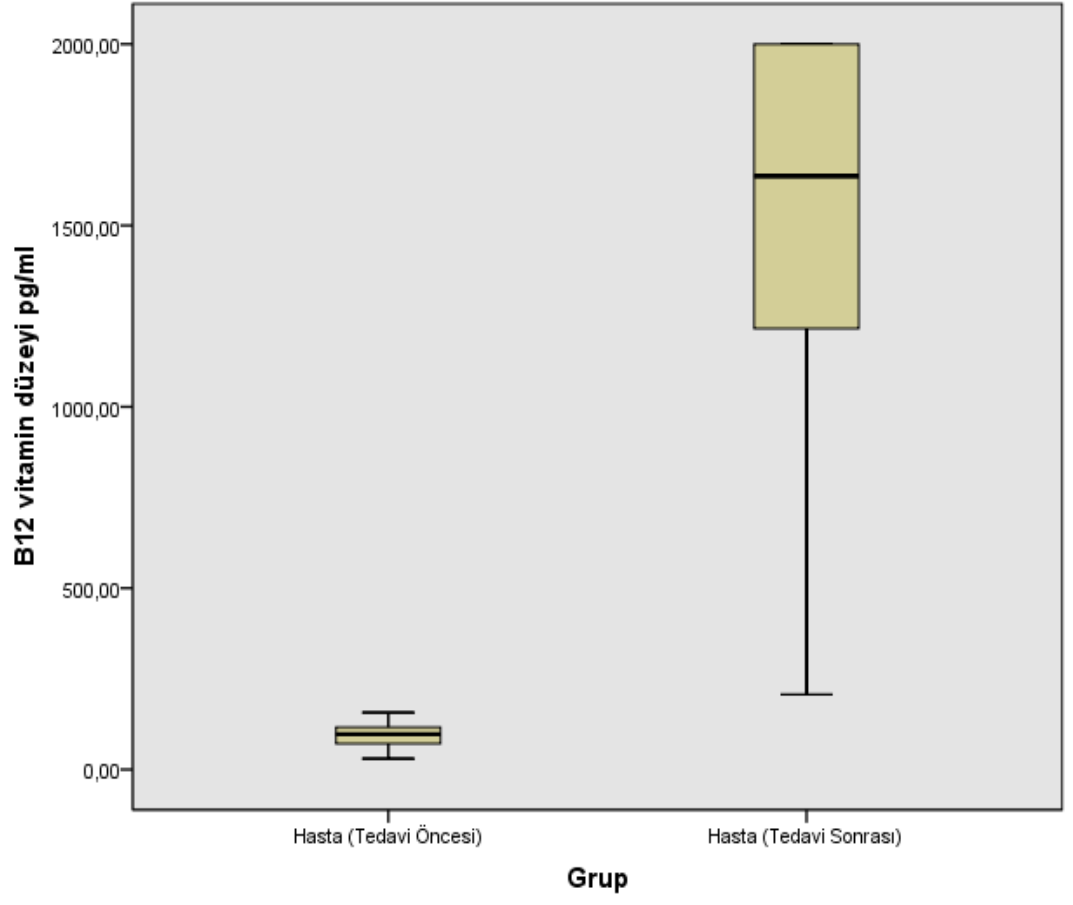
Tablo V. Grup I'deki Çocukların Tedavi Sonrası Ortalama Değerleri ile Grup II'deki Çocukların Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

	Grup I (Tedavi sonrası) ortalama. (n:50)	Grup II ortalama.(n:50)	p değeri
B ₁₂ (pg/ml)	1488.8±521.4	400.9±235.9	p<0.001
Bakır (µg /dl)	49.6±12.6	99.7±18.6	p<0.001
Çinko (µg /dl)	40.8±7.9	84.5±11	p<0.001
Selenyum(µg/L)	35.2±4.5	79.6±11.4	p<0.001

Hasta grubunun tedavi öncesi ortalama B₁₂ vitamini 95.2±33.2 pg/ml değerleri ile kobalamin tedavisinden 90 gün sonra ortalama B₁₂ vitamini 1488.8±521.4 pg/ml değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış bulunurken (p<0.001)(Şekil10), hasta grubunun tedavi öncesi ortalama bakır 49.6±12.6 µg /dl, çinko 40.8±7.9 µg /dl, selenyum 35.2±4.5 µg /L değerleri ile tedavi sonrası ortalama bakır 49.5±12.3 µg /dl, çinko 40.7±7.8 µg /dl, selenyum 35.2±4.5 µg /L değerleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Tablo VI. Grup I'deki Çocukların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

	Tedavi öncesi ortalama. (n:50)	Tedavi sonrası ortalama (n:50)	P değeri
B ₁₂ (pg/ml)	95.2±33.2	1488.8±521.4	P<0.001
Bakır (µg /dl)	49.6±12.6	49.5±12.3	P>0.05
Çinko (µg /dl)	40.8±7.9	40.7±7.8	P>0.05
Selenyum(µg/L)	35.2±4.5	35.2±4.5	P>0.05



Şekil 10. Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama B₁₂ Vitamin Düzeylerinin Karşılaştırılması

7. TARTIŞMA

B₁₂ vitamin eksikliği ilk kez 1962 yılında Jadhav ve ark. tarafından tanımlandıktan sonra, araştırmacıların ilgisi B₁₂ vitamini eksiklik nedenleri ve eksiklik durumunda görülen klinik bulgulara yönelmiştir (109).

Megaloblastik anemiler; DNA sentezindeki bozukluk sonucu oluşan, tüm myeloid ve eritroid seri hücrelerinde çekirdek ve sitoplazma gelişiminin bozulması ile seyreden, periferik kanda karakteristik değişikliklerle bulgu veren bir grup hastalıktır (110). B₁₂ vitamin eksikliği, çocukluk çağında en sık megaloblastik anemi nedenidir. Sıklıkla diyetle alım kusuruna bağlı gelişir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde anne sütündeki eksiklik nedeniyle ilk 2 yaş grubundaki çocuklarda anemi ve nörolojik gelişimde gerilik nedeni olabilir (111). Çocukluk çağında B₁₂ vitamin eksikliği düşünülmesi, tanısının konulması ve tedavi edilmesi önemlidir. Tedavi maliyeti oldukça düşük olmasına karşın, tedavide gecikme derin anemi, geri dönüşümsüz nörolojik hasar gibi oldukça ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir (112).

Çocuklarda primer B₁₂ vitamin eksikliği nadirdir, genellikle annedeki eksiklik veya juvenil pernisiyöz anemi sonucu gelişir ve hayatın ilk yılında bulgu verir. Büyüme evresinde olan bir bebeğin tahmini kobalamin ihtiyacı 0.06-0.10 µg /gün kadardır. Yenidoğan bebeğin kobalamin deposu yaklaşık olarak 20-25 µg olduğundan, doğum sonrası B₁₂ vitamin deposu 6-8 ay süreyle ihtiyacı karşılayabilir. Kobalamin eksikliği olan annelerin bebeklerinde ise B₁₂ vitamin deposu yaklaşık olarak 2-5 µg'dır. Bu bebeklerde dışarıdan alım olmaması durumunda eksiklik bulguları hayatın ilk birkaç ayı içinde ortaya çıkar (113, 114).

Daha önce yapılan bir çalışmaya alınan hastaların % 77'sinde anne serum B₁₂ vitamin düzeyi düşük saptanmıştı. Bu hastaların % 28'nin anne serum B₁₂ vitamin düzeyi ağır eksiklik olarak kabul edilen 100 pg/ml'nin altındaydı (6).

B₁₂ vitamin eksikliği olan hastaların laboratuvar incelemelerinde, kan tablosunda, hafif bir anemiden pansitopeniye kadar değişen farklı klinik bulgular saptanabilir (115, 116). Baytan ve ark. çalışmaya aldığı hastaların tümünde anemi varken % 33'ünde lökopeni ve % 40'ında trombositopeni saptandı. Çalışmaya alınan olguların ortalama hemoglobin değerleri 8.04±2.55 gr/dl idi (117). Bizim çalışmamıza sadece hafif anemili hastalar dahil edilirken, özellikle bisitopeni ve pansitopenisi olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Olgularımızın ortalama hemoglobin değerleri, Baytan ve ark. yaptığı çalışmadaki ortalama hemoglobin değerleri ile uyumlu olduğu görüldü (117).

Lindenbaum J ve ark. (118, 119) B₁₂ vitamin eksikliği olan çocuk hastaların % 28'inde, Bay ve ark. (120) hastaların % 33'ünde, Baytan ve ark. (117) ise hastaların % 33'ünde MCV değerlerinin normal sınırlarda (80-85 fl) olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise B₁₂ vitamin eksikliği olan hastaların % 66'sında MCV değerleri normal sınırlarda idi.

Eser elementler canlılarda çok düşük yoğunlukta bulunur. Günlük gereksinimleri çok azdır ve her birinin miktarı vücut ağırlığının % 0.01'inden daha azını oluşturduğu için bu minerallere eser elementler adı verilmiştir. Eser elementlerin major görevi enzim sistemleri ve taşıyıcı proteinlerin yapısında bulunmaktır. Bunun dışında bazı hormon ve moleküllerin fonksiyonları için de gereklidir (89).

Demir eksikliği anemisi olan hayvanlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada bakır düzeylerinin düşük olduğunu bildirmişlerdir (121). Demir eksikliği anemisi olan 1-11 yaş arasındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada bakır düzeylerinin % 30.6'sında düşük olduğunu bildirmişlerdir (122). Demir eksikliği anemisi olan adolösan yaş grubundaki çocuklarda yapılan bir çalışmada ise bakır düzeylerinin % 14.4'ünde düşük olduğunu bildirmişlerdir (123). Bizim çalışmamızda hasta grubunun tedavi öncesi % 78'inin bakır düzeyinin düşük olarak saptandı. Ayrıca bizim çalışmada hasta grubunun serum bakır değeri düşük iken sağlıklı kontrol grubumuzun serum bakır değerleri normal sınırlarda bulundu.

Demir eksikliği anemisi olan hastalardaki serum çinko düzeyleri ile kontrol grubu karşılaştırılarak yapılan bir çalışmada, çinko düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (124). Yapılan bir başka çalışmada demir

eksikliği anemisi olan erişkin hastaların çinko düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu bildirilmiştir (125). Demir eksikliği anemisi olan hastalarda yapılan diğer bir çalışmada benzer şekilde çinko düzeyinin düşük olduğu bulunmuştur (126). Demir eksikliği anemisi olan hayvanlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada çinko düzeylerinin düşük olduğunu bildirmişlerdir (127). Bizim çalışmamızda, hasta grubunun serum çinko değeri düşük olmasına rağmen, sağlıklı kontrol grubumuzun serum çinko değerleri normal sınırlarda bulundu.

Demir eksikliği anemisi olan hastalardaki serum selenyum düzeyleri ile kontrol grubu karşılaştırılarak yapılan bir çalışmada, serum selenyum düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (124). Mengübaş ve ark. (127) 2-4 yaş arası sağlıklı Türk çocuklarında yapmış oldukları çalışmada serum selenyum düzeyini normalden düşük ($44 \pm 2 \mu\text{g/L}$) olduğunu bulmuşlardır. Hıncal ve ark. (128) ise Ankara'daki 2 ay ile 13 yaş arasındaki sağlıklı çocuklarda yapmış oldukları çalışmada serum selenyum düzeylerinin normal ($87.4 \pm 11.5 \mu\text{g/L}$) sınırlarda olduğunu saptamışlardı. Gürgöze ve ark.'da (105) Elazığ yöresinde yaptıkları çalışmada sağlıklı çocukların serum selenyum düzeyini ($56 \pm 17 \mu\text{g/L}$) normal değerlerde tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da hasta grubunun serum selenyum değeri düşük olup sağlıklı kontrol grubumuzun serum selenyum değerleri normal sınırlarda bulundu.

Bay'ın (124) yaptığı çalışmada demir eksikliği anemisi olan hastalarda serum çinko ve selenyum düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuş ve hasta grubunda demir tedavisi sonrası serum selenyum ve çinko düzeylerine bakılmamıştır. Çalışmamızda ise B₁₂ vitamin eksikliği olan hastalarda tedavi öncesi ve kobalamin tedavisinden 90 gün sonra eser elementlerden bakır, çinko ve selenyum düzeylerine bakıldı. Hasta grubunun kobalamin tedavisi sonrası B₁₂ vitamin düzeyinde tedavi öncesine göre anlamlı derecede artış saptanırken, eser element düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı bir artış saptanmadı. Bu durum bize serum eser elementlerinin bağırsaklardaki kotransportlarının B₁₂ vitamini ile ilişkisinin olmadığını gösterdi. Ayrıca serum eser elementlerinin hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olması, hasta grubundaki çocukların kontrol grubuna göre yetersiz beslendiğini bize göstermektedir.

8.SONUÇLAR

Araştırma ile ilgili veriler incelendiğinde şu sonuçlara varılmıştır:

- 1- Çalışmamızda hasta grubunda tedavi öncesi bakılan MCV değeri % 66 oranında normal aralıkta idi.
- 2- Çalışmamızdaki hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında B₁₂ vitamin düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu görüldü.
- 3- Çalışmamızdaki hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında serum eser element düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu görüldü.
- 4- Kobalamin tedavisi sonrası serum B₁₂ vitamin düzeyinde anlamlı derecede artış tespit edildi.
- 5- Kobalamin tedavisi sonrası serum eser element düzeyinde anlamlı artış tespit edilmedi.
- 6- B₁₂ vitamin eksikliği ile gelen hastalarda eser elementler düşük olabileceği hatırlanmalıdır.
- 7- B₁₂ vitamin eksikliği olan hastalarda eser element bakılmadığı durumlarda nutrisyonel veya medikal olarak desteklenmesi önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Watkins D, Whitehead VM, Rosenblatt DS. Megaloblastic anemia. In: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood (7th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009; 467-521.
2. Fenech M. Chromosomal damage rate, aging, and diet. Ann N Y Acad Sci, 1998; 854: 23-36.
3. Wilson A, Platt R, Wu Q, Leclerc D, Christensen B. A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin (B12 vitamini) increases risk for spina bifida. Mol Genet Metab, 1999; 67: 317-23.
4. Crane Mg, Sample C, Pathcett S. Nutritional B12 vitamini deficiency in infants. Am J Dis Child, 1981; 135: 566-7.
5. Monagle PT, Tauro G, Infantile megaloblastosis secondary to maternal B12 vitamini deficiency. Clin Lab Hematol, 1997; 19: 23-5.
6. Demir N. 6 - 24 ay arası çocuklarda B12 vitamini eksikliğinin nöromotor gelişim üzerindeki etkisi. Uzmanlık tezi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa. 2003.
7. Koç A, Kocyigit A, Soran M, Demir N, et all. High frequency of maternal B12 vitamini deficiency as an important cause of infantile B12 vitamini deficiency in sanliurfa province of Turkey. Eur J Nutr, 2006; (Volume 45, Number 5), 291-7.
8. Minnet C, KoçA, Aycicek A, KocyigitA. B12 vitamini treatment reduces mononuclear DNA damage. Pediatrics International December 2011; (Volume 53, Issue 6), pages 1023-7.
9. Coskun T. B12 vitamini. Katkı Pediatri Dergisi, 2003; 25: 419-33.

10. Kayaalp SO. Antianemik ilaçlar II: Megaloblastik anemilere karşı kullanılan ilaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 1998; sekizinci basım, II. Cilt (Hacettepe-tas kitapevi): 1580-8.
11. Koç A, Koçyiğit A, Ulukanlıgil M, Demir N. Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş grubu çocuklarda B12 vitamini ve folik asit eksikliği sıklığı ile bağırsak solucanlarıyla ilişkisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 308-15.
12. Brody T. Nutritional Biochemistry. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1999; 491-692.
13. Miller SM, Mears M. Nutritional Status Assesment. In: Anderson SC, Cockayne S. Clinical Chemistry Concept and Applications. New York: Mc Graw Hill, 2003; 579-611.
14. Ersöz B, Beslenme. Çeviri Editörleri: Menteş G, Ersöz B. Harper'ın Biyokimyası. 22. Baskıdan Çeviri. İstanbul: Barış kitapevi, 1993; 714-26.
15. McCormick DB, Greene HL. Vitamins. In: Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook Of Clinical Chemistry. 3th ed. Philadelphia: Saunders,1999; 76: 999-1028.
16. Maralcan M, Ellidokuz E. B12 vitamini Eksikliği. Güncel Gastroenteroloji 2004; 8/3: 199-204.
17. <http://193.255.230.2/fidanci/Sunular/VF-Sunular/VF-VitaminB12.pdf>. Erişim Tarihi: 04.10.2007.
18. Bhavagan NV. Vitamin metabolism. In: Bhavagan NV. Medical Biochemistry. 4th ed. Florida: Hartcourt Academic Press. 2002; 901-28.
19. Leal NA. B12 Metabolisms In Humans. Florida, University of Florida. 2004; 1: 156.
20. Aksoy A. Beslenme Biyokimyası, 1. Baskı, Ankara: Hatipoğlu Basım ve Yayım, 2000; 315-462.
21. Seetharam B. How does cobalamin (B12 vitamini) enter and traverse mammalian cells? J Biosci. 1987; 11: 75-80.
22. Soysal T. Megaloblastik Anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Anemiler Sempozyumu. İstanbul, 2001; 33-47.

23. Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. Vitaminler. Çeviri editörleri: Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. Lippincott's Biyokimya. 2.Baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, 1997; 319-42.
24. Üstdal M, Karaca L, Testereci H, Kuş S, Paşaoğlu H, Türköz Y. Biyokimya, 1. Baskı, Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2005; 841-98.
25. <http://stu.inonu.edu.tr/~hcavdar/bgrubu.html>. Erişim Tarihi: 01.10.2007.
26. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology, 9th ed. Philadelphia, PA, W. B. Saunders Co, 1996; 845-7.
27. Murray RK, Granner DK, Mayes PA. Harper's Biochemistry, 25 th ed. Appleton & Lange, 2000.
28. Wickramasinghe SN, Fida S. Bone marrow cells from B12 vitamini and folate deficient patients misincorporate uracil into DNA. Blood, 1994; 83: 1656-66.
29. Fenech M, Aitken C, and Rinaldi J. Folate, B12 vitamini, homocysteine status and DNA damage in young Australian adults. Carcinogenesis, 1998; 19: 1163-71.
30. Ames BN. Micronutrients prevent cancer and delay aging. Toxicol Lett, 1998; 102: 5-18.
31. Fenech M, Perepetskaya G, and Mikhalevich L. A more comprehensive application of the micronucleus technique for biomonitoring of genetic damage rates in human populations--experiences from the Chernobyl catastrophe. Environ Mol Mutagen, 1999; 30: 112-8.
32. Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE. The natural history of the inherited methylmalonic acidemias. N Engl J Med, 1983; 308: 857-8.
33. Lee GR, Foerster J, Lukens J, et al. Nutritional Factors in the Production and Function of Erythrocytes. Witrobe's clinical Hematolog, 1999. 10th edition: 941-64.
34. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. (3th ed), Academic Press; New York, 1999; 51-72.
35. Morrow G. A new variant of methylmalonic acidemia: defective coenzymeapoenzyme binding in cultured fibroblasts. Clin Chim Acta, 1978; 308: 857-8.

36. Retey J. Methylmalonyl-CoA mutase. _n Dolphin D (ed). B12 Biochemistry and Medicine. Vol 2., New York, Jhon Wily & Sons, 1982; 94: 357-80.
37. Coulombe JT, Shih V, Levy HL. Massachusetts Metabolic Disorders Screening Program. II. Methylmalonic aciduria. Pediatrics, 1981; 67: 26-7.
38. Rosenberg L. The inherited methylmalonic acidemias. Prog Clin Biol Res. 1982; 103: 187-8.
39. Rozen R. Methylenetetrahydrofolate reductase in vascular disease, neural tube defects and colon cancer. Chapter 6, Europharma, 1998.
40. Engbersen AMT, Franken D, Boers GHJ, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. Am J Hum Genet, 1995; 56: 142-50.
41. Perna AF, Castaldo P, Ingrosso D, et al. Homocysteine, a new cardiovascular risk factor is also a powerful uremic toxin. J Nephrol, 1999; 12: 230-40.
42. Telefoncu A, Tıp ve Fen Bilimleri _çin Biyokimya. 1. Baskı, _stanbul: Aktas Tıp Kitapları, Sermet Matbaası; 1998; 178-9.
43. Fattal-Valevski A, Bassan H, Korman SH, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: Importance of early diagnosis. J Child Neuro, 1999; 15: 543-4.
44. Cumming AM, Olujuhunge A, Keeney S, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism in patients with homozygous sickle cell disease and stroke. Br J Haematol, 1999; 107:569-71.
45. Markus HS, Ali N, Swaminathan R, Sankaralingam, common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. stroke, 1997; 28: 1739-43.
46. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. Türk Kardiyol Dern Ar, 2001; 29: 181-90.
47. Nelen WLDM, Blom HJ, Thomas CMG, Steegers EAP. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. Nutrition Org, 1998; 128: 1336.

48. Schwartz SM, Siscovick D, Malinow R, Rosendaal FR. Myocardial infarction in young women in relation to plasma total homocysteine, folate, and a common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *circulation*, 1997; 96: 412-7.
49. Hademenos J, Lberts MJ, Awad I, et al. Advances in the genetics of cerebrovascular diseases and stroke. *Neurology*, 2001; 56: 997-1008.
50. Kostulas K, Crisby M, Huang WX, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in ischaemic stroke and in carotid artery stenosis, *Euro J Clin Invest*, 1998; 28: 285-9.
51. Diaz-Arrastia R. Homocysteine and neurologic disease. *Arch Neurol*, 2000; 57: 1422-8.
52. Allen RH, Stabler SB, Savage DG, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin-B12) and folate deficiency. *FASEB J*, 1993; 7: 1344-53.
53. Monsen ALB, Refsum H, Markestad T, Ueland PM, Homocysteine and methylmalonic acid in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescence. *Am J Clin Nutr*, 2003; 78: 7-21.
54. Marcell PD, Stabler S, Podell ER, Allen RH. Quantitation of methylmalonic acid and other dicarboxylic acids in normal serum and urine using capillary gas chromatography-mass spectrometry. *Anal Biochem*, 1985; 150: 58-66.
55. Bjorke-Monsen AL, Ueland PM, Vollset SE, et al. Determinants of cobalamin status in newborns. *Pediatrics*, 2001; 108: 624-30.
56. Rasmussen K, Vyberg B, Pedersen KO, Brochner-Mortensen J. Methylmalonic acid in renal insufficiency: evidence of accumulation and implications for diagnosis of cobalamin deficiency. *Clin Chem*, 1990; 36: 1523-4.
57. Rasmussen K, Moelby L, Jensen MK. Studies on methylmalonic acid in humans. II. Relationship between concentrations in serum and urinary excretion, and the 96 correlation between serum cobalamin and accumulation of methylmalonic acid. *Clin. Chem.*, 1989; 35: 2277-80.
58. Montgomery JA, Mamer OA, Scriver CR. Metabolism of methylmalonic acid in rats. *Jclin Invest*, 1983; 72: 1937.
59. Lewis MS, Miller LS, Johnson MA, Dolce EB, Allen RH, Stabler SP. Elevated methylmalonic acid is related to cognitive impairment in older adults enrolled

in an elderly nutrition program. *J Nutr Elder*, 2005; 24: 47-65.

60. Hvas AM, Ellegaard J, Nexø E. Increased plasma methylmalonic acid level does not predict clinical manifestations of B12 vitamin deficiency. *Arch Intern Med*, 2001; 162: 102-4.
61. Artuch R, Calco M, Ribes A, Camarasa F, Vilaseca MA. Increased urine methylmalonic acid excretion in infants with apnoeas. *J Inher Metab Dis*, 1998; 21: 86-7.
62. Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic Anemias. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12th ed. New York: McGraw Hill, 1991; 1523-9.
63. Kozyraki R, Fyfe J, Kristiansen M, et al. The Intrinsic Factor- B12 vitamin Receptor, Cubillin, Is A High-Affinity Apolipoprotein A-1 Receptor Facilitating Endocytosis Of High Density Lipoprotein. *Nature Medicine* 1999; 5: 656-61.
64. Verroust PJ, Christensen EI. Megalin And Cubillin- The Story Of Two Multipurpose Receptors Unfolds. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1867-71.
65. Hammad SM, Stefansson S, Twal WO, et al. Cubilin, The Endocytic Receptor For Intrinsic Factor- Vitamin B(12) Complex, Mediates High-Density Lipoprotein Holoparticle Endocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 10158-63.
66. Seetharam B, Bose S, Li N. Cellular Import Of Cobalamin (Vitamin B-12). *J Nutr* 1999; 129: 1761-4.
67. Pletsch QA, Coffey JW. Intracellular distribution of radioactive B12 vitamin in rat liver. *J Biol Chem*, 1971; 246: 4619.
68. MacDonald C, Farquharson J, Bessent RG, The forms of vitamin B12 on the transcobalamins. *Clin Sci (Lond)*, 1977; 52: 215-6.
69. Lee GR, Foerster J, Lukens J, et al. Inherited and drug-induced megaloblastic anemia. 10th edition ed, ed. W.s.c. *Hematology*, 1999; 973-8.
70. Kanazawa S, Herbert V, Herzlich B, et al. Removal of cobalamin analogs in bile by enterohepatic circulation. *Lancet*, 1983; 1: 707-8.
71. Koç A, Çocukluk çağında B12 vitamin eksikliği. *Türkiye klinikleri J.pediatrici*, 2005; 1: 16-27.

72. Gözükara M. B12 vitamini. *Biyokimya*, 1990. Ofset Repromat Ltd. sti.706-7.
73. Herbert V. B12 vitamini; plant sources, requirements, and assay. *Am J Clin Nutr*, 1988; 48: 852-8.
74. Sandberg DP, Begely J, Hall CA, The content, binding, and forms of B12 vitamini in milk. *Am J Clin Nutr*, 1981; 34: 1717-8.
75. Trugo N, Sardinha F. Cobalamin and cobalamin-binding capacity in human milk. *Nutr. Res*, 1994; 14. 22-33.
76. Baker SJ, Mathan VI. Evidence regarding the minimal daily requirement of dietary B12 vitamini. *Am J Clin Nutr*, 1981; 34: 23-4.
77. Food and Nutrition Board, I.O.M. B12 vitamini. *Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, B12 vitamini, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline* Washington D.C.: National Academy Press, 1998; 306-56.
78. Fenech MF, Dreosti IE, and Rinaldi JR, Folate, B12 vitamini, homocysteine status and chromosome damage rate in lymphocytes of older men. *Carcinogenesis*, 1997; 18: 1329-36.
79. Adkins Y, Lönnerdal B. Mechanisms of B12 vitamini absorption in breast-fed infants. *J of Pediatric Gast and Nut*, 2002; 32: 192-8.
80. Mittal VS, Aggarwal KN, Observations on nutritional megaloblastic anaemia in early childhood. *Indian J Med Res*, 1969; 57: 730-8.
81. Drogari E, Liakopoulou-Tsitsipi T, Xypoyta-Zachariadi A, et al. Transient methylmalonic aciduria in four breast fed neonates of strict vegetarian mothers in Greece. *Journal of inherited metabolic disease*, 1996; 19-84.
82. Kuzminski AM, Dell E, Allen RH, et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood*, 1998; 92: 1191-8.
83. Allen LH, King J. B12 vitamini metabolism and status during pregnancy, lactation and infancy in: *Nutrient Regulation during Pregnancy, Lactation and infant Growth*. Vol. plenum Press. 1994, New York. 173-86.
84. Lee GR, Foerster J, Lukens J, et al. Pernicious anemia and other causes of B12 vitamini (cobalamin) deficiency. 10th edition ed. Vol. *Witrobe's clinical Hematology*. 1999; 941-64.

85. Hall C.A. Function of B12 vitamini in the central nervous system as revealed by congenital defects. *Am J Hematol*, 1990; 34: 121-7.
86. Emerson RG, Pedley TA. Elektroencephalography and Evoked Potentials. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. *Neurology in Clinical Practice*. 2000, Butterworth-Heinemann: Boston-Oxford. 473-96.
87. Stollhoff K and Schulte FJ, B12 vitamini and brain development. *Eur J Pediatr*, 1987; 146: 201-5.
88. Schenck UV, Bender-Götze C, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary B12 vitamini deficiency in infancy. *Arch Dis Child*, 1997; 77: 137-9.
89. Reinhold JG. Trace Elements -A selective Survey. *Clin Chem* 1995; 21: 476-500.
90. Hoffman HN 2nd, Phyliky RL, Fleming CR. Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology*. 1988; 94: 508-12.
91. Laitinen R, Vuori E, Viikari J. Serum zinc and copper: associations with cholesterol and triglyceride levels in children and adolescents. Cardiovascular risk in young Finns. *J Am Coll Nutr*. 1989; 8: 400-6.
92. Üstdal M. 1997. Magnezyum, çinko, bakır, mangan ve lityum. *Hekimlikte Biyokimya*. Üstdal M, Özgünen T. Barış Kitabevi Adana. 103-8.
93. Saner G, Neyzi O, Ertuğrul T. Mineraller. *Pediatrici I, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul*, 1999; 330 -40.
94. Halsted JA, Smith JC, Irwin MI. A Conspectus of Research on Zinc Requirements of man. *J Nutr* 1997; 104: 345 -378.
95. Flanagan PR, Haist J, MacKenzie I, Valberg LS Intestinal absorption of zinc: competitive interactions with iron, cobalt, and copper in mice with sex-linked anemia (sla). *Can J Physiol Pharmacol*. 1984; 62: 1124-8.
96. Cavdar AO, Bahceci M, Akar N, Dincer FN, Erten J Maternal hair zinc concentration in neural tube defects in Turkey. *Biol Trace Elem Res*. 1991; 30: 81-5.
97. Sazawal S, Black RE, Jalla S, Mazumdar S, Sinha A, Bhan MK. Zinc supplementation reduces the incidence of acute lower respiratory infections in infants and preschool children: a double-blind, controlled trial. *Pediatrics*. 1998; 102: 1-5.

98. Prasad As, Halsted Ja, Nadimi M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med.* 1961; 31: 532-46.
99. Cavdar AO, Arcasoy A Hematologic and biochemical studies of Turkish children with pica. A presumptive explanation for the syndrome of geophagia, iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly and hypogonadism. *Clin Pediatr (Phila).* 1972; 11: 215-23.
100. Cavdar AO, Arcasoy A, Cin S, Gumus H. Zinc deficiency in geophagia in Turkish children and response to treatment with zinc sulphate. *Haematologica.* 1980; 65: 403-8.
101. Arcasoy A, Akar N, Ors U, Delilbasi L, Karayalcin S. Ultrastructural changes in the mucosa of the small intestine in patients with geophagia (Prasad's syndrome). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990; 11: 279-82.
102. Litov RE, Combs GF Jr Selenium in pediatric nutrition. *Pediatrics.* 1991; 87: 339-51.
103. Thompson HJ, Ip C, Ganther HE Changes in ornithine decarboxylase activity and polyamine levels in response to eight different forms of selenium. *J Inorg Biochem.* 1991; 44: 283-92.
104. Kuppusamy UR, Dharmani M, Kanthimathi MS, Indran M. Antioxidant enzyme activities of human peripheral blood mononuclear cells exposed to trace elements. *Biol Trace Elem Res.* 2005; 106: 29-40.
105. Gurgoze MK, Aygun AD, Olcucu A, Dogan Y, Yilmaz E Plasma selenium status in children with iron deficiency anemia. *J Trace Elem Med Biol.* 2004; 18: 193-6.
106. Yetgin S, Altay C, Ciliv G, Laleli Y. Myeloperoxidase activity and bactericidal function of PMN in iron deficiency. *Acta Haematol.* 1979; 61: 10-4.
107. Yetgin S, Hincal F, Basaran N, Ciliv G. Serum selenium status in children with iron deficiency anemia. *Acta Haematol* 1992; 88: 185-8.
108. Luty-Frackiewicz A The role of selenium in cancer and viral infection prevention. *Int J Occup Med Environ Health.* 2005; 18: 305-11.
109. Jadhav M, Webb JK, Vaishnava S, Baker SJ. B12 vitamini deficiency in Indian infants. A clinical syndrome. *Lancet.* 1962; 32: 903-7.
110. Stabler S. P, Allen R.H. B12 vitamini deficiency as a worldwide problem. *Annu. Rev. Nutr* 2004; 24: 299–326.

111. Roschitz B, Plecko B, Huemer M, ark. Nutritional infantile B12 vitamini deficiency: pathobiochemical considerations in seven patients. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005; 90: 281-2.
112. Brocadello F, Levedianos G, Piccione F, Manara R, Pesenti FF. Irreversible subacute sclerotic combined degeneration of the spinal cord in a vegan subject. Nutrition 2007; 23: 622-4.
113. Jadhav M, Webb JKG, Vaishnava S, et al: B12 vitamini deficiency in Indian infants. Lancet 1962; 2: 71-90.
114. McPhee AJ, Davidson GP, Leahy M, Beare T. B12 vitamini deficiency in a breast fed infant. Arch Dis Child 1988; 63: 921-3.
115. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, ark. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med 1988; 318: 1720-8.
116. Andres E, Affenberger S, Zimmer J, ark. Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. Clin Lab Haematol 2006; 28: 50-6.
117. Baytan B, Özdemir Ö, Erdemir G, Güneş A. M. Çocukluk Çağında B12 vitamini Eksikliği Klinik Bulgular ve Tedavi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2007; 33: 61-4.
118. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, ark. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med 1988; 318: 1720-8.
119. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine derterminations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. Am J Med 1994; 96: 239-46.
120. Bay A, Öner A. F, Nalbantoğlu Ö, Demirtaş M, Açıkgöz M. Megaloblastik Anemili 45 Olgunun Klinik ve Hematolojik Yönden Değerlendirilmesi. Van Tıp Dergisi: 2006; 13: 46-8.
121. Shukla A, Agarwal KN, Shukla GS. Effect of latent iron deficiency on the levels of iron, calcium, zinc, copper, manganese, cadmium and lead in liver, kidney and spleen of growing rats. Experientia. 1990; 46: 751-2.

122. Shamah-Levy T, Villalpando S, Jáuregui A, Rivera JA. Overview of the nutritional status of selected micronutrients in Mexican children in 2006. *Salud Publica Mex.* 2012; 54: 146-51.
123. De la Cruz-Góngora V, Gaona B, Villalpando S, Shamah-Levy T, Robledo R. Anemia and iron, zinc, copper and magnesium deficiency in Mexican adolescents: National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex.* 2012 Apr; 54: 135-45.
124. Bay A, Pika ve demir eksikliği anemisinin oksidatif stres antioksidan kapasite ve eser elementler üzerine etkilerinin araştırılması. *Yan Dal Uzmanlık Tezi.* Yüzüncü yıl üniversitesi tıp fakültesi çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilim dalı çocuk hematoloji bilim dalı. Van. 2006.
125. Mikhailova L, Keon E, Raikova K Iron, copper and zinc content in healthy persons and iron-deficiency anemia patients *Vutr Boles.* 1981; 20: 114-21.
126. Gurgöze MK. Demir eksikliği olan çocuklarda çinko, bakır ve selenyum düzeyleri. *Tıpta Uzmanlık Tezi.* Elazığ 2001.
127. Mengubas K, Diab NA, Gokmen G, Ataman OY, Cavdar A, Cin S. Selenium status of healthy Turkish children *Biol Trace Elem Res.* 1996; 54: 163-72.
128. Hincal F, Yetgin S, Ataceri N Selenium status in Turkey. I. Serum selenium levels in infants and children in Ankara. *Biol Trace Elem Res.* 1989; 20: 161-7.