

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YENİDOĞANLARDA UMBLİKAL KORD KANINDA
VİTAMİN B12, HOMOSİSTEİN VE FOLAT
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Deniz BÜTÜN ÖZDAMAR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Gonca SANDAL

ISPARTA - 2019

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimi sürecinde daima yanımda olan, her sıkıntıda bize yol gösteren, çalışanlarını her zaman ailesinden bir birey olarak gören değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Rifat ÖRMECİ'ye,

Her zaman örnek bir doktor olan, ayrıca insani yaklaşımı ve hoşgörüsü ile desteğini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Gonca SANDAL'a,

Her zaman hoşgörü ve desteklerini hissettiğimiz, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığımız, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde büyük emeği geçen değerli hocalarım; Prof. Dr. Mustafa AKÇAM'a, Prof. Dr. Hasan ÇETİN'e, Prof. Dr. Özgür PİRGON'a, Doç. Dr. Ebru YILMAZ KESKİN'e, Dr. Öğr. Üyesi Mahmut KESKİN'e, Dr. Öğr. Üyesi Müjgan ARSLAN'a,

Hayatımın önemli bir parçasını oluşturan uzmanlık eğitim süremi paylaştığım, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, tüm asistan arkadaşlarıma,

Yardımlarından dolayı hastanemizin tüm hemşire ve personeline,

Hayatımın her aşamasında büyük emeği olan, zorlu tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimi sürecinde bana her zaman sonsuz destek olan, girdiğim sınavlarda ve tuttuğum nöbetlerde benimle birlikte uykusuz kalan değerli anneme ve babama,

Pediyatri ailesinin üyesi olan, her konuda desteğini ve sevgisini esirgemeyen, asla yalnız bırakmayan, donanımlı örnek bir Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı olacağından emin olduğum biricik canım kardeşime,

Pediyatri ailesinin üyesi olan, beni her zaman destekleyen sevgili eşime,

Saygı, sevgi ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Deniz BÜTÜN ÖZDAMAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLOLAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. B12 Vitamini	2
2.1.1. B12 Vitamininin Tanımı ve Tarihiçesi	2
2.1.2. B12 Vitamininin Molekül Yapısı ve Genel Özellikleri	2
2.1.3. Besinsel Kaynaklar	4
2.1.4. B12 Vitamini Gereksinimi	5
2.1.5. B 12 Vitamininin Emilimi, Depolanması ve Eliminasyonu	5
2.1.5.1. Kobalamin Bağlayıcı Proteinler	6
2.1.6. B12 Vitamininin Biyokimyasal Özellikleri	9
2.1.7. B12 Vitamininin Fizyolojik Önemi ve Fonksiyonu	11
2.1.8. B12 Vitamini Eksikliği	12
2.1.8.1. B12 Vitamininin Yetersiz Alımı	12
2.1.8.2. B12 Vitamini Emilim Bozuklukları	13
2.1.8.2.1. Doğumsal İntrensek Faktör Eksikliği	13
2.1.8.2.2. Imerslund-Grasbeck Sendromu (IGS)	13
2.1.8.3. B12 Vitamini Transport Bozuklukları	14
2.1.8.3.1. Haptokorrin (Transkobalamin I) Eksikliği	15
2.1.8.3.2. Transkobalamin II Eksikliği	15

2.1.8.4. B12 Vitamini Metabolizma Bozuklukları	15
2.1.8.4.1. Adenozilkobalamin Eksikliği (Metilmalonik Asidüri).....	16
2.1.8.4.2. Kombine Adenozilkobalamin ve Metilkobalamin Eksikliği (Metilmalonik Asidüri ve Homosistinüri)	16
2.1.8.4.3. Metilkobalamin Eksikliği (Homosistinüri).....	18
2.1.8.4.4. ABCD4 Gen Mutasyonu	18
2.2. Çocukluk Döneminde B12 Vitamini Eksikliği.....	19
2.3. B12 Vitamini Eksikliğinin Bulguları	20
2.4. B12 Vitamini Eksikliğinin Tanısı.....	21
2.5. B12 Vitamini Eksikliğinin Tedavisi.....	25
2.6. Homosistein.....	26
2.7. Folik asit.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	49
ÖZET.....	51
ABSTRACT	53
KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR DİZİNİ

AdoCbl	: Adenozilkobalamin
AHCy	: S-Adenozilhomosistein
AMN	: Amnionless reseptörü
ATP	: Adenozin trifosfat
Cbl	: Kobalamin
CH₃	: Metil grubu
cm	: Santimetre
CN	: Siyanür
CNCbl	: Siyanokobalamin
Co	: Kobalt
CoA	: Koenzim A
CUBN	: Kubilin reseptörü
dL	: Desilitre
DNA	: Deoksiribonükleik asit
fL	: Femtolitre
gr	: Gram
Hb	: Hemoglobin
HC	: Haptokorrin
HCl	: Hidroklorik asit
IF	: İntrensek faktör
IGS	: Imerslund-Grasbeck sendromu
kDa	: KiloDalton

kg : Kilogram
L : Litre
MCH : Ortalama eritrosit hemoglobini (Mean corpuscular hemoglobin)
MCV : Ortalama eritrosit hacmi (Mean corpuscular volume)
MeCbl : Metilkobalamin
mL : Mililitre
MMA : Metilmalonik asit
µg : Mikrogram
n : Sayı
ng : Nanogram
OH : Hidroksil grubu
OHCbl : Hidroksikobalamin
pg : Pikogram
RDW : Eritrosit dağılım genişliği (Red cell distribution width)
RNA : Ribonükleik asit
SAM : S-Adenozilmetiyonin
TC II : Transkobalamin II
THF : Tetrahidrofolat
GH : Gestasyonel hafta

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. B12 vitamini için önerilen günlük alım miktarları (34, 35)	4
Tablo 2. Yaş gruplarına göre normal hemoglobin ve MCV değerleri (35)	21
Tablo 3. Neonatal ve Maternal Karakteristik Özellikler.....	30
Tablo 4. Neonatal ve Maternal Laboratuvar Parametreleri	31
Tablo 5. Olguların umbilikal kord B12 vitamini, folat ve homosistein düzeyleri.....	32
Tablo 6. Umbilikal kord B12 vitamin düzeyi ile annelerin sosyo-ekonomik durumu arasındaki ilişki	33
Tablo 7. Umbilikal kord B12 vitamin düzeyi ile çocuk sırası grupları arasındaki ilişki	33
Tablo 8. Umbilikal kord B12 vitamin düzeyi ile anneleri yaşı arasındaki ilişki	34
Tablo 9. Umbilikal kord B12 vitamin düzeyi ile bebek cinsiyetleri arasındaki ilişki	34
Tablo 10. Gestasyonel hafta ile umbilikal kord B12 vitamini, folat ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişki	35
Tablo 11. Umbilikal kord B12 vitamin düzeyi ile annelerin haftalık et tüketimi arasındaki ilişki.....	36
Tablo 12. Umbilikal kord B12 vitamin düzeyi ile gebelikte çoklu vitamin kullanımı arasındaki ilişki	36
Tablo 13. Umbilikal kord B12 vitamin düzeyi ile annelerin MCV değerleri arasındaki ilişki	38
Tablo 14. Çalışmamızdaki umbilikal kord folat düzeyi ile umbilikal kord B12 vitamini arasındaki istatistiksel durum.....	38
Tablo 15. Umbilikal kord B12 vitamin düzeyi ile umbilikal kord homosistein düzeyleri arasındaki ilişki.....	39
Tablo 16. Umbilikal kord B12 vitamin düzeyi ile anne hemoglobin değerleri arasındaki ilişki.....	40
Tablo 17. Umbilikal kord B12 vitamin düzeyi ile annelerin MCV değerleri arasındaki ilişki.....	41
Tablo 18. Parite ve doğum ağırlığı ile umbilikal kord B12 vitamini, folat ve homosistein	

düzeyleri arasındaki ilişki.....42



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. B12 vitamini kimyasal yapısı.....	2
Şekil 2. B12 vitamininin emilimi	7
Şekil 3. Metiyonin sentezi.....	8
Şekil 4. Süksinil C.....	9
Şekil 5. Metiyonin ve süksinil CoA sentezi	17
Şekil 6. Periferik kan yaymasında hipersegmente nötrofil	20
Şekil 7. Kemik iliği yaymasında megaloblastik hücreler.....	21
Şekil 8. Yenidoğanların umbilikal kord B12 Vitamin Düzeyleri.....	32



1. GİRİŞ ve AMAÇ

B12 vitamini (kobalamin) hayvansal gıdalar ile karşılanan, bazı mikroorganizmalarca sentez edilen ve suda eriyen bir vitamin türüdür. Metilasyon reaksiyonları, deoksiribonükleik asit (DNA) sentezi, nörotransmitter sentezi ve homosistein-metiyonin döngüsü gibi vücutta önemli görevlerde rol alan kofaktördür (1, 2). Hücre yenilenmesi hızlı ve kısa olan dokular, B12 vitamini eksikliğinden daha çok etkilenmektedir (3).

Özellikle çocukluk döneminde, B12 vitamini eksikliği hızlı büyümeden dolayı daha büyük önem taşımaktadır (4-7). Bazı hastalarda sekonder enfeksiyon görüldüğü bildirilmiştir (2, 8-10). Alzheimer hastalığı, myelodisplastik sendrom, malignite, koroner kalp hastalığı, folik asit eksikliğiyle beraber nöral tüp defektleri gibi hastalıkların etiolojisinde, DNA sentez bozukluğu nedeniyle B12 vitamininin suçlanması önemini daha çok artırmaktadır (11-15). Tedavide gecikme başlıca nörogelişimsel açıdan ciddi ve geri dönüşümsüz komplikasyonlara neden olabilir. Ayrıca tedavi maliyeti oldukça düşüktür (3, 16). B12 vitamin eksikliğinin tanı ve tedavisi bu nedenle çok önemlidir. Klinik belirtilerin belirgin olmamasından dolayı, ağır olmayan B12 vitamin eksikliklerinde doğru tanı sıklıkta konulamamaktadır.

Türkiye’de çocuklarda özellikle demir eksikliği üzerine yapılmış çalışmalar varken B12 vitamini eksikliği hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, hastanemizde doğan yenidoğanların umbilikal kord kanındaki B12 vitamini ile yenidoğanların homosistein, folat düzeyleri, annenin tam kan sayımı ve demografik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hastanemizde doğan yenidoğanların umbilikal kord kanında B12 vitamini ve folat eksikliği sıklığını belirlemek olup, Isparta ilindeki anne ve bebeklerinin B12, folat düzeyleri hakkında dolaylı olarak bilgi sahibi olmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. B12 Vitamini

2.1.1. B12 Vitamininin Tanımı ve Tarihçesi

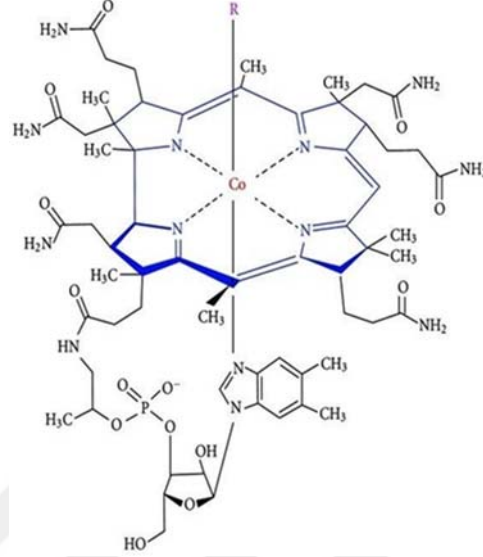
B12 vitamini, insan vücudunda sentezlenemeyen, suda eriyen, bazı mikroorganizmalar tarafından birçok enzimatik basamak neticesinde sentezlenen kompleks bir koenzimdir (1, 3, 18).

Pernisiyöz anemiyi 1855 yılında, Thomas Addison tanımlamıştır. Pernisiyöz anemi uzun seneler boyu ölümcül ve tedavisiz olan bir hastalık olarak görülmüştür (19). Anemili hastaların beslenmesi üzerinde, Georges R. Minot, William P. Murphy ve George H. Whipple çalışmalar yapmışlardır. Bu çalışmalar sonucunda pernisiyöz anemi tedavisinin hastalara karaciğer yedirilmesi gerektiğini bularak, 1934 yılında Nobel ödülü kazanmışlardır (19-22). X ışını kristallografisi ile B12 vitaminin moleküler formülünü, İngiliz araştırmacı Dorothy Hodgkin 1964 yılında bularak Nobel ödülü kazanmıştır (23).

2.1.2. B12 Vitamininin Molekül Yapısı ve Genel Özellikleri

B12 vitamininin merkezi yapısı "korrin" halka sistemi olarak adlandırılan bir sistemden meydana gelmektedir. Bir adet kobalt atomu ve onu çevreleyen indirgenmiş dört adet pirol halkası tarafından bu sistem oluşmaktadır. Pirol halkalarının azot atomları ile kobalt, koordineli şekilde bulunmaktır ve tek değerli iyonize kobalt (Co^+) şeklindedir. Hemoglobindeki porfirin sentezine benzer şekilde, 5-aminolevulinik asitten korrin halka sistemi sentezlenmektedir. Pirol halkalarından ikisi metan köprüsü yerine birbirleri ile doğrudan doğruya bağlanması, porfirinden farklıdır. Kobalt atomuysa koordinat bağıyla 5,6-dimetilbenzimidazol ribonükleotide bağlanmıştır. Benzimidazol tek azot atomu ile kobalta, diğer azot atomu ile alfa-N-glikozil bağı aracılığı ile riboza bağlı şekildedir. Ribo fosforik asitle, üç numaralı hidroksil grubu aracılığıyla esterleşmiştir. Korrin halkasında yer alan propiyonik asit ve ona peptit bağı ile bağlı aminoizopropanol aracılığıyla fosforik asit esterleşmiştir.

Bütün bu moleküler yapı ise kobalamin (Cbl) olarak isimlendirilir ve B12 vitaminiyle anlamdaştır (Şekil 1).



Şekil 1. B12 vitamini kimyasal yapısı

Kobalta bağlı olan farklı yan zincirlerine göre kobalaminlerin sınıflandırılması yapılmaktadır. Siyanokobalaminler (CNCbl), siyanür (CN) grubu içerenlerdir ve ilk keşfedilen B12 vitamini türevidir. Stabil bir bileşik olduğundan ilaç olarak kullanılmaktadır. Hidroksikobalaminler (OHCbl), hidroksil grubu (OH) içerenlerdir ve vücutta en çok bulunan B12 vitamini türevidir. Bu madde koenzim türlerinin prekürsürüdür. Maalesef ilaç şeklinde kullanıldığı zaman, transkobalamin-OHCbl kompleksine yönelik antikor geliştirdiği gösterilmektedir. Adenozilkobalaminler (AdoCbl) 5'deoksiadenozil grubu içerenlerdir. Metilkobalaminler (MeCbl), metil grubu (CH₃) içerenlerdir. AdoCbl ve MeCbl hücrelerde aktif koenzim olarak fonksiyonu görmektedirler (24).

Hücre sitoplazmasında siyanokobalamin ve hidroksikobalamin MeCb'ye dönüşmektedir. Mitokondride ise AdoCbl'ye dönüşmektedir. Cbl- Co⁺³'ün Cbl- Co⁺²'ye dönüşmesini sitoplazmik kobalamin redüktaz enzimi sağlamaktadır. Cbl- Co⁺²'nin Cbl- Co⁺¹'e indirgenmesini ise mitokondriyal kobalamin redüktaz enzimi sağlamaktadır (1, 25, 26).

2.1.3. Besinsel Kaynaklar

B12 vitamini bazı mikroorganizmalar tarafından sentezlenebilen, insan vücudunda üretilmeyen esansiyel bir vitamin türüdür. İnsan bağırsağındaki bakterilerce üretilen miktar çok az ve yetersizdir. B12 vitamin eksikliğinin ana nedeni diyetle yetersiz alınmasıdır (27, 28).

Kırmızı et (40-50 µg/100 gr), karaciğer başta olmak üzere peynir, yumurta ve süt gibi hayvansal gıdalar B12 vitamininin en önemli kaynaklarıdır. Bazı deniz ürünleri de B12 vitamini içermektedir. Baklagil türleri dışında, bitkisel besinler B12 vitamini içermez. Baklagil türü besinlerin kök kısmında, simbiyotik yaşayan mikroorganizmalarca B12 vitamini sentezlenir ve bitki tarafından emilerek tanelerin içinde bulunur. Su içinde yaşayan bazı saprofit bakteriler tarafından çok az miktarda B12 vitamini sentezlenebilmektedir. Dolayısıyla su da B12 vitamini için küçük ölçüde bir kaynak sayılabilmektedir (28-31).

B12 vitamini besinlerin proteinlerine nötr ve asit ortam ise ısıya dayanıklıdır bu yüzden besinlerin ısıtılmasıyla kaybolmamaktadır. Eskilerde 20 mg saf B12 vitamini elde etmek için yaklaşık bir ton hayvan karaciğeri kullanılmıştır. Günümüzde ise streptomisin üretirken ortaya çıkan *Streptomyces griseus* türü mantar kültüründen yan ürün şeklinde üretilmektedir. B12 vitamininin ticari preparatı siyanokobalamindir ve stabil bir yapısı olduğundan dolayı ilaç olarak kullanılmaktadır.

Megaloblastik aneminin bebeklik dönemindeki başlıca nedeni, annelerdeki ve dolayısıyla anne sütündeki B12 vitamini eksikliğidir. Anne sütü B12 vitamini ve anne kan serumu B12 vitamini düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Anne sütü ortalama 0,2-1,0 µg/L B12 vitamini içermektedir (32, 33).

2.1.4. B12 Vitamini Gereksinimi

Dünya Sağlık Örgütü B12 vitamini günlük gereksinim miktarını yetişkinler için 2,4 µg/gün, emziren anneler için 2,8 µg/gün, gebeler için ise 2,6 µg/gün şeklinde belirtmiştir. Çocuklar için ise günlük gereksinim 0,4-2,4 µg/gün arasında değişiklik göstermektedir (34).

Pernisiyöz anemili fakat komplike olmamış hastalara, parenteral yolla az miktarda verilen B12 vitamini (0,1 µg/gün) hematopoetik cevap oluşturarak, eksikliğin tüm bulgu ve belirtilerini önlemiş bulunmaktadır. Fakat 0,1 µg B12 vitaminini parenteral yerine oral alım ile karşılayabilmek için, emilim faktörü nedeniyle yüksek miktarda oral B12 vitamini verilmesi gerekmektedir.

Tablo 1. B12 vitamini için önerilen günlük alım miktarları (34, 35)

Yaş	Gereksinim (µg/gün)
0 - 6 ay	0,4
7 - 12 ay	0,5
1 - 3 yaş	0,9
4 - 8 yaş	1,2
9 - 13 yaş	1,8
14 - 18 yaş	2,4
>19 yaş	2,4
Gebe	2,6
Emziren anne	2,8

2.1.5. B 12 Vitamininin Emilimi, Depolanması ve Eliminasyonu

Gıdalar ile vücuda alınan B12 vitamininin sindirimi ve emilim süreci çok karışık bir döngüden oluşmaktadır. Tüm sindirim sistemi boyunca ağızdan

başlayarak ilerleyen zincirleme basamaklar ile gerçekleşmektedir. Fizyolojik miktarlardan daha fazla B12 vitamini ince bağırsaklara ulaştığında, jejunum ve ileumdan az oranda (%0,1- %1,0) pasif emilim gerçekleşmektedir. Aktif emilim için B12 vitaminin taşınması, hücre içine alınması, sekrete edilmesi ve yardımcı bazı proteinlere ihtiyaç vardır. Bu aşamaların herhangi bir basamağında ortaya çıkan engel, B12 vitamini emiliminde bozuklukla sonuçlanmaktadır ve B12 vitamin eksikliğine sebep olmaktadır (36).

2.1.5.1. Kobalamin Bağlayıcı Proteinler

İntrensek faktör (IF): Bir glikoproteindir. 11. kromozomda, gastrik intrensek faktör geninden kodlanmaktadır (GIF; 11q13). Mide fundus mukozasının pariyetal hücreleri aracılığı ile IF ve hidroklorik asit (HCl) birlikte sentezlenir. IF monomer formundan dimer formuna geçerek hızlı bir şekilde kobalamine bağlanır. Bir miligram IF yaklaşık olarak 30 µg kobalamine bağlanır. Günlük salgılanan IF miktarı 40-80 µg kobalamini bağlaması için yeterlidir. Kobalamin- IF kompleksi (Cbl-IF) ince bağırsak lümeninden emilmektedir ve proteolitik sindirime karşı dirençlidir. Diyet ile vücuda alınan kobalaminin %70'i emilmektedir (36-38).

Haptokorrin (HC): 'Transkobalamin I' veya 'R proteini' olarak da adlandırılan protein haptokorrindir. Farklı derecede glikolize olmuştur. 11. kromozomda, haptokorrin geninden kodlanmaktadır (TCN I; 11q12.1). Haptokorrinlerin plazmadaki başlıca kaynağı granülositlerdir. Ekzokrin bezlerin epitel ve duktal hücrelerinden daha az miktarda sentezlenmektedir. Safra, anne sütü, amniyon sıvısı, tükürük, gözyaşı, seminal sıvı gibi salgılarda da bulunmaktadır. Kobalaminlere en fazla afinite gösteren proteindir (36-38). B12 vitamininin mikroorganizmalar tarafından kullanılmasını ve üriner atılımını haptokorrinler azaltır.

Transkobalamin II (TC II): Glikolize olmamış bir proteindir. 22. kromozomda TC II geninden kodlanmaktadır (TCN II; 22q12-13). TC II endotel, enterosit, fibroblast, makrofaj ve hepatositler tarafından sentez edilir. Seminal sıvıda, serebrospinal sıvıda ve plazma içinde bulunmaktadır. Kendi kendine veya diğer proteinler ile kobalamine bağlandığı zaman polimerize olmaktadır. Kobalaminlerin

dokulara taşınmasında görev almaktadır (37, 39-41).

B12 vitamininin aktif emilimi altı aşamada olmaktadır, bunlar;

1. Ana kaynağı olan hayvansal besinler ile alınan kobalamin ağızda emilememektedir. Midede ise gastrik asit, pepsin ve proteazlar aracılığıyla serbestleşmektedir. Bu aşama B12 vitamin emiliminin esaslarındandır. Atrofik gastrit, aklorhidri gibi hastalıklarda B12 vitamini serbestleşmemektedir.

2. Tükürük hücreleri ve mide pariyetal hücrelerinden salgılanan R proteinin ile serbest kalan kobalamin bağlanarak kobalamin-R protein kompleksi oluşmaktadır.

3. Pankreatik enzimler aracılığıyla kobalamin-R protein kompleksi duodenumun alkali ortamında sindirime uğramaktadır. Kobalamin serbest kalarak aktif kobalamin formunu almaktadır.

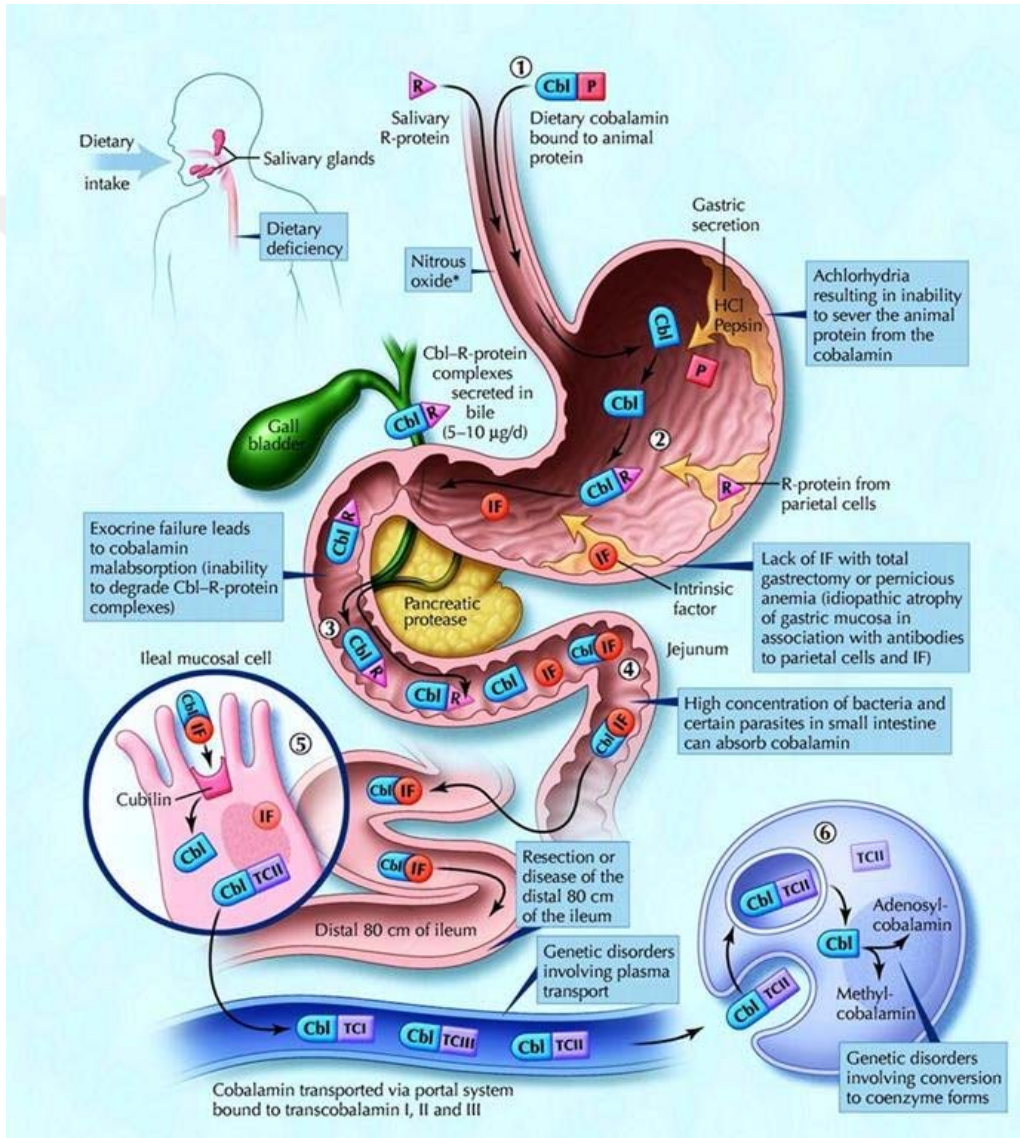
4. Mide pariyetal hücrelerinden salgılanan intrinsek faktör ile serbest kalan kobalamin bağlanarak kobalamin-IF kompleksi oluşturmaktadır.

5. Terminal ileumun mikrovillus membranında bulunmakta olan ve epitelyal 'Apoprotein A1, high density lipoprotein' metabolizmasında görevli özel reseptörler (kubilin ve amnionless) yoluyla, kobalamin-IF kompleksi (Cbl-IF) emilmektedir. Alkali ortam (pH: 6,4-8,4) ve divalent katyonlar (kalsiyum), reseptörlere bağlanması için gerekmektedir. Kubilin ve amnionless, CUBAM kompleksinin alt birimleridir. Amnionless ismi AMN gen mutasyonlu homozigot farelerde amnion bulunmadığından verilmiştir. Kobalamin IF'den, enterosit lizomunda ayrılmaktadır. Transkobalamin II'ye bağlanması sonucunda portal dolaşıma katılmaktadır.

6. TC II reseptör bağımlı endositozla, kobalamin-transkobalamin II kompleksi hücre içine girmektedir. Lizozomlarda TC II yıkılmaktadır. OHCbl formunda, kobalamin serbest kalmaktadır ve enzimatik yol ile aktif formları olan MeCbl ve AdoCbl'ye dönüşmektedir (Şekil 2) (38, 41).

Karaciğer hücrelerinde, vücuttaki B12 vitamininin çoğu (%90) depolanmaktadır. Diyetle alım durumuna göre, depolanan miktar 1-10 mg arasında değişmektedir. Depodan salınımı ise depolanan miktara göre değişmekle birlikte yaklaşık 0,5-8 µg/gün'dür. Safra içerisine sekrete edilen B12 vitamini miktarının

(yaklaşık 3 µg/gün) büyük bir kısmı ise enterohepatik siklus ile geri emilmektedir. Safradaki B12 vitamininin gaita ile atılımı ortalama 0,4 µg/gün'dür. B12 vitamininin enterohepatik dolaşımı ise IF'ye bağlıdır. IF eksikliğinde ise geri emilmeden tümü feçesle atılmaktadır. Plazma B12 vitamini seviyesi normalden yüksekse idrar yoluyla atılmaktadır. Deri ve diğer vücut salgıları diğer atılım şekilleridir. Besinle alınan miktar az ise, atılan miktar da önemli oranda azalmaktadır (36, 38).



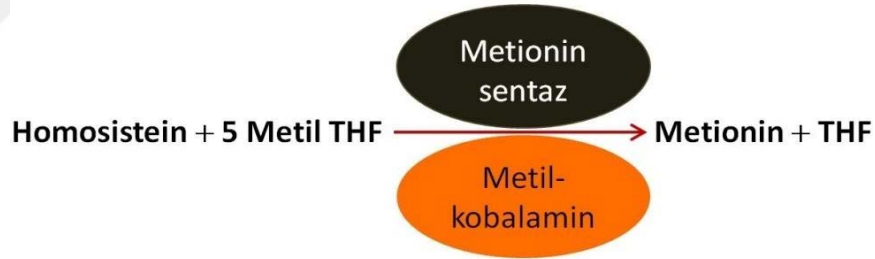
Şekil 2. B12 vitamininin emilimi (38)

2.1.6. B12 Vitamininin Biyokimyasal Özellikleri

B12 vitamini koenzim olarak fonksiyon göstermektedir. Bileşiklerinin hücre içinde sentezi için bazı enzimatik reaksiyonlar gerekmektedir. Plazmadaki kobalamin bileşğinde +3 değerlikli kobalt atomu bulunmaktadır ve stabildir. Aktif koenzim haline gelmeden önce, B12 vitamininin kobalt atomu labil olan +1 veya +2 değerlikli hale indirgenmesi gerekmektedir. Cbl-Co⁺³'ün Cbl-Co⁺²'ye indirgenmesini sitoplazmik kobalamin redüktaz enzimi, Cbl-Co⁺²'nin Cbl-Co⁺¹'e indirgenmesini mitokondriyal kobalamin redüktaz enzimi sağlamaktadır (1, 2).

B12 vitamini insan vücudunda 2 reaksiyonda koenzim görevi görmektedir;

Birinci Reaksiyon: Homosisteinden metiyonin aminoasiti sentezidir. Sitoplazmada metiyonin sentaz enzimi aracılığıyla gerçekleşmektedir. Koenzim olarak MeCbl ve aynı zamanda folik asit (N5-metiltetrahydrofolat) (5-metil- THF) bu reaksiyon için gereklidir (Şekil 3).



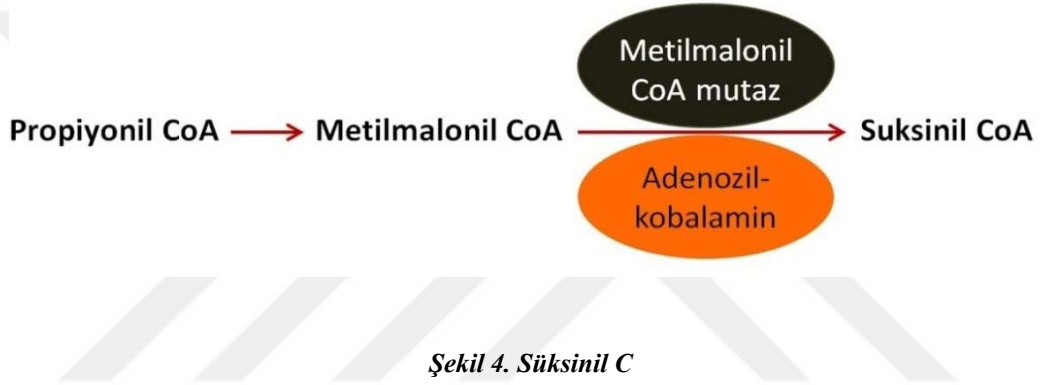
Şekil 3. Metiyonin sentezi

Metiyonin sentezi: Transport sistemi aracılığıyla, diyetle alınan metiyonin hücre içine taşınır. Hücresel metiyonin adenozeleşerek S-Adenozilmetiyonin (SAM) oluşur. Bu reaksiyon adenoze trifosfat (ATP)-L-Metiyonin S- Adenoziltransferaz enzimi aracılığı ile gerçekleşmektedir.

S-Adenozilmetiyonin: Metil grup vericisi olarak, birçok reaksiyonda görev alır. Metil grubundan ayrıldıktan sonra ise S-Adenozilhomosistein (AHCy) oluşmaktadır. Fosfatidilkolin, deoksiribonükleik asit (DNA), miyelin, melatonin, katekolaminler ve ribonükleik asit (RNA) sentezinde fonksiyon görmektedir.

Adenozilhomosistein: Hidrolaz enzimi tarafından S-Adenozilhomosistein, homosistein ve adenezine hidrolize edilmektedir. Sonra metiyonin sentaz enzimi tarafından homosistein tekrar metiyonine dönüşür (**remetilasyon**).

İkinci Reaksiyon: Metilmalonil koenzim A'nın (CoA) süksinil CoA'ya dönüşümü propiyonat katabolizmasında bir basamaktır. Metilmalonil CoA mutaz enzimi aracılığı ile gerçekleşmektedir. AdoCbl, bu aşamada koenzim olarak görevlidir (Şekil 4). Kobalamin eksikliğinde ise plazmada ve idrarda artmış metilmalonikasit (MMA) seviyeleri ve MMA birikimi olur ve bunun sonucunda sekonder yan etkiler gelişir (2, 40).



2.1.7. B12 Vitamininin Fizyolojik Önemi ve Fonksiyonu

Folik asit ile beraber hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli DNA sentezini yapmak, B12 vitamininin en önemli görevidir. Folik asitin aktif formu olan tetrahidrofolattan (THF) hücre içinde üretilen THF türevleri, pürin ve pirimidin bazlarının üretir. Bu türevlerin üretimi B12 vitamininin etkin koenzim formu olan MeCbl sayesinde gerçekleşir. Metil THF'nin metil grubu eksilerek THF'a dönüşmesi gereklidir. Bu olay homosisteinin metiyonine dönüştürülmesi olayına bağlı olarak gerçekleşir. Bu tepkimeye metiyonin sentaz reaksiyonu denir (25, 26, 42). Folik asidin aktif formu olan THF, B12 vitamini eksikliğinde hücre içinde azalmaktadır. Yine B12 vitamini eksikliğinde THF'nin MeCbl tarafından metillenmesiyle oluşan metil THF formu ise hücre içinde birikmektedir. Bu olaya metilfolat tuzağı denir. Bunun sonucunda folik asit döngüsü ve ona bağlı olan DNA sentezi bozulmaktadır (32, 38).

Hematopoetik sistemde eritrosit öncüsü ana hücrelerde çekirdeklerin bölünmesi yavaşlamaktadır fakat sitoplazmanın olgunlaşma hızı değişmez. Sonuçta anormal yapılı büyük hücreler oluşur ve normoblastların yerini alır (megaloblastik eritropoez). Bu arada bazı hücreler parçalanır ve ortadan kaldırılır (inefektif eritropoez). Kemik iliğinden kana geçen anormal hücreler nedeniyle periferik kanda makrositik, poikilositik eritrositler meydana çıkmaktadır. Kemik iliğinde granüosit ve trombosit üreten ana hücrelerin çoğalması, B12 vitamini eksikliği düzeyiyle bağlantılı şekilde bozulmaktadır. Sadece anemi değil bisitopeni veya pansitopeni de gelişebilmektedir (6, 7, 32).

Santral ve periferik sinir sistemindeki belirli nöronların normal yapı ve fonksiyonlarını devam ettirme görevi, B12 vitamininin ikinci önemli görevidir. Metiyonin ve onun türevi olan S- adozilmetiyoninin B12 vitamini eksikliğinde azalır. Bunun sonucunda miyelin ve nöron membranı fosfolipidlerinin transmetilasyonu bozulmaktadır. Sonuç olarak ise ana olarak spinal kord ve serebral korteksi tutan, demiyelinizasyon ve artmış nöron yıkımının beraber görüldüğü bir nörolojik bozukluk olan subakut kombine dejenerasyon gelişmektedir (4, 7, 9).

2.1.8. B12 Vitamini Eksikliği

Çocuklarda B12 vitamin eksikliğinin nedenleri dört grupta incelenir;

- Yetersiz alım
- Emilim bozuklukları
- Transport bozuklukları
- Metabolizma bozuklukları
-

2.1.8.1. B12 Vitamininin Yetersiz Alımı

Bebeklik dönemindeki B12 vitamini eksikliğinin en önemli nedeni, annedeki B12 vitamini eksikliğidir. Doğum öncesi plasenta yoluyla doğum sonrası özellikle anne sütüye beslenme süresince B12 vitamini alımı yetersiz olduğundan, bebeklerde erken dönemde eksiklik belirtileri gelişmektedir (28, 30-33).

B12 vitamini eksikliği günlük alım 2 µg/gün'den az olduğunda, tüm yaş gruplarında gelişmektedir. B12 vitamininin diyetsel eksikliği, sosyoekonomik durumu geride olan toplumlarda veya hayvansal protein almayan katı vejetaryen ve veganlarda görülmektedir. Diğer yandan sosyoekonomik durumu geri olan toplumlarda, hijyen kurallarına uyulmayarak hazırlanan gıdalarda yaşayan mikroorganizmalar, B12 vitamini açısından minör bir kaynak oluşturması sonucunda daha ağır B12 vitamini eksikliğini engellemektedir (28, 29, 31).

2.1.8.2. B12 Vitamini Emilim Bozuklukları

B12 vitamini diyet ile yeterli miktarda alındığı halde emiliminin sağlanamaması durumunda B12 vitamini eksikliği gelişir. İntrensek faktör eksikliği veya fonksiyon bozukluğu başlıca nedendir.

2.1.8.2.1. Doğumsal İntrensek Faktör Eksikliği

İntrensek faktör ile ilişkili genin (GIF; 11q13) mutasyonunu sonucunda gelişen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Bu durum IF fonksiyon bozukluğu yaratır ve mide pariyetal hücrelerinden IF salgılanamaz. IF'nin bağırsak lümeninde hızlı yıkılması, kobalamine karşı veya IF reseptörüne karşı afinitesinin az olması sonucunda fonksiyon bozukluğu oluşur. Mide mukoza yapısı ve asit salgısı normal olmasına rağmen, doğumsal IF eksikliği veya fonksiyon bozukluğu olabilmektedir. Metilmalonik asit ve homosistein seviyelerinde hafif yükselme olabilmektedir. Edinsel hastalıklarda görülebilen IF'ye veya mide pariyetal hücrelerine karşı oluşan antikor görülmemektedir (2, 36, 43). Klinik belirtilerin oluşumu intrauterin dönemde depolanan B12 vitamini düzeyine bağlı olarak 6-8 ay arasında görülebilirken, parsiyel eksiklik halinde ise 12 yaşına kadar gecikebilmektedir (44-46).

Gastrik mukozal hasar (koroziv hasar, atrofik gastrit) intrensek faktör üreten mukozanın kaybı ile meydana gelmektedir. Örneğin gastrik rezeksiyon, Crohn hastalığı, terminal ileum rezeksiyonu, ülseratif kolit varlığında B12 vitamini emilime sekonder gelişen B12 vitamin eksikliğini meydana gelmektedir (6, 38, 47). B12 vitamininin emilimini olumsuz etkileyen diğer sebepler; *H. pylori* enfeksiyonu, çölyak hastalığı, pankreas yetmezliği, ince bağırsaktaki bakterilerin aşırı çoğalması, *Giardia lamblia*, *Diphyllobothrium latum* (serbest Cbl veya IF-Cbl ile beslenir), *Strongyloides stercoralis* gibi paraziter enfeksiyonlar ve şelatörler örnek verilebilir (fitatlar, kalsiyum, etilen diamin tetra asetik asit-EDTA) (6, 38).

2.1.8.2.2. Imerslund-Grasbeck Sendromu (IGS)

Proteinüri ve gastrointestinal selektif kobalamin emilim bozukluğu ile seyreden otozomal resesif geçişli kalıtsal hastalıktır. Imerslund-Grasbeck sendromu bütün dünyada görülmekle beraber, Finlandiya ve Ortadoğu ülkelerinde de sık görülmektedir. Imerslund tarafından Norveç’li hastada, Grasbeck ve ark. tarafından da Finlandiya’lı hastada ilk kez tanı konulmuştur (48). İleum üzerindeki kubilin-amnionless reseptör kompleksini kodlayan genlerin mutasyonuna bağlı olarak gelişmektedir. Kubilin kodlayan gendeki (CUBN; 10p13) mutasyonda Fin tipi megaloblastik anemi, amnionless kodlayan gendeki (AMN; 14q32.32) mutasyondaysa Norveç tipi megaloblastik anemi olmaktadır. Her iki gendeki mutasyonlar ise Ortadoğu kökenli hastalarda görülebilmektedir.

Terminal ileumun mikrovillus membranında, kubilin ve amnionless proteinleri bulunmaktadır. Kobalamin-IF kompleksi, ileum epitel hücrelerinden endositozisi ve epitelyal ‘Apoprotein A1, high density lipoprotein’ metabolizması için gerekli olan reseptör fonksiyonlarını görmektedir. Yolk kesesinde ve böbrek proksimal tubülüsünde yüksek oranda eksprese olmaktadır. Amnionless ve kubilin, CUBAM kompleksinin alt birimidir. Dolayısıyla bu iki proteini etkileyen mutasyonlar sonucunda CUBAM kompleksinin fonksiyonu bozulmaktadır. Bunun sonucunda B12 vitamini emilim bozukluğu oluşmaktadır (38, 49, 50). CUBAM reseptörü renal proteinin geri emilimi için gerekmektedir. Hastaların %90’ından daha yüksek oranda, renal tubüler protein geri emiliminin bozuk olması sebebiyle proteinüri olmaktadır. Fakat proteinüri dışında böbrek fonksiyonları normaldir (48). 25-hidroksi vitamin D’yi bağlayan protein kompleksinin geri emilimini kubilin sağlamaktadır. Dolayısıyla Imerslund-Grasbeck sendromunda vitamin D eksikliği görülmektedir. Mide yapısı, asit salgısı ve IF sentezinde Imerslund-Grasbeck sendromunda sorun yoktur. Büyüme gelişme geriliği, tekrarlayan enfeksiyonlar ve megaloblastik anemi gibi B12 vitamini eksikliğine bağlı spesifik olmayan belirlerle Imerslund-Grasbeck sendromunun kliniği ortaya çıkar. Laboratuvarda ise homosistein ve metilmalonik asit düzeylerinde artma görülür. Parsiyel defektlerinde ise klinik belirtileri geç başlangıçlı ve daha hafiftir.

2.1.8.3. B12 Vitamini Transport Bozuklukları

B12 vitaminin taşınmasında görevli proteinler üretilirken çeşitli bozukluklar olması sonucunda B12 vitamin eksikliği gelişebilmektedir.

2.1.8.3.1. Haptokorrin (Transkobalamin I) Eksikliği

Haptokorrin üreten genin (TCN1; 11q12.1) mutasyonu sonucunda gelişir. Serum B12 vitamini değeri düşüktür. Fakat TC II'ye bağlı B12 vitamini değerleri normal aralıkta olduğundan eksiklik belirtileri yoktur. Metilmalonik asit ve homosistein değerleri normal aralıktadır. Bu olay psödokobalamin eksikliği de isimlendirilebilir.

2.1.8.3.2. Transkobalamin II Eksikliği

Kobalamin taşıyıcı proteinden, TC II'yi üreten gende (TCN2; 22q12.2) homozigot veya heterozigot mutasyon sonucu oluşan, otozomal resesif geçişli kalıtsal hastalıktır. TC II, hücre içine girmesi ve kobalaminin bağırsaklardan kana geçmesi için ihtiyaçtır. Haptokorrin düzeyi normal düzeyde olması sebebiyle serum B12 vitamini seviyeleri de normal sınırdadır. Fakat kobalaminin hücre içine alınması sorunlu olduğundan eksiklik belirtileri ortaya çıkmaktadır ve belirtiler erken zamanda başlar. Hastalar tedavi edilmediği takdirde mental gerilik ve nörolojik bozukluklar 6-30 ay süre aralığında gelişebilir (41, 51, 52).

2.1.8.4. B12 Vitamini Metabolizma Bozuklukları

Hücre içinde aktif olarak bulunan AdoCbl ve MeCbl'e, B12 vitamini dönüşmektedir. Her iki kofaktör farklı iki reaksiyon ile koenzim görevi görmektedir (Şekil 5) (1, 3);

1. Metiyoninsentezi; homosistein ve THF'den metiyonin sentaz enzimiyle
2. Süksinil CoA sentezi; metilmalonil CoA'dan metilmalonil CoA mutaz enzimiyle oluşmaktadır.

2.1.8.4.1. Adenozilkobalamin Eksikliği (Metilmalonik Asidüri)

Metilmalonil CoA mutaz enzimi ile metilmalonil CoA, süksinil CoA'ya dönüşür. Bu reaksiyon için koenzim olarak AdoCbl gereklidir. AdoCbl eksikliğinde ise bu reaksiyon gerçekleşemediğinden plazmada ve idrarda metilmalonik asit (MMA) seviyeleri artar. MMA birikimine neden olur.

AdoCbl sentezlenemeyen hastalar ise B12 vitamini tedavisine yanıtı vardır. AdoCbl eksikliği CblA ve CblB tipi metilmalonik asidüri olarak iki gruba ayrılır (53).

CblA Tipi Metilmalonik Asidüri: AdoCbl sentezinde mitokondrideki kobalaminin redüksiyonu ve AdoCbl meydana getirmek üzere adenozilasyon son iki adımındır. Kobalaminin mitokondri içine girememesi sonucunda AdoCbl üretilemez ve metilmalonik asidüri meydana gelir (54).

CblB Tipi Metilmalonik Asidüri: Kobalamin transferaz enzimini kodlayan MMAB genindeki (12q24.11) mutasyon sonucunda AdoCbl sentezlenememektedir ve metilmalonik asidüri meydana gelir. Doğumdan sonra 6. aya kadar proteinli besin ile beslenme sonrası klinik belirtiler verir. Bu klinik bulgular hipotoni, dehidratasyon, beslenme bozukluğu, tekrarlayan kusma, büyüme gelişme geriliği ve hepatomegalidir ve bulgular hızlı ilerler. Mortalitesi yüksektir. Metilmalonik asidüri, metabolik asidoz, ketonüri, hiperamonyemi, hiperglisinemi ve pansitopeni görülmektedir. Serum kobalamin düzeyi ise normaldir (55).

2.1.8.4.2. Kombine Adenozilkobalamin ve Metilkobalamin Eksikliği (Metilmalonik Asidüri ve Homosistinüri)

Metilmalonil CoA mutaz ve metiyonin sentaz enzimlerinin aktivitesi, AdoCbl ve MeCbl koenzimlerinin düzeylerinde azalma sebebiyle etkilenmektedir. Bunun sonucunda kombine metilmalonik asidüri ve homosistinüri gelişmektedir. Hastalığın farklı çeşitleri in vitro hücre komplementasyon göre CblC, CblD, CblF şeklinde üç gruba ayrılır (56, 57).

CblC Tipi Metilmalonik Asidüri ve Homosistinüri: En sık görülen B12

vitamini metabolizması doğumsal bozukluğudur. MMACHC geninin (1p34.1) homozigot ve heterozigot mutasyonu sonucunda oluşur. İlk bir ay içinde hastaların üçte biri kaybedilir. Bazı CblC hastalığında dört yaşından sonra, hafif mutasyonda ise 20 yaşından sonra hastalık meydana çıkabilir. Geç başlangıçlı CblC hastalığında tedaviye yanıtı ve yaşam süreleri daha iyidir. Erken başlangıçlı hastalara göre nörolojik etkisi daha azdır ve daha az sekel bırakmaktadır (58, 59).

CblD Tipi Metilmalonik Asidüri ve Homosistinüri: Kobalamindeki +3 değerlikli kobaltı +2 değerliğe indirgeyen kobalamin redüktaz enziminde, MMADHC genindeki (2q23.2) mutasyonlar ile defekt meydana gelir. Bunun sonucunda metilmalonik asidüri ve homosistinüri olmaktadır. Megaloblastik anemi, nörolojik bozukluklar (hipotoni, serebral atrofi, konvülsiyon, mental retardasyon, spastisite) ve tromboemboliye sekonder serebrovasküler hastalık görülebilmektedir (60).

CblF Tipi Metilmalonik Asidüri ve Homosistinüri: LMBRD1 genindeki (6q13) homozigot ve heterozigot mutasyona bağlı olarak ortaya çıkan metilmalonik asidüri ve homosistinüri tablosudur. Kobalaminin lizozomdan sitoplazmaya salınımında defekt vardır. Lizozomlarda B12 vitamini birikimi olur. Hastalarda düşük doğum ağırlığı, büyüme ve gelişme geriliği, beslenme bozuklukları, stomatit, deri döküntüleri, tekrarlayan enfeksiyonlar görülebilir. Kan ve idrarda metilmalonik asit ve homosistein düzeyleri yüksektir (61).

2.1.8.4.3. Metilkobalamin Eksikliği (Homosistinüri)

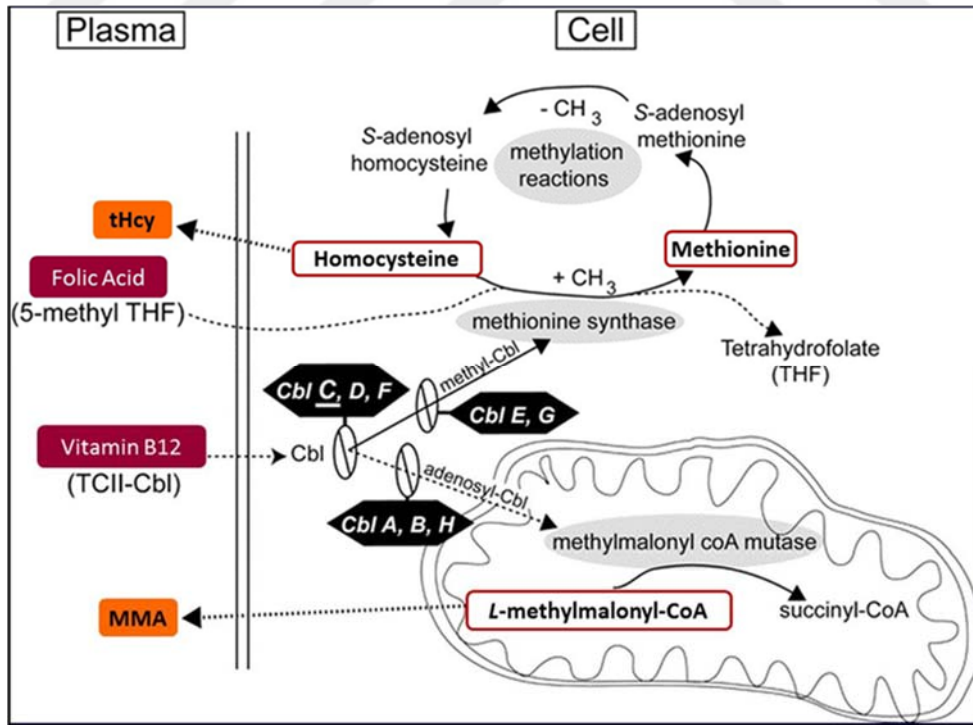
Metiyonin sentaz enzim aktivitesi, metilkobalamin koenzim sentezinin bozukluğuna bağlı olarak azalma gösterir ve bunun sonucunda homosistinüri ve hipometiyoninemi olur. İn vitro hücre sınıflamasına göre CblE, CblG şeklinde ikiye ayrılır (62).

CblE Tipi Homosistinüri: Metiyonin sentaz redüktaz gen (5q15.31) mutasyonu sonucunda oluşan otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Metiyonin sentaz enzim aktivitesi normal düzeydedir. AdoCbl sentezi olmaktadır fakat MeCbl sentezinde bozukluk mevcuttur (63).

CblG Tipi Homosistinüri: Metiyonin sentaz gen (1q43) mutasyonu sonucunda oluşan otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. CblG hücreleri ile SAM bağlanması gerçekleşmemektedir. Megaloblastik anemi, homosistinüri ve hipometiyoninemi olması karakteristik laboratuvar belirtilerdir (64).

2.1.8.4.4. ABCD4 Gen Mutasyonu

Peroksizomal membranla transportla (import-export) görev yapan ABC proteinini ABCD4 geni kodlamaktadır. B12 vitamininin lizozomdan salınması için ABC proteini gereklidir. 'ATP-Binding Cassette, Sub-Family D -ALD-, Member 4' geninde (ABCD4; 14q24.3) defekt sonucu hastalık oluşmaktadır. Lizozomal membran proteinleri olan; LAMP1 ve LMBD1 proteini, ABC grubu proteindir. LMBD1 eksikliğinde CblF Tipi Metilmalonik Asidüri ve homosistinüride oluşur. Hastalıklarda benzer klinik özellikler görülmektedir (65).



Şekil 5. Metiyonin ve süksinil CoA sentezi

2.2. Çocukluk Döneminde B12 Vitamini Eksikliği

B12 vitamini eksikliğinin klinik bulguları ve etiyolojisi yaş gruplarına göre değişiklik göstermekle beraber, en sık sebep diyetsel alım eksikliğidir (27, 32, 66).

Semptomları olmayan pernisiyöz anemili anneler, antenatal dönemde tedavi edilmediği zaman serumda ve sütte B12 vitamini seviyeleri düşük olur. Bunun sonucunda yenidoğan bebeğin B12 depoları etkilenir. Postnatal dönemde bu annelerin sütü ile bebeklerin beslenmesi neticesinde B12 vitamini deposu bebeğe yeterli seviyede gelmez. Erken dönemde eksiklik belirtileri ve kalıcı nörolojik hasar gelişebilir. Yeterli miktarda B12 vitamini deposuna sahip sağlıklı süt çocuklarında ise serum B12 vitamini düzeyleri 6. aya doğru azalmaktadır. Ek gıda ile diyetsel alım sağlanmalıdır (10, 27, 32). Büyük çocuklarda ve adölesanda B12 vitamin eksikliği ise yetişkindekine benzer sebeplerden kaynaklanmaktadır (38). B12 vitamininden zayıf diyet, mide ve bağırsak hastalıkları da B12 vitamini eksikliği ile sonuçlanmaktadır.

2.3. B12 Vitamini Eksikliğinin Bulguları

Özellikle hızlı proliferen olan intestinal ve hematolojik sistemlerde B12 vitamini eksikliği durumunda DNA sentez bozukluğunun gelişmektedir. Santral sinir sistemi miyelinizasyonu, metiyonin sentez bozukluğuna bağlı olumsuz etkilenir (1, 3, 16). Anemi ve nörolojik semptomlar bazı hastalarda daha hafiftir. Ana belirtiler; stomatit, iştahsızlık, kilo alamama, ishal veya kabızlıktır.

B12 vitamini eksikliği sonucunda anemisi olan hastaların, genellikle nötropeni ve trombositopeninin beraberlik gösterdiği makrositer anemi görülmektedir. Anemi başlangıcı yavaştır. Hastaların halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı belirtileri olması haricinde çoğunlukla asemptomatiktirler (6).

Nörolojik belirtilerin başlıca sebebi sinir hücrelerindeki ilerleyici demiyelinizasyondur ve B12 vitamin eksikliğinde görülür. Sinir sistemi belirtileriyle anemi derecesi arasında bir korelasyon bulunmamaktadır. Hematolojik bulgular oluşmadan önce, nörolojik ve psikiyatrik bulgular ortaya çıkabilmektedir (9, 16, 67). Fosfatidilkolin miyelinizasyonda ihtiyaçtır. Sentezi için SAM'a dönüşecek

metiyonin, B12 vitamini eksikliğinde üretilmemektedir. Ayrıca metilmalonil CoA'nın süksinil CoA'ya dönüşmemesi nedeniyle propiyonil CoA ve metilmalonil CoA birikir. Yağ asidi sentezinde metilmalonil CoA, malonil CoA'nın kompetitif inhibitörüdür ve anormal dallı zincirli yağ asitleri sentezine sebep olmaktadır. İlk aşamada miyelin kılıfında şişme, intramiyelin vakuoller ve miyelin lamelinde ayrılma olur. Bu patolojik durum sürdüğünde ise, miyelin dejenerasyonunu gliosis ve aksonal hasar başlar. Santral sinir sisteminde miyelinizasyonun en hızlı süreci, gebelik üçüncü trimester ve süt çocukluğu dönemindedir. Yenidoğan döneminde diffüz serebral atrofi ve hipoplazi görülebilmektedir. Ana belirtiler; emmede zorluk, uykuya eğilim, hipotonik infant veya hipertoni, konvulzyon ve komadır. Daha büyük çocuklarda mental ve motor fonksiyonların azalması veya gelişim geriliği, uykuya meyil, nistagmus, ensefalopati, konvulzyon, subakut kombine dejenerasyon, ekstrapiramidal bulgular, nöropati ve davranış bozuklukları saptanabilmektedir (16, 68).

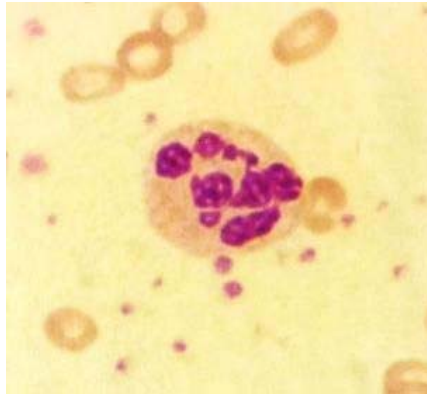
Subakut kombine dejenerasyon B12 vitamini eksikliğine bağlı oluşan nörolojik bir sendromdur. 1900 yılında Russel tanımlanmıştır. Subakut kombine dejenerasyonda spinal kordun posterior ve lateral kolonlarının dejenerasyon olur. Alt ekstremitelerde ön planda periferik sinir hasarı görülür. Ekstremitelerde distalde bilateral simetrik uyuşmaya ek olarak karıncalanma hissi de görülür. Derin ve yüzeysel duyu kaybı olur. Alt ekstremitelerde kas gücü kaybı, hiporefleksi/arefleksi, hiperrefleksi ve patolojik refleks sık rastlanan diğer belirtilerdir. Halüsinasyon, apati, kişilik değişiklikleri ek olarak görülebilmektedir. Serebral semptomlar ve optik sinir hasarı dejenerasyonu gelişebilir. Eğer B12 vitamini eksiklik tedavisinde geç kalmırsa, oluşan nörolojik hasar progresiftir. Hasarın şiddeti klinik bulguların süresi ile doğrudan ilişkisi vardır (5, 11, 16).

2.4. B12 Vitamini Eksikliğinin Tanısı

Tanısında doğru bir anamnez önemlidir. Annenin ve çocuğun beslenme şekli, çocuğun ek gıdaya başlama zamanı sorulmalıdır. Ayrıca eşlik eden hastalıklar, kullanılan ilaçlar, paraziter hastalıklar veya gastrointestinal sistem cerrahisi sorgulanmalıdır. Ayrıntılı bir fizik muayene ile özellikle nöroloji sistem muayenesi ve bilişsel fonksiyonlar değerlendirilmelidir.

B12 vitamini eksikliğinin kesin tanısı serum düzeyinin ölçümü ile konur. Normal serum değeri, kullanılan laboratuvar metoduna ile değışmekle birlikte yaklaşık 200-900 pg/mL'dir. Megaloblastik anemi olma riski ise 80-100 pg/mL altında daha yüksektir. B12 vitamini eksikliği sonucunda folik asidin hücre içine alımı ve kullanımının bozular. Bunun sonucunda serum folik asit seviyeleri normal veya artmış düzeydedir (34, 39).

Laboratuvar tetkikinde tam kan sayımı, periferik kan yayması, kemik iliği incelemesi, metilmalonik asit ve homosistein düzeyleri bakılmalıdır. Bu laboratuvar sonuçları ile B12 vitamin eksikliği ve etiyojisi araştırılır (69). B12 vitamin eksikliği anemisine sekonder tam kan sayımında; hemoglobini değeri yaşa göre azalmaktadır. Ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) yaşa göre artmaktadır (Yaşla göre normal Hb ve MCV değeri; Tablo 2). Eksiklik düzeyi hafif olan hastaların periferik yaymasında makrositoz görülebilir fakat spesifik değildir. Ayrıca B12 vitamini eksikliği anemisine; demir eksikliği, kronik hastalık anemisi veya talasemi minör eşlik ediyorsa MCV'de artış görülmeyebilir. RDW (alyuvar dağılım genişliği) artmıştır, anizositoz görülür. Sıklıkla nötropeni ve trombositopeni ile beraber görülür. Periferik yaymada hipersegmente nötrofiller, Howell-Jolly cisimcikleri, bazofilik noktalanma, oval makrositler, anizositoz ve poikilositoz görülür. 100 tane segmentli nötrofil arasında beş segment içeren en az beş tane nötrofil görülmesi veya ≥ 6 segmentli bir veya daha fazla sayıda nötrofil görülmesi nötrofil hipersegmentasyonudur (Şekil 6) (6, 27, 35).



Şekil 6. Periferik kan yaymasında hipersegmente nötrofil

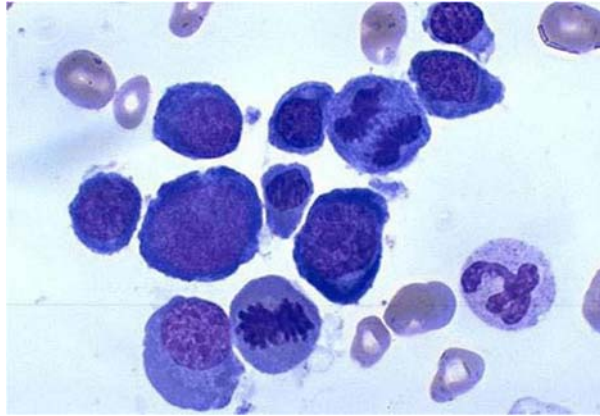
Transferrin saturasyonu, laktat dehidrogenaz, bilirübin ve demir seviyelerinde

inefektif eritropoeze bağlı artış görülür. Bu değişiklikler B12 vitamin anemisine özgün değildir.

Tablo 2. Yaş gruplarına göre normal hemoglobin ve MCV değerleri (35)

Yaş	Hemoglobin (g/dL)	MCV (fL)
Doğum	14,5-22,5	95-121
0-1 ay	10-18	85-123
1-6 ay	9-14	74-108
6 ay-2 yaş	10,5-13,5	70-86
2-6 yaş	11,5-13,5	75-87
6-12 yaş	11-15,5	77-97
12-18 yaş (kız)	12-16	78-102
12-18 yaş (erkek)	13-16	78-98

Kemik iliği yaymasında ise megaloblastik değişiklikler görölmektedir. Megaloblastlarda geniş bir sitoplazma ve olgunlaşmamış çekirdeği gösteren ağsı nükleer kromatinler mevcuttur. Eritroid seride hiperplazi ve ge dönemde nükleuslu megaloblastik eritrositler vardır. Çekirdek sitoplazma uyumsuzluğu nedeniyle dev metamiyelositler, artmış hipersegmente ve büyük megakaryositler görülür (Şekil 7).



Şekil 7. Kemik iliği yaymasında megaloblastik hücreler (70)

Hemoglobin ve B12 vitamini düzeyleri, B12 vitamininin fonksiyon bozukluğunda normal sınırlardadır. Tanı için serum MMA ve homosistein düzeylerine bakılır. Artmış serum MMA seviyesi; makrositoz, anemi veya diğer eksiklik belirtilerinden erken meydana gelmektedir. Artmış serum homosistein seviyesiye serebral hastalıklar nöral tüp defekti, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gelişimi gibi hastalıklara etkileri sebebiyle önem taşımaktadır (13, 23, 27). Serum MMA ve homosistein seviyeleri B12 vitamini tedavisi ardından kısa süre sonra normal sınırlara gelir. Homosistein metabolizması, B12 vitamini haricinde, folik asit ve B6 vitamininden de etkilenmektedir. Bu sebeple B12 vitamin eksikliği tanısı için artmış MMA düzeyleri homosisteinden daha spesifiktir (56).

B12 vitamini emilim bozukluğunun ayırıcı tanısı **Schilling Testi** ile yapılabilmektedir. Ancak radyoaktif izotop kullanımı sonundaki etik problemler sebebiyle uygulanamamaktadır (71, 72). Test üç aşamadan oluşmaktadır;

İlk aşamada intestinal sistemden emildikten sonra idrarla atılım miktarını ölçebilmek için radyoaktif işaretli B12 vitamini (CNCbl), açlık sonrası ağız yolu ile hastaya verilir. 1000 µg radyoaktif olmayan B12 vitamini intramusküler olarak uygulanır. Sağlıklı insanlarda ağız yoluyla verilen radyoaktif B12 vitamininin idrarla atılımı %15'in üzerindeyken, emilim bozukluğu olan hastalarda ise %5'in altında olmaktadır (27).

İkinci aşama; ilk testten 72 saat sonra radyoaktif işaretli B12 vitamini, kapsül içinde 30 mg IF ile beraber verilir. Eğer sorun IF eksikliği ise radyoaktif B12 vitamininin idrarla atılımı normal değer aralığındadır. Eğer emilim gerçekleşmez ise ileal B12 vitamini emilim bozukluğu (Imerslund-Grasbeck sendromu) veya TC II eksikliği mevcuttur (50, 51).

Üçüncü basamak Schilling testinde; gastrointestinal sistemde mikroorganizmaların aşırı çoğalmasına sekonder gelişen B12 vitamini eksikliği araştırılmaktadır. B12 vitamini kullanan mikroorganizmaları elimine etmek amacıyla antibiyotik tedavisiyle bağırsak temizliği yapılır, sonra B12 vitamininin idrarla atılımının normal aralıkta olması beklenir.

B12 vitamini veya folik asitin DNA sentezi üzerindeki etkisini

değerlendirmek için **Deoksiüridin Supresyon Testi** kullanılmaktadır. Timidilat sentaz enziminin koenzimi B12 ve folik asittir. Hücrel B12 vitamini veya folik asit eksikliğinde enzim aktivitesinin azaldığını görülür. Hücre içinde deoksiüridinin biriktiğini gösteren invitro duyarlı bir testtir. Timidilat sentaz deoksiüridini timidine dönüştür. Hücrelere radyoaktif işaretli deoksiüridin ve B12 vitamini ile metil THF katılarak incelenmektedir. B12 vitamini ve folik asit eksikliği olan hastalarda, kemik iliği kültürlerinde baskılanma %20'den fazladır. B12 vitamini eksikliği olan kemik iliğinde folik asit ile, folik asit eksikliği olanda ise B12 vitamini ile düzelme olmamaktadır, böylelikle B12 vitamini ve folik asit eksikliği ayrımı da yapabilir (71, 72).

B12 vitamini eksikliği saptanan hastada B12 vitamininin tedavi dozunda (100-1000 µg) intramusküler uygulanma sonrasında biyokimyasal, hematolojik ve nörolojik bozukluklar hızla düzelmektedir. Böylelikle tedaviden de tanıya gidilebilmektedir.

B12 vitamini eksikliğinde daha nadir nedenler için TC II düzeylerinin ölçümü, fekal atılım testi, aminoasit ölçümü, IF ve mide pariyetal hücrelerine karşı gelişen antikörlerin ölçümü gibi testler de yapılabilmektedir.

2.5. B12 Vitamini Eksikliğinin Tedavisi

Ciddi anemi ve kalp yetmezliği belirtileri olan hastada, öncelikle hastanın yaşamsal fonksiyonları kontrol altına alınmalıdır. Yavaş bir şekilde kan transfüzyonu uygulanmalıdır. Transfüzyon ile birlikte kemik iliğinde eritroid seri etkilenmektedir. Bu nedenle transfüzyon öncesi kemik iliği incelemesi ve gerekli kan tetkikleri yapılmalıdır (73).

Hızlı tedaviye ihtiyaç yoktur. Acil şartlarda yüksek dozda B12 vitamini verilmesi gerekli değildir. Ağır anemisi olan hastalarda yüksek doz B12 vitamini tedavisi sonrasında, potasyum hücre dışından hücre içine geçer. Hipokalemiyi önlemek için potasyum desteği verilmesi gerekebilmektedir. Ağır eksikliklerde tedavinin düşük dozlarda başlanması önerilir (73).

B12 vitamin eksikliğinde prognoz, eksikliğin şiddeti ve süresiyle doğrudan bağlantılıdır. Bu nedenle erken tanı konulup, tedaviye erken başlanmalıdır. B12

vitamini eksikliği, altta yatan nedene göre tedavi edilmelidir. Hafif eksikliği olan ve bulguları olmayan hastada B12'den zengin diyet önerilmeli ve altta yatan durumun düzeltilmesi yeterli olur. Fakat çoğu hastada B12 vitamini tedavisi verilmesi gerekmektedir. Hastanın tedaviye cevabı ve laboratuvar parametrelerindeki düzelmeye göre, B12 vitamininin dozu ve verilme sıklığı belirlenmektedir (73).

B12 vitamininin ülkemizdeki siyanokobalamin formları 1000 µg'lık ampül ve hidroskobalamin içeren B kompleks ampül şeklindedir. Bu iki preparatın farmakokinetik özellikleri birbirinden farklıdır. Siyanokobalamin 1000 µg uygulanmasından yaklaşık 150 µg vücutta kalır kalanı idrarla atılır, hidroskobalaminin ise tek dozundan sonra vücutta kalan kısmı siyanokobalaminine göre daha fazladır. Semptomatik anemi bulguları ve nörolojik bulgular eşlik etmesi durumunda tedaviye parenteral olarak başlanması önerilmektedir fakat semptomları hızla düzelttiği halde tek doz yeterli olmamaktadır. Semptomlar düzeldikten sonra da oral doza geçilmelidir. İdame doza geçildiğinde ise ayda bir siyanokobalamin ve her iki üç ayda bir hidroskobalamin uygulanması gerekmektedir. Bu ilaç hem parenteral hem de oral tedavide kullanılabilir. Önemli olan tedaviye yanıt takiben uygun dozda B12 vitamini verilmesidir (73).

Tedavi süreci sebeplerine göre belirlenir: Diyetle yetersiz alıma bağlıysa, eksiklik bulguları düzeldikten sonra yaşına uygun olacak şekilde B12 vitamini alımı (diyet ile veya multivitamin desteği ile) sağlanmalıdır. Kobalamin emilim bozukluğu varsa ve altta yatan sebep tedavi edilmelidir (örneğin; parazitoz). Tedavisi mümkün değilse veya kobalamin metabolizma bozukluğu varsa ömür boyu B12 vitamini kullanımı önerilir (73).

Çocuklar için B12 vitamini (CNCbl) tedavi dozu 25-100 µg/gün şeklinde 2 hafta süre ile verilmektedir. B12 vitamini emilim bozukluğu durumunda ise, aylık 1000 µg, doğumsal B12 vitamini metabolizması bozukluğu durumunda ise, haftada 2-3 kez 1000 µg uzun süreli tedavi verilmektedir. Tedavinin etkinliği serum metilmalonik asit, homosistein düzeylerinin ölçümü yapılarak izlenmektedir. Eğer nörolojik belirtiler varsa en az iki hafta süre ile günde 1000 µg B12 vitamini verilmektedir. İdame tedavisi için ayda 1000 µg yeterli olmaktadır. B12 vitamini tedavisinin parenteral ve oral yolla verilmesi çeşitli çalışmalarda karşılaştırıldığında, tedavi etkinliği yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır (75).

B12 vitamini tedavisi sonrasında biyokimyasal, hematolojik ve nörolojik bozukluklar düzelmektedir. Yirmi dört saat içinde serum demirinde %50 azalma, tedaviden yaklaşık bir hafta sonra retikülosit sayısında artma, iki hafta sonra nötropeninin ve trombositopeninin düzelme görülmesi beklenmektedir. MCV'de 5 birim veya daha fazla düşme, 2-4 hafta içinde anemide düzelme, artmış nötrofil segment sayısının normale dönmesi, artmış plazma metilmalonik asit ve homosistein düzeylerinde ise azalma görülmesi beklenmektedir. Hemoglobın sentezi ve hücre çoğalmasının artmasıyla demir ve folik asit gereksinimi artar. Bu sebeple B12 vitamini ile beraber demir ve folik asit verilmesi de önerilmelidir (72).

2.6. Homosistein

1932 yılında, Butz ve Du Vigneaud tarafından homosistein (2-amino- 4-merkaptobütirik asit) bulunmuştur (56).

Homosistein sülfürlü bir aminoasittir. Bu aminoasit diyetle alınır. Endojen proteinlerden sentezlenir. Esansiyel bir aminoasit olan metiyoninin metil grubu olmayan bir türevidir. Remetilasyon yoluyla tekrar metiyonine dönüşerek ya da transsülfürasyon yoluyla sistein, metilmalonik ve 2-metilsitrik aside dönüşerek metabolize edilirler (57). Bütün hücrelerde bulunan metiyonin, hem protein sentezi hem de S-Adonozilmetiyoninin oluşmasını sağlamaktadır. Remetilasyon yolunda homosistein, kofaktör olarak B12 vitaminini, substrat olarak da 5-metiltetrahidrofolatı kullanır. Metiyonin sentaz enziminin görev yaptığı bir reaksiyonla metillenir, sonra tekrar metiyonine dönüşmektedir. Bu nedenle esansiyel bir kofaktör olan B12 vitamini ve folat eksikliğinde homosistein kan değerlerinde yükselme olur. Sağlıklı insanlarda homosistein seviyesi ile B12 vitamini ve folik asit arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (58,59).

2.7. Folik asit

Folik asit (Vitamin M, Folasin) suda çözünen vitamin B9 formudur. Folik asit ise folatın sentetik formudur, kimyasal olarak sentez edilmektedir. Farklarından biri ve en önemlisi sentetik formunun, biyolojik formundan daha dayanıklı olmasıdır. Besinlerde bulunan doğal folat, pişirme, dondurma ve saklama koşullarından olumsuz

olarak etkilenebilmektedir. Folat bir karbon atomlu köklerin moleküller arası transferinde önemlidir. Serin, glisin, histidin gibi aminoasitlerden aldığı kökleri pürin ve pirimidin sentezinde görev alır. DNA'nın karakteristik yani RNA'da olmayan nükleotidimidilatını oluşturma görevi tetrahidrofolatındır. Bu basamakta sorun olması, folat eksikliğinde görülen megaloblastik anemiye yol açar (11,12).

Folatın DNA sentezindeki bu görevi yapabilmesi için 5,10 metilen-tetrahidrofolat haline geçmesi gerekir. Bu geçiş B12 vitamini eksikliğinde mümkün değildir. B12 vitamini eksikliğinin de megaloblastik anemiye yol açması bu mekanizma ile olur. Gebelerin günde en az 400-800 mcg kadar folat alması önerilmektedir. Ispanak, turp otu ve marul gibi yeşil yapraklı sebzeler, narenciyeler ve bazı diğer meyvalar, kuru baklagiller ve bezelye doğal folat kaynaklarıdır. En zengin kaynaklardan karaciğerin 100 gramında 270 mcg folat bulunur (69).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma prospektif olarak Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde doğan bebekler ve annelerinde 02.02.2019 - 02.07.2019 tarihleri arasında kesitsel-gözlemsel olarak yapıldı. Bu dönemde hastanemizde sezeryan veya spontan vajinal yol ile toplam 335 bebeğin doğumu gerçekleşti. Çalışma kriterlerine uyan 100 yenidoğan ve anneleri random olarak çalışmamıza seçildi. Term ve geç preterm (≥ 34 gestasyonel hafta), yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatış endikasyonu olmayan, anne yanında izlenen sağlıklı yenidoğanlar çalışmaya alındı. Annelerin demografik özelliklerini belirlemek amacıyla tanımlayıcı anketler düzenlenerek, anket cevapları kaydedildi.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatış endikasyonu bulunan, konjenital veya kromozomal anomalisi olan, preterm (< 34 gestasyonel hafta) yenidoğanlar ve B12 vitamini metabolizma bozukluğu olan gebeler çalışmaya alınmadı.

Çalışma Dizaynı ve Etik Onam

Çalışmamız 2 Şubat 2019 tarih ve 2019/79 sayılı karar ile Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınarak gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan olguların aileleri yazılı olarak bilgilendirildi ve imzalı aydınlatılmış onam formu alındı.

Demografik Özellikler

Yenidoğanların annelerinin antenatal öykülerinden ve düzenlenen anketlerden anne yaşı, gestasyonel haftası, paritesi, gebelikteki çoklu vitamin desteği kullanımı, haftalık kırmızı et tüketimi miktarı, sigara kullanımı ve sosyo-ekonomik durumu (TUİK 2018 verilerin göre: Ailenin aylık gelir düzeyi; $<$ asgari ücret ise düşük, asgari ücret - 4.500 TL arası ise orta, > 4.500 TL ise yüksek olarak gruplandırıldı) sorgulandı. Bunlara ek olarak bebeğin cinsiyeti, doğum ağırlıkları kaydedildi.

Örneklerin Alınması ve Çalışma Yöntemi

Çalışmaya dahil edilen tüm yenidoğanlardan, doğum salonunda doğumun hemen sonrasında deneyimli bir sağlık personeli tarafından plasenta ve bebek arasına 3 klemp konularak, yenidoğan ayrıldıktan hemen sonra, sınırlanmış iki klemp arasından 5 mL kord kanı örneği alındı. Korddan alınan kan serum B12 vitamini ve folat düzeyleri için 1 adet jel separatör içeren tüpe, plazma homosistein düzeyi çalışmak üzere 1 adet EDTA içeren tüpe alındı. Homosistein ölçümü için numunenin buz aküsü eşliğinde tıbbi biyokimya laboratuvarına ulaşımı sağlandı. Numuneler soğuk santrifüj cihazında 3.000 rpm'de, 10 dakika santrifüj edildi. Serum B12 vitamini ve folat düzeyleri Roche Cobas E601 (Roche Diagnostics, Germany) cihazında ECLIA yöntemiyle, plazma homosistein düzeyi Beckman Coulter AU 5800 (Beckman Coulter, USA) cihazında enzimatik yöntem ile Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Bütün gebelerden doğumdan 1–24 saat önce, EDTA'lı tüpe tam kan sayımı için kan örnekleri alındı ve aynı gün içinde Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda Beckman Coulter Unicel DHX 800 Hematoloji Analizatörü (Beckman Coulter, USA) cihazında çalışıldı.

Değişkenlerin Tanımlamaları

Gestasyon yaşı annenin son adet tarihine, ultrason ölçümlerine ve ilk 24 saat içerisinde gerçekleştirilen Modifiye Ballard Skorlamasına göre yapıldı.

Kan değerleri; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda ölçülmüş olan folat, B12, homosistein, tam kan sayımı incelendi, referans değerler belirlendi (35, 73).

Folat normal değerleri; 5-12 pg/mL olarak kabul edildi ve 5 pg/mL'nin altında olan değerler düşük olarak değerlendirildi.

Hemoglobin normal değerleri; gebelerde normal değerleri 11-15 g/dL olarak kabul edildi. Hemoglobin değerinin düşük olması anemi olarak değerlendirildi.

MCV normal deęerleri; gebelerde normal deęerleri 78-95 fL olarak kabul edildi. MCV deęerinin dūşük olması mikrositoz, yūksektek olması makrositoz olarak deęerlendirildi.

B12 normal deęerleri; 259 pg/mL altındaki deęerler eksiklik, 259 pg/mL ūstündeki deęerler yeterli kabul edildi.

Homosistein normal değerleri; <10 μmol/L aralığı normal olarak kabul edildi (77).

İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler iin SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel ölçüler (ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (Student t testi); normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ kabul edildi. Üçlü gruplarda, ikili karşılaştırma One-Way-ANOVA, Bonferroni (Paired t) testiyle yapıldı. Korelasyon katsayısı değerlendirmesinde; $r=0,30$ arasında ilişki olmadığı, $r=0,31-0,40$ arasında ok zayıf bir ilişki olduğu, $r=0,41-0,50$ arasında zayıf bir ilişki olduğu, $r=0,51-0,75$ arasında orta gūte bir ilişki olduğu, $r=0,76-0,85$ arasında gūlü bir ilişki olduğu, $r=0,86-1$ arasında ise ok gūlü bir ilişki olduğu kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Şubat 2019 ve Temmuz 2019 tarihleri arasında doğan 100 yenidoğan ve anneleri alındı. Çalışmaya alınan yenidoğanların 51'i erkek (%51), 49'u kız (%49) cinsiyetindedir.

Annelerin yaşları 18 ile 44 arasında ve ortalama anne yaşı 30 ± 5 yıldır. Annelerin gebelik haftası 34 ile 40 hafta arasında ve ortalama gebelik haftası 37 ± 2 hafta, bebeklerin doğum ağırlıkları 1.700 g ile 4.560 g arasında, ortalama doğum ağırlıkları 2.951 ± 554 g idi. Neonatal ve maternal özellikler Tablo 3'de gösterilmektedir.

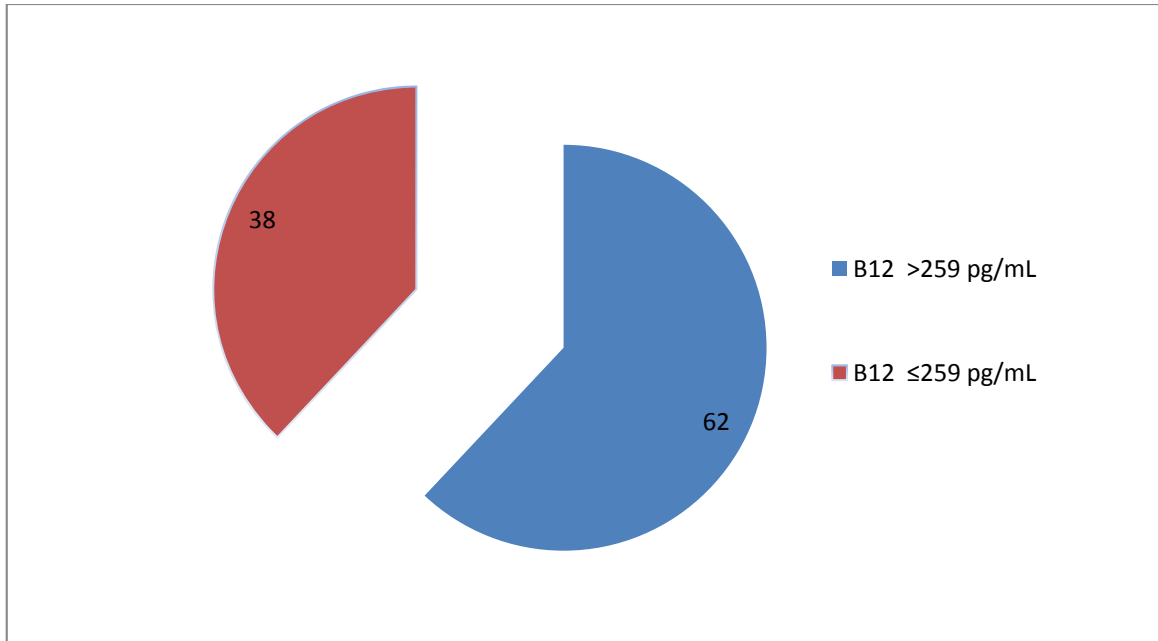
Tablo 3. Neonatal ve Maternal Karakteristik Özellikler

Değişkenler	n=100	Minimum-Maksimum
Anne yaşı (yıl, ortalama\pmSS)	30\pm5	18-44
Annenin gebelikte multi-vitamin kullanımı	%58 (58/100)	-
Parite (medyan)	2	1-5
Gebelik haftası (ortalama\pmSS)	37\pm2	34-40
Doğum ağırlığı (g)	2.951\pm554	1.700-4.560

Tablo 4. Neonatal ve Maternal Laboratuvar Parametreleri

Değişkenler	Ortalama±SS	Minimum-Maksimum
Folat (pg/mL) (Umbilikal kord)	44,90±20,80	13-100
Homosistein (µmol/L) (Umbilikal kord)	7,69±4,08	2,0-27,7
B12 (pg/mL) (Umbilikal kord)	334±179	101-1.204
Anne Hb düzeyi (g/dL)	11,70±1,40	6,40-14,40
Anne MCV düzeyi (fL)	85,11±5,78	65-97

Çalışmaya alınan yenidoğanların umbilikal kord kanı B12 vitamini düzeyleri 101 ile 1.240 pg/mL (ortalama değeri 334±179 pg/mL) arasındaydı.



Şekil 8. Yenidoğanların umbilikal kord B12 Vitamin Düzeyleri

Tablo 5. Olguların umbilikal kord B12 vitamini, folat ve homosistein düzeyleri

	B12 (pg/mL)			FOLAT (pg/mL)	HOMOSİSTEİN (µmol/L)	
	< 150	150-258	≥ 259	> 5	≥ 10	< 10
n	6	32	62	100	20	80
%	%6	%32	%62	%100	%20	%80

B12 vitamin düzeyi sınıflamasına göre 38 (%38) yenidoğanda umbilikal kord B12 vitamini düzeyleri düşük, 62 (%62) umbilikal kord B12 vitamini düzeyleri normal sınırlardaydı. 38 yenidoğanın 6'sında umbilikal kord B12 vitamini düzeyi <150 pg/mL bulundu. Tüm yenidoğanların umbilikal kord folat değerleri normaldi. 80 yenidoğanın umbilikal kord homosistein değeri normal (<10 µmol/L), 20 yenidoğanın ise yüksek (≥10 µmol/L) bulundu.

Tablo 6. Umbilikal kord B12 vitamin düzeyi ile annelerin sosyo-ekonomik durumu arasındaki ilişki

SOSYO-EKONOMİK DÜZEY	B12 < 259 pg/mL	B12 ≥ 259 pg/mL	TOPLAM
	n %	n %	n
DÜŞÜK	24 %96	1 %4	25
ORTA	12 %26,1	34 %73,9	46
YÜKSEK	2 %6,9	27 %93,1	29
			p=0,0001

Maternal demografik özellikler içerisinde olan sosyo-ekonomik düzey sorgulandığında 25'i (%25) düşük, 46'sı (%46) orta, 29'u (%29) yüksek olarak bulundu.

Sosyo-ekonomik düzeyi düşük olanlarda umbilikal kord B12 vitamini eksikliği, diğer gruplara göre anlamlı derecede fazla bulundu (p=0,0001).

Tablo 7. Umbilikal kord B12 vitamin düzeyi ile çocuk sırası grupları arasındaki ilişki

KAÇINCI ÇOCUK	B12 < 259 pg/mL	B12 ≥ 259 pg/mL	TOPLAM
	n %	n %	n
1.	15 %39,5	23 %60,5	38
2.	13 %38,2	21 %61,8	34
3. ve üstü	10 %35,7	18 %64,3	28
			p=0,760

Çocuk sırası grupları arasında (örneğin 1.çocuklar ile 3.çocuklar arasında) umbilikal kord B12 vitamin düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 8. Umbilikal kord B12 vitamin düzeyi ile anneleri yaşı arasındaki ilişki

ANNE YAŞI	B12 < 259 pg/mL	B12 ≥ 259 pg/mL	TOPLAM
	n %	n %	n
< 25	8 %47,1	9 %52,9	17
≥ 25	30 %36,1	53 %63,9	83
			p=0,398

Çalışmamıza alınan yenidoğanların annelerinin % 17'si 25 yaş altı, % 83'ü 25 yaş ve üzeriydi. Anne yaş grupları arasında umbilikal kord B12 vitamin düzeyleri açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 9. Umbilikal kord B12 vitamin düzeyi ile bebek cinsiyetleri arasındaki ilişki

CİNSİYET	B12 < 259 pg/mL	B12 ≥ 259 pg/mL	TOPLAM
	n %	n %	n
KIZ	21 %42,9	28 %57,1	49
ERKEK	17 %33,3	34 %66,7	51
			p=0,327

Bebeklerin cinsiyeti ve umbilikal kord B12 vitamin düzeyleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 10. Gestasyonel hafta ile umbilikal kord B12 vitamini, folat ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişki

GESTASYONEL HAFTA	B12 pg/mL	FOLAT pg/mL	HOMOSİSTEİN μmol/L
34-37 GH	303 ±11,9	42 ± 18,8	9 ±3,68
≥ 37 GH	347 ± 14,8	48 ± 20,1	8±4,34
r	0,34	0,109	-0,062
p	0,073	0,126	0,096

Gestasyonel hafta ile umbilikal kord B12 vitamini, folat ve homosistein düzeyleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Gestasyonel hafta ile umbilikal kord B12 vitamini düzeyi arasında zayıf derecede pozitif korelasyon vardı, diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon yoktu.

Tablo 11. Umbilikal kord B12 vitamin düzeyi ile annelerin haftalık et tüketimi arasındaki ilişki

HAFTALIK KIRMIZI ET TÜKETİMİ (PORSİYON= 180-240 GR)	B12 < 259 pg/mL n %	B12 ≥ 259 pg/mL n %	TOPLAM n
1.GRUP VEJETERYAN	17 %77,3	5 %22,7	22
2.GRUP 1-3 PORSİYON	16 %57,1	12 %42,9	28
3. GRUP >3 PORSİYON	5 %10	45 %90	50
			p=0,0001

Haftalık tüketilen kırmızı et miktarı daha fazla olan annelerin, umbilikal kord B12 vitamini değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0001). Haftalık et tüketimi oranı arttıkça, B12 vitamini eksikliği oranı belirgin ölçüde azaldı.

Tablo 12. Umbilikal kord B12 vitamin düzeyi ile gebelikte çoklu vitamin kullanımı arasındaki ilişki

ÇOKLU VİTAMİN DESTEĞİ	B12 < 259 pg/mL n %	B12 ≥ 259 pg/mL n %	TOPLAM n
YOK	30 %71,4	12 %28,6	42
VAR	8 %13,8	50 %86,2	58
			p=0,0001

Gebelikte çoklu vitamin preparatları kullanan gruptaki umbilikal kord B12 vitamin değerleri, kullanmayan gruba göre anlamlı derecede daha fazla bulundu ($p=0,0001$). Vitamin preparatları kullanan grupta B12 vitamini eksikliği daha az görüldü.

Tablo 13. Umbilikal kord B12 vitamin düzeyi ile annelerin sigara kullanımı arasındaki ilişki

SİGARA KULLANIMI	B12 < 259 pg/mL	B12 ≥ 259 pg/mL	TOPLAM n
	n %	n %	
VAR	20 %35,7	36 %64,3	56
YOK	18 %40,9	26 %59,1	44
			p=0,595

Sigara kullanan ve kullanmayan anneler arasında umbilikal kord B12 vitamin düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 14. Çalışmamızdaki umbilikal kord folat düzeyi ile umbilikal kord B12 vitamini arasındaki istatistiksel durum

	Ortalama±SS	Minimum- Maksimum	B12 r
FOLAT (pg/mL)	44,90±20,80	13-100	0,0241

Umbilikal kord folat düzeyi ile umbilikal kord B12 vitamin düzeyi arasında korelasyon bulunmadı. Tüm yenidoğanların umbilikal kord folat düzeyleri normaldi.

Tablo 15. Umbilikal kord B12 vitamin düzeyi ile umbilikal kord homosistein düzeyleri arasındaki ilişki

B12	HOMOSİSTEİN ≥10 µmol/L	HOMOSİSTEİN <10 µmol/L	TOPLAM n	p
				r
1. Grup (n) <150 pg/mL	1	5	6	0,023
				0,096
2. Grup (n) 150-258 pg/mL	10	22	32	0,05
				-0,40
3. Grup (n) ≥259 pg/mL	9	53	62	0,03
				-0,51
B 12 (pg/mL) Ortalama±SS	205±125	392±194	334±179	p=0,025

Umbilikal kord B12 vitamini düzeyi eksik olan 38 yenidoğanın, 11’inde umbilikal kord homosistein düzeyi yüksek bulunmuştur. 2. ve 3. grupta umbilikal kord B12 vitamini ile umbilikal kord homosistein arasında orta şiddette negatif korelasyon ve istatistiksel ilişki anlamlı düzeyde bulundu. 1. grupta vaka sayısının az olması sebebiyle yeterli istatistiksel değerlendirme yapılamadığı düşünüldü.

Tablo 16. Umbilikal kord B12 vitamin düzeyi ile anne hemoglobin değerleri arasındaki ilişki

ANNE HEMOGLOBİN	B12 < 259 pg/mL	B12 ≥ 259 pg/mL	TOPLAM
	n %	n %	n
<11 g/dL	14 %45,2	17 %54,8	31
≥11 g/dL	24 %34,8	45 %65,2	69
			p=0,023 r=0,41

Anne hemoglobin ve umbilikal kord B12 vitamin düzeyleri arasındaki istatistiksel ilişki anlamlıydı ve pozitif korelasyon bulundu (p=0,023, r=0,41).

Tablo 17. Umbilikal kord B12 vitamin düzeyi ile annelerin MCV değerleri arasındaki ilişki

ANNE MCV	B12 < 259 pg/mL n %	B12 ≥ 259 pg/mL n %	TOPLAM n
<78 fL	8 %53,3	7 %46,7	15
78-95 fL	28 %35	52 %65	80
>95 fL	2 %40	3 %60	5
			p=0,414 r=0,062

Anne MCV değeri ile umbilikal kord B12 vitamin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 18. Parite ve doğum ağırlığı ile umbilikal kord B12 vitamini, folat ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişki

	B12 pg/mL	HOMOSİSTEİN µmol/L	FOLAT pg/mL
PARİTE			
1	321±19,63	8,16±3,08	42,41±18,32
2	336±15,36	7,69±4,09	45,97±17,42
≥3	343±17,96	7,31±4,96	49,63±19,81
R	0,32	-0,036	0,026
P	0,062	0,109	0,920
DOĞUM AĞIRLIĞI (g)			
≤ 2.499	329±16,32	8,01±2,96	43,63±19,35
2.500-2.999	331±18,29	7,94±3,87	44,92±18,37
≥3.000	356±19,48	7,56±5,34	46,37±14,23
R	0,37	-0,031	0,023
P	0,071	0,128	0,863

Parite ve doğum ağırlığı ile umbilikal kord B12 vitamini düzeyi arasında pozitif korelasyon vardı, diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

4. TARTIŞMA

Özellikle gelişmemiş ve az gelişmiş olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada, beslenme yetersizliği sonucunda birçok eser element ve vitamin eksikliği görülmektedir. Çocukluk çağında vitaminler normal büyüme ve gelişmenin tamamlanması ve sağlıklı bireyler yetişmesi açısından çok önemlidir. Çocuğun sağlıklı büyümesini etkileyen önemli vitaminlerden biri B12 vitamini dir. B12 vitamini eksikliğinin sonucunda oluşan hematolojik ve nörolojik sistem bozuklukları erken tanı ve tedavi ile önlenmektedir (78). Bu sebeple eksikliğin erken dönemde tespit edilmesi çok önemli olup, bu konuda çalışmalar yapılması gerekmektedir.

B12 vitamini eksikliği farklı ülkelerde %3'ten %40'a kadar değişebilen sıklıklarda görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, tüm dünyada B12 vitamini eksikliği açısından yapılan çalışmalar yerel sonuçlar içermekte olup geniş kapsamlı değildir. Özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin verileri incelendiğinde B12 vitamini eksikliğinin ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturabilecek düzeyde olduğu görülmüştür (78, 79). Türkiye tarıma dayalı bir ülke olduğu için, bitkisel kaynaklı gıdalar, et ve diğer hayvansal gıdalara göre daha ucuzdur. Ayrıca, ülkemizde Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'nde olduğu gibi ilk 6 ay boyunca yalnız anne sütü alımının yaygın olarak teşvik edilmesiyle, hayvansal besinleri yeterince alamayan annelerin emzirilen bebekleri de risk altındadır. Görünen o ki, Türkiye, sosyoekonomik düzey, yanlış beslenme alışkanlıkları gibi nedenlerden dolayı risk altındadır.

Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde doğan yenidoğanların umbilikal kord kanında B12 vitamini, homosistein ve folat düzeyleri ile ilgili bir çalışma planlandı. Birincil amacımız hastanemizde doğan yenidoğanların umbilikal kord kanında B12 vitamini ve folat eksikliği sıklığını belirlemek olup, Isparta ilindeki annelerin ve bebeklerinin B12, folat düzeyleri hakkında dolaylı olarak bilgi sahibi olmaktır. Çalışmamızın ikincil amacı ise, B12 vitamini eksikliği durumuna etkisi olan homosistein düzeyinin, B12 vitamini eksikliğini öngörmede hassasiyet durumunu ve ilişki gücünü belirleyip, bu testin yenidoğanlarda B12 vitamini eksikliğini taramadaki yeri ve etkinliği konusunda ışık

tutmaktır.

Yapılan çalışmalarda B12 vitamini değerleri coğrafik bölge, ırk ve sosyo-ekonomik konuma göre değişkenlik göstermiştir. Latin Amerika'da yapılan çalışmaların incelendiği bir derlemede Meksika, Venezuela, Guatemala ve Kolombiya'da B12 vitamini eksikliğinin bölgelere ve yaşı gruplarına göre değişmektedir. Gebelerde, infantlarda ve okul çağı çocuklarında görülme oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir. Cinsiyetler arasında fark bildirilmemiştir (80, 81). Çin'de vitamin eksikliklerinin araştırdığı çalışmaların derlemesi sonucunda, B12 vitamini eksikliğinin kırsal kesimde daha fazla oranda grldğu bildirilmiştir. Sıklık %4,5- 10,5 olarak rapor edilmiştir (82). Hindistan'da ise B12 vitamini eksikliğinin %62- 67,2 oranında grldğu rapor edilmiştir (83, 84). Çalışmamızda 100 yenidoğanın 38'inde (%38) umbilikal kord kanında B12 vitamini eksikliği bulundu ve literatürle benzer şekilde cinsiyetler arasında fark saptanmadı. Demografik zellikler gruplandırılarak incelendi. Umbilikal kord B12 vitamin ile anne yaşı, annenin kaçıncı çocuğu olduğu, annenin sigara kullanımı ile ilişkisi saptanmadı.

Yapılan çalışmalarda yenidoğan ve süt çocukluğu dönemindeki B12 vitamini eksikliğinin en önemli sebebinin maternal B12 vitamini eksikliği olduğu belirtilmiştir (16, 33, 85). Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda B12 vitamini eksikliği görülme sıklığı gebelerde %72-81,6, yenidoğan bebeklerinde %41-42,8 olarak rapor edilmiştir (86-88).

Belirgin B12 vitamini eksikliğinde her zaman MCV değerinde artış olmazken, MCV'nin normal veya mikrositer olması da B12 vitamini eksikliğini dışlamaz. Demir eksikliği anemisinin, B12 vitamini eksikliğine eşlik etmesi durumunda da MCV alt değerlerde olabilir (89,90). Çalışmamızda annelerin hemogloblin düzeyi ile umbilikal kord B12 vitamini düzeyi arasında pozitif korelasyon bulundu. Fakat MCV ile umbilikal kord B12 vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişi bulunmadı.

B12 vitamininin nörolojik etkileri konusunda yapılan çok sayıda çalışma vardır. Bu etkilerin sanıldığından daha ciddi sonulara yol atığı bildirilmiştir (16, 68). B12 vitamini eksikliğinde nörolojik bulguların hematolojik bulgulardan önce geliştiği görülmüştür. Sağlıklı olduğu kabul edilen hastalarda da nöro-motor gelişim geriliği saptandığı bildirilmiştir (17). Demir ve ark.'nın B12 vitamin eksikliği olan 6-18 ay

aralığındaki çocuklarda yaptığı çalışmada en sık bulgular büyüme geriliği (%78), ciltte hiperpigmentasyon (%78), diyare (%63,4), konvülsiyon (%14,6), halsizlik, emmede azalma, kusma, huzursuzluk, tremor, hipotoni, motor gelişme geriliği ve solukluk olarak rapor edilmiştir (10). Anne karnındaki dönemden itibaren, beyin gelişiminde önemli yeri olan B12 vitamini eksikliği, önlenebilir bir nörolojik defisit nedenidir. Bu nedenle klinik belirtiler oluşmadan önce yapılan tarama ve tedavinin önemi çok büyüktür. Çalışmamızın erken tanıda, ayrıca erken tedavi ile gelişebilecek nörolojik ve hematolojik komplikasyonları önlemede yararlı olduğunu düşünmekteyiz.

Şanlıurfa'da yapılan bir çalışmada B12 vitamini eksikliğinin paraziter hastalıklar ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (93). Akçam ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise *H. pylori* enfeksiyonu saptanan hastalarda B12 vitamini eksikliği daha yüksek oranda rapor edilmiştir (94). Bu hastalıkların bağırsak mukozasına etkisi sonucunda B12 vitamini emilimi engellenmektedir (6, 40, 49). Bu nedenle B12 eksikliğinin etiyojisinde nütrisyonel eksiklik ilk sırada olsa da, diğer nedenler göz ardı edilmemelidir.

Az sayıda vaka ile hasta çocuklarda yapılan çoğu çalışmada, B12 vitamin düzeyi düşük olan vakaların, fiziksel, mental, psikomotor gelişme geriliğine dikkat çekilmiştir. Dr. Tahsin Ertaş'ın Ankara Gelişim Tarama Envanter (AGTE) anketi kullanarak yaptığı bir çalışmada, ailelerin sağlıklı olarak kabul ettikleri çocuklarda dahi vitamin B12 eksikliğinin, çocukların mental ve psikomotor fonksiyonlarında önemli oranda gerilik yaptığı gösterilmiştir (95). Çalışmamızda yenidoğanlarda hiçbir klinik semptomu olmadığı halde %38 oranında umbilikal kord B12 vitamininin düşük düzeyde saptandığı görüldü.

2003'de Anne-Lise Bjorke ve ark.'nın 4 gün ile 19 yaş arası farklı yaş gruplarındaki 700 çocukta çalışma yapmıştır. Kobalamin, folat, metilmalonik asit ve total homosistein arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlanmıştır. Bu çalışmada, hayatın ilk altı ayında kobalamin eksikliği ile serum homosistein yüksekliği arasında güçlü bir ilişki bulmuşlardır (96). Bizim çalışmamızda umbilikal kord B12 vitamin düzeyi eksik olan 38 yenidoğanın, 11'inde umbilikal kord homosistein düzeyi yüksek bulundu. Umbilikal kord B12 vitamini düzeyi 150-258 pg/mL ve >259 pg/mL olan gruplardaki B12 vitamini ve umbilikal kord homosistein düzeyleri incelendiğinde anlamlı ilişki bulundu. Fakat <150 pg/mL olan grupta vaka sayısı yeterli olmadığından anlamlı sonuç bulunamadığı düşündük.

2006'da S. Katar tarafından yapılan çalışmada, 33 hastada (%82 'sinin 18 ayın

altında) megaloblastik anemi saptanmıştır. Bunların 32'sinde sebep B12 vitamin eksikliği bulunmuştur. Bunun sebebi olarak da gebelik ve laktasyon esnasında, hayvansal proteinden fakir, anne beslenme alışkanlığı suçlanmıştır. Hastaların kliniğinde iştah kaybı, gelişmede gerilik, periferik kan yaymasında hipersegmente nötrofiller görülmüştür (97). Çalışmamızda hayvansal protein tüketimi arttıkça, umbilikal kord B12 vitamini eksikliği görülme oranının azaldığı bulundu. Haftalık kırmızı et tüketimi üç-dört porsiyon ve üzeri olan annelerin umbilikal kord B12 vitamini eksikliği daha azdı, istatistiksel ilişki bulundu.

Önal ve ark.'nın yaptığı 250 anne ve doğum sonrası 48 saatini doldurmuş term bebeklerden yapılan çalışmada, annede B12 vitamini, bebekte B12 vitamini ve homosistein düzeyi ölçülmüştür. Annelerin %81,6'sında bebeklerin %42'sinde B12 vitamini yetersizliği saptanmıştır. B12 vitamini eksikliği bulunan olguların ortalama homosistein düzeyi, B12 düzeyi normal olan olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sosyo-ekonomik seviyenin düşük olması nedeni ile hayvansal proteinlerin anneler tarafından yeterince tüketilememesi, hem anne hem de bebek için B12 vitamin eksikliği açısından önemli bir neden olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda umbilikal kord B12 vitamin düzeyi eksik olan 38 yenidoğanın, 11'inde umbilikal kord homosistein düzeyi yüksek bulundu. Umbilikal kord B12 vitamini düzeyi 150-258 pg/mL ve ≥ 259 pg/mL olan gruplardaki B12 vitamini ve umbilikal kord homosistein düzeyleri incelendiğinde anlamlı ilişki bulundu. Fakat < 150 pg/mL olan grupta vaka sayısı yeterli olmadığından anlamlı sonuç bulunmadığı düşünüldü. Umbilikal kord B12 değerleri ile sosyo-ekonomik düzey ve kırmızı et tüketimi arasında pozitif korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulundu (98).

Dorum ve ark.'nın 2009 yılında yaptıkları çalışmada da benzer şekilde annelerin %78'i B12 vitamini içeren çoklu vitamin desteği kullandıklarını belirtmelerine ve hiçbiri vejeteryan diyet almamalarına rağmen, tüm gebelerin %70'inde B12 vitamini eksikliği görülmüştür (99). Sağlıklı çoklu vitamin kullanan gebe kadınlar ile vitamin desteği kullanmayan gebelerin vitamin düzeylerinin karşılaştırıldığı, trimesterlerine göre sınıflandırılan 563 gebe kadının dahil edildiği bir çalışmada; çoklu vitamin kullanan gebelerde B12 vitamini düzeylerinin düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, düzeyler birinci trimesterde en düşük iken, gebeliğin ilerleyen haftalarında artış kaydedildiği gözlemlenmiştir (100, 101). Bizim çalışmamızda annelerin %58'i gebelikte çoklu vitamin desteği aldığı görüldü ve bu gruptaki annelerin

umbilikal kord B12 vitamin eksikliği görülme oranı düşüktü.

B12 vitamini eksikliği olan bir yenidoğanın vücut ölçüleri ve nörolojik muayenesi sıklıkla normaldir. Semptomlar tipik olarak doğumdan 4-10 ay sonra ortaya çıkar; ancak, 2 ay kadar erken bir zamanda da semptomların görülebildiği bildirilmiştir (102). Yenicesu tarafından 2008 yılında 10 aylık, zamanında doğmuş ve gelişme geriliği ve tekrarlayan enfeksiyonu nedeniyle yatırılan bir erkek hasta bildirilmiştir. 10 aylıkken sadece destek ile oturabilme yeteneğine sahiptir. Hastanın ailesinin sosyo-ekonomik durumu sorgulandığında oldukça düşük olduğu ve annenin diyetinin yeterli hayvansal ürünler içermediği öğrenilmiştir (103). Çalışmamızda annelerin sosyo-ekonomik düzeyi yüksek bulunan grupta (%29) 2 yenidoğanda, orta grupta (%46) 12 yenidoğanda, düşük grupta (%29) 24 yenidoğanda umbilikal kord B12 vitamin eksikliği bulundu. Umbilikal kord B12 değerleri ile sosyo-ekonomik düzey arasında pozitif korelasyon görüldü, istatistiksel açıdan anlamlı sonuç elde edildi.

Avcı ve arkadaşların 2003'teki çalışmasında; B12 vitamini eksikliği görülen çocuklarda anemi ve fiziksel gerilik yanında, psikomotor gerilik ve beyin atrofisi de olduğunu belirtmişlerdir. Bu durumun gebelik süresince annenin B12 vitamininden fakir diyet almasına bağlanmıştır. Yazarlar, bu olguda sinir sistemi miyelinizasyonunda gecikme yaşanabileceğini vurgulamıştır. Tedavi sonrasında ise bu hastalarda hızlı ve dramatik düzelme kaydedilmiştir (105, 106). Çalışmamızda umbilikal kord B12 vitamini eksikliği saptanan bebeklerin B12 tedavisi planlandı. Anneleri de aile hekimlerine yönlendirildi.

Çocukta miyelinizasyonun en hızlı olduğu dönem, fetal yaşamın son 3 ayıdır. Miyelinizasyondaki bu hızlı süreç doğumdan sonraki ilk bir yıl içinde devam etmektedir. Bu zaman dilimi aynı zamanda beyin hacim, ağırlık ve gelişiminin hızlı arttığı süreçtir. Fetal beyin gelişimindeki bozulma, doğumdan sonraki beyin maturasyonundaki bozulmadan daha az ciddidir (107). İnfantil B12 vitamini eksikliğinde miyelinizasyon yavaşlar. Beyin atrofisi ve EEG 'de difüz yavaşlama oluşur. B12 vitamin eksikliğinde sinir sisteminde demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon ve nöronal ölüm sırasıyla gerçekleşerek sinir fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadır. Sonuçta mental ve motor gelişme geriliği meydana gelir. İnfantil B12 vitamini eksikliği tanısı erken konulup tedavi edilirse nörolojik

semptomlar 3-6 ay gibi kısa sürede düzelirken, geç tanı konulmuş vakalarda nörolojik bulgular en az 6 ay veya daha uzun sürede düzelmekte veya düzelmeleri yıllar almaktadır (108, 109).

Şanlıurfa bölgesinde Koç ve ark. (110) tarafından yapılan bir çalışmada; B12 vitamini eksikliği sıklığı doğumdan hemen önce gebelerde %72,3, yenidoğan bebeklerinde %41,2 saptanmış, yenidoğanlarda folat eksikliği gözlenmemiştir. Özdemir (111) İstanbul'da 50 gebede yaptığı çalışmada gebelerin %72'sinde B12 vitamini eksikliği saptarken, hiçbirinde folat eksikliği saptamamıştır. Bu gebelerden doğan yenidoğanların ise %56'sında B12 vitamini eksikliği, %2'sinde ise folat eksikliği saptamıştır. Bizim çalışmamızda umbilikal kord kanında folat düşüklüğü bulunmadı.

Literatürde annelerin B12 vitamini göstergeleri ile bebeklerin B12 vitamini göstergelerinin ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Çoban ve ark. (112) tarafından yapılan Samsun ilinde yapılan bir çalışmada, ortalama maternal ve umbilikal kord kan serumundaki B12 vitamini $248,4 \pm 119,2$ ve $258,6 \pm 142,9$ pg/mL'dir. Maternal holotranskobalamin, serum B12 vitamini, folat ve neonatal B12 vitamini, folat, homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Tüm parametrelerde anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur. Maternal holotranskobalamin ve neonatal homosistein ile B12 vitamini arasında en güçlü korelasyon bulunmuş olup, anne serum holotranskobalamin düzeyi ve neonatal homosistein düzeyinin yenidoğanlarda B12 vitamini eksikliğini öngörmeye diğer testlere göre daha üstün olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ortalama umbilikal kord B12 vitamini düzeyi 334 ± 179 pg/mL'dir. Umbilikal kord homosistein düzeyleri incelendiğinde ise 150-258 pg/mL ve ≥ 259 pg/mL olan gruplardaki umbilikal kord B12 vitamini ile umbilikal kord homosistein arasında anlamlı ilişki bulundu. Fakat <150 pg/mL olan grupta vaka sayısı yeterli olmadığından anlamlı sonuç bulunmadı.

Kalay ve ark. (113) tarafından Kahramanmaraş'ta yapılan bir çalışmada B12 vitamini değerleri annelerin % 66'sında düşük bulunmuştur. Maternal ve umbilikal B12 vitamini değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. B12 vitamini ile plazma MMA, idrar MMA ve plazma homosistein düzeyleri arasında negatif korelasyon ve anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur. Kobalamin eksikliğini tahmin etmek için, plazma MMA, idrar MMA ve homosistein duyarlılıkları sırasıyla % 96,4,

% 95,6 ve % 88,2'dir. Plazma metil malonik asit ve idrar metil malonik asit B12 vitamini eksikliğinin en güçlü belirteçleri olarak gösterilmiştir. Isparta ilindeki çalışmamızda umbilikal kord B12 eksikliği (%38) azımsanmayacak düzeydeydi. Farklı metotlar kullanılsa da B12 vitamini eksikliği, diğer bölgelere kıyasla daha düşük düzeyde gibi gözükmetedir. Umbilikal kord homosistein düzeyleri incelendiğinde ise 150-258 pg/mL ve ≥ 259 pg/mL olan gruplardaki umbilikal kord B12 vitamini ile umbilikal kord homosistein arasında anlamlı ilişki bulundu.

Balcı ve ark. (114) tarafından Denizli ilinde yapılan bir çalışmada maternal ve umbilikal kord ortalama B12 vitamini 163.1 ± 72.0 pg/mL ve 146.2 ± 102.5 pg/mL olup maternal ve umbilikal kord B12 vitamini ($r = 0.61$, $p=0.04$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ve pozitif korelasyon bildirilmiştir. Annelerin % 70,8'i ve bebeklerin % 83,9'u B12 vitamini eksik bulunmuştur. Annelerde ortalama B12 vitamini düzeyi, diyet türüne göre önemli ölçüde değişmiştir. Akdeniz tipi beslenen grupta maternal ve umbilikal kord kanında B12 vitamini eksikliği daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kırmızı et tüketimi ile umbilikal kord B12 vitamini arasında pozitif korelasyon bulundu. Isparta'da B12 eksikliği oranı (%38) Denizli iline göre daha düşüktü, bu durum iki bölge arasındaki beslenme alışkanlıklarının farklılığına bağlı olduğu düşünöldü.

Yetim ve ark. (115) tarafından toplam 98 gebe ve 98 yenidoğan ile yapılan bir çalışmada B12 vitamini düzeyi gebelerin %93'ünde ve %61 kordon kanı örneklerinde 300 pg/mL'den düşük bulunmuştur. Maternal homosistein, umbilikal kord homosistein, idrar metilmalonik asit düzeyleri ile B12 vitamini arasındaki ilişki araştırılmıştır. Maternal ve umbilikal kord homosistein ve idrar metilmalonik asit düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Maternal ve umbilikal kord folat eksikliği saptanmadı. Çalışmamızda umbilikal kord kanında folat eksikliği bulunmadı. Umbilikal kord homosistein düzeyleri incelendiğinde 150-258 pg/mL ve ≥ 259 pg/mL olan gruplardaki umbilikal kord B12 vitamini ile umbilikal kord homosistein arasında negatif korelasyon ve anlamlı ilişki bulundu.

Stabler S.'nin yaptığı bir çalışmada B12 vitamini eksikliği saptanan olguların % 50'sinde homosistein normal sınırlarda saptanmış olup, bu sonuçların yanlış pozitif olduğu ortaya çıkmıştır. B12 tanısı koyarken metilmalonik asit veya homosistein düzeyleri ile desteklenmesi gerektiğini vurgulamıştır (116).

Çalışmamızda umbilikal kord homosistein düzeyleri incelendiğinde ise 150-258 pg/mL ve ≥ 259 pg/mL olan gruplardaki umbilikal kord B12 vitamini ile umbilikal kord homosistein arasında anlamlı ilişki bulundu.

Çalışmamız klinik olarak B12 vitamini eksikliğinin görülmediği dönem olarak bilinen yenidoğan dönemini kapsamaktadır. Dolayısıyla aileleri tarafından hiçbir şikayet dile getirilmeyen bebeklerden oluştuğundan, B12 vitamin eksikliği klinik bulgu vermese bile, intrauterin dönemden itibaren gelişmeye başladığını işaret etmektedir. Önemli olan nörolojik değişiklikler ortaya çıkmadan B12 vitamini eksikliğini belirlenmek ve olguları tedavi etmektir.

Ülkemizde B12 vitamini eksikliği sadece belirli yaş gruplarında araştırılmıştır ve bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle yenidoğanların umbilikal kord kanında B12 vitamin, folat ve homosistein düzeyini değerlendiren çalışmamız, yenidoğan dönemini kapsayacak şekilde olup, B12 vitamini eksikliği konusunda literatüre ve yapılacak araştırmalara katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak; anne karnındaki dönemden itibaren, beyin gelişiminde önemli yeri olan B12 vitamini eksikliğinin önlenilebilir bir nörolojik kayıp nedeni olduğunu unutmamak gerekir. Bu nedenle klinik bulgular ortaya çıkmadan tarama ve tedavinin önemi çok fazladır. Yenidoğan bebeklerin B12 vitamini eksikliği yönünden taranması, gebelerde ve doğurganlık çağında olup gebelik planlayan kadınlarda gebelikten önce B12 vitamin düzeyine bakılması, annelere hamilelik ve laktasyon boyunca dengeli beslenme konusunda bilgilendirilmesini önermekteyiz.

5.SONUÇLAR

1. Umbilikal kord B12 vitamini düzeyleri tetkik edilen yenidoğanların 38'inde (38/100) eksiklik (<259 pg/mL) saptandı.
2. Umbilikal kord B12 vitamin düzeyi eksik olan 38 yenidoğanın, 11'inde umbilikal kord homosistein düzeyi yüksek bulundu. B12 vitamini düzeyi 150-258 pg/mL ve ≥ 259 pg/mL olan gruplardaki B12 vitamini ve umbilikal kord homosistein düzeyleri incelendiğinde aralarında anlamlı ilişki bulundu. Fakat <150 pg/mL olan grupta vaka sayısı yeterli olmadığından anlamlı sonuç bulunmadığı düşünüldü. Umbilikal kord homosistein düzeyi düşük olan grubun ortalama umbilikal kord B12 vitamini değeri, umbilikal kord homosistein düzeyi yüksek olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
3. Annenin hemoglobin değeri ile umbilikal kord B12 vitamin düzeyi arasında pozitif korelasyon bulundu ($p=0,023$, $r=0,41$). Annenin MCV değeri ile umbilikal kord B12 vitamin düzeyi arasında istatistiksel açıdan bir ilişki bulunmadı.
4. Sosyo-ekonomik düzeyi düşük ve haftalık et tüketimi az olan gruplarda umbilikal kord B12 vitamini eksikliği, anlamlı derecede fazla bulundu ($p=0,0001$).
5. Umbilikal kord B12 vitamin düzeyi ile anne yaşı, sigara kullanımı, gestasyonel hafta, parite ve bebeğin cinsiyeti, doğum ağırlığı, folat değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmadı.
6. Çalışmamızın sonucunda anne ve bebekteki B12 vitamin eksikliği için önerilerimiz;
 - a) Yenidoğan bebeklerin B12 vitamini eksikliği yönünden taranması
 - b) Gebelerde ve doğurganlık çağında olup gebelik planlayan kadınlarda,

gebelikten önce B12 vitamin düzeyine bakılması

c) Annelere hamilelik ve laktasyon boyunca dengeli beslenme konusunda bilgilendirilmesi



ÖZET

Yenidoğanlarda umbilikal kord kanında vitamin B12, homosistein ve folat düzeylerinin araştırılması

Dr. Deniz BÜTÜN ÖZDAMAR

Tıpta Uzmanlık Tezi

Isparta-2019

B12 vitamini, hayvansal gıdalarda bulunan ve insanlar için esansiyel olan bir vitamindir. Gebelikte anneden bebeğe aktif olarak geçer. B12 vitamin eksikliği gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla diyetle alım kusuruna bağlı gelişir. Sosyo-ekonomik seviyenin düşük olması nedeni ile hayvansal proteinlerin anneler tarafından yeterince tüketilememesi, hem anne hem de bebek için B12 vitamini eksikliği açısından önemli bir neden olarak gözükmektedir.

Ülkemiz sosyoekonomik düzey, yanlış beslenme alışkanlıkları gibi nedenlerden dolayı risk altındadır. Bu nedenle hastanemizde doğum yapan annelerin ve bebeklerinin B12 vitamini durumu ile ilişkili bir çalışma planladık. Çalışmadaki amacımız ilimizde anne ve bebeklerindeki B12 vitamini eksikliği sıklığını belirlemek olup, yüksek çıkması durumunda, bunun ilimizde de bir halk sağlığı problemi olduğuna ve gerekli koruyucu önlemlerin alınması gerekliliğine dikkat çekebiliriz. Bununla birlikte, yenidoğanlarda B12 vitamini eksikliğinin birtakım değişkenlerle ilişkisini belirleyip, özellikle homosistein düzeyinin, bebeklerde B12 vitamini eksikliğini öngörmeye hassasiyet durumunu belirlemek ve bu testin yenidoğanlarda B12 vitamini eksikliğini taramadaki yeri ve etkinliği konusunda ışık tutmak istedik.

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'da 02.02.2019 - 02.07.2019 tarihleri arasında kesitsel olarak yapıldı. Prospektif olarak yapılan çalışmaya 100 yenidoğan alındı. Anneler için demografik özellikleri tanımlayıcı anketler düzenlenerek anket cevapları kaydedildi ve ailelerden bilgilendirilmiş onam formu alındı. Hastaların prenatal, natal ve postnatal bilgileri hasta dosyalarından ve takip kayıtlarından elde edildi. Doğum öncesinde annelerde tam kan sayımı için kan örnekleri ve doğum esnasında kordon kanından B12, folat, homosistein için kan örnekleri alındı.

B12 vitamini eksikliği yönünden tetkik edilen yenidoğanların %38'inde

eksiklik saptanmıştır. Umbilikal korddan bakılan ortalama B12 vitamini değeri 334 ± 179 pg/mL olup, bunların 6'sının (% 6) değeri 150 pg/mL'nin altındaydı. B12 düzeyi ile anne hemoglobin, sosyo-ekonomik durum, annenin kırmızı et tüketimi, multivitamin kullanımı arasında korelasyon görüldü. Annenin yaşı, çocuk sayısı, sigara kullanımı, gestasyonel haftası, MCV değeri ve bebeğin cinsiyeti, doğum ağırlığı, folat değeri ile umbilikal kord B12 vitamin düzeyi arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda B12 vitamini eksikliği yönünden tetkik edilen yenidoğanların %38'inde eksiklik saptanmıştır. Yenidoğan döneminde ortaya çıkan B12 vitamin eksikliğinin sebebi, annelerin beslenme alışkanlığındaki bozukluk olarak düşünülmüştür. Bu durum için gerekli önlemlerin alınması konusuna dikkat çektik. Ayrıca çalışmamızdaki B12 vitamini durumunun incelenmesi için rutin uygulamada kullanılmayan homosistein düzeyini ölçtük ve neonatal kobalamin eksikliği tahmininde orta derecede bir duyarlılık bulduk. Bu sonuçlara dayanarak serum homosistein ölçümünün alternatif bir test olarak kobalamin eksikliği taramasında kullanılabileceğini ve yenidoğan B12 vitamini durumunun öngörülmesinde yardımcı olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: B12, folat, homosistein, umbilikal kord kanı, nörolojik hastalıklar, yenidoğan

ABSTRACT

Assessment of umbilical cord blood vitamin B12, homocysteine and folate levels
in neonates

Dr. Deniz BÜTÜN ÖZDAMAR

Master Thesis

Isparta-2019

Vitamin B12 is an essential vitamin for humans and found in high protein foods. It is transmitted from mother to baby via active transport during pregnancy. Vitamin B12 deficiency is usually due to nutritional problems in developing countries. Inadequate consumption of animal proteins during pregnancy due to low socioeconomic status appears to be a significant risk factor for vitamin B12 deficiency both in the mother and the infant.

In the literature, most infants with vitamin B12 deficiency have been reported from Turkey. Socioeconomic factors and inappropriate feeding habits have been reported as the underlying reason in most of these cases. The purpose of this study was to evaluate the vitamin B12 status of the mothers who gave birth in our hospital and their newborns. We aimed to find out the prevalence of vitamin B12 deficiency in mothers living in the province of Isparta and their newborns. In addition, we planned to evaluate the value of certain serum markers in the diagnosis of neonatal vitamin B12 deficiency. We particularly aimed to find out the sensitivity and specificity of umbilical cord homocysteine in the prediction of neonatal cobalamin deficiency.

This study has been conducted as a cross-sectional study at Süleyman Demirel University Medical Faculty Department of Pediatrics, between 02.02.2019 - 02.07.2019. This prospective study has been conducted on 100 newborn. Surveys which define the demographic characteristics of the mothers have been conducted and the responses to the surveys have been recorded and informed consent forms have been taken from the families. The prenatal, natal, and postnatal data of the patients have been taken from the patient files and follow-up records. Prior to childbirth, blood samples had been taken from mothers and CBC levels, and also blood samples had been taken from newborn and umbilical cord for B 12, folate and homocysteine levels.

38% of the newborns found to be vitamin B12 deficiency. The mean serum

vitamin B12 of the neonates was 334 ± 179 pg/ml, 6 (6%) of 100 newborns umbilical cord having a level lower than 150 pg/ml. B12 levels were correlated with maternal hemoglobin levels, socioeconomic status, red meat consumption, homocysteine and multivitamin use. No correlation was found vitamin B12 between the mother's age, smoking, gestational week, MCV value and the gender of the newborn, birth weight, folic acid value and vitamin B12 level of the newborn.

In this study, the prevalence of neonatal vitamin B12 deficiency was found to be 38% . The cause of vitamin B12 deficiency in neonatal period was thought to be the disorder in the mothers' feeding habits. We believe that maternal and infantile vitamin B12 deficiency is an important public health problem in the province of Isparta, and effective measures should be taken to prevent its occurrence. In addition, we measured homocysteine which is not used in routine practice for the examination of vitamin B12 status, and found a moderate level of sensitivity in its prediction of neonatal cobalamin deficiency. We think that serum homocysteine measurement may be used as an alternative testing screening cobalamin deficiency, and may help in predicting neonatalvitamin B12 status.

Keywords: B12, folic acid, homocysteine, umbilical cord blood, neurological disease, newborn

KAYNAKLAR

1. Giedyk M, Goliszewska K, Gryko D. Vitamin B12 catalysed reactions. *Chem Soc Rev.* 2015;44(11):3391-404.
2. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician.* 2003;67(5):979-86.
3. Watkins D, Whitehead VM, Rosenblatt DS, Megaloblastic anemia. In: Orkin SH, Ginsburg D, Nathan DA, Look AT, Fisher DE, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* 7th Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier 2009;467-520.
4. Goraya JS, Kaur S, Mehra B. Neurology of Nutritional Vitamin B12 Deficiency in Infants: Case Series From India and Literature Review. *Journal of child neurology.* 2015;30(13):1831-37.
5. Yilmaz S, Serdaroglu G, Tekgul H, Gokben S. Different Neurologic Aspects of Nutritional B12 Deficiency in Infancy. *J Child Neurol.* 2015.
6. Mtvarelidze ZG, Kvezereli-Kopadze AN, Kvezereli-Kopadze MA. Megaloblastic vitamin B12 deficiency anemia in childhood. *Georgian Med News.* 2009;170:57-60.
7. Rannelli L, Watterson R, Pandya R, Leung AA. Vitamin B12 deficiency with combined hematological and neuropsychiatric derangements: a case report. *J Med Case Rep.* 2014;8:277.
8. Hall CA. Function of vitamin B12 in the central nervous system as revealed by congenital defects. *Am J Hematol.* 1990;34(2):121-7.
9. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med.* 1988;318(26):1720-8.
10. Demir N, Koc A, Ustyol L, Peker E, Abuhandan M. Clinical and neurological findings of severe vitamin B12 deficiency in infancy and importance of early diagnosis and treatment. *J Paediatr Child Health.* 2013;49(10):820-4.
11. Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology.* 2001;56(9):1188-94.
12. Ebbing M, Bonaa KH, Nygard O, Arnesen E, Ueland PM, Nordrehaug JE, et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA.* 2009;302(19):2119-26.
13. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA.* 1998;279(5):359-64.
14. Von Schenck U, Bender-Gotze C, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B-12 deficiency in infancy. *Arch Dis Child.* 1997;77(2):137-9. 47

15. Demir N. 6-24 ay arası çocuklarda B12 vitamini eksikliğinin nöromotor gelişim üzerindeki etkisi. Uzmanlık tezi. Şanlıurfa Harran Üniversitesi 2003.
16. Black MM. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food Nutr Bull.* 2008;29:126-31.
17. Ertaş T, Koç A, Koçyiğit A, Baz T. Bebeklerin nöro-motor, sosyal ve fiziksel gelişmeleri üzerine B12 vitamini eksikliğinin etkileri. *Çocuk Sağ ve Hast Derg.* 2011;54:62-9.
18. Pawlak R, Lester SE, Babatunde T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(5):541-8.
19. Scott JM, Molloy AM. The discovery of vitamin B(12). *Ann Nutr Metab.* 2012;61(3):239-45.
20. Kumar N, Boes CJ, Samuels MA. Liver therapy in anemia: a motion picture by William P. Murphy. *Blood.* 2006;107(12):4970.
21. Whipple GH HC, Robscheit FS. Blood regeneration following anemia, IV: influence of meat, liver, and various extractives, alone or combined with standard diets. *Am J Physiol.* 1920;53:236-62.
22. Minot GR MW. Treatment of pernicious anemia by a special diet. *JAMA.* 1926;87:470-6.
23. Brink C, Hodgkin DC, Lindsey J, Pickworth J, Robertson JR, White JG. X-ray crystallographic evidence on the structure of vitamin B12. *Nature.* 1954;174(4443):1169-71.
24. Lawrence AD, Deery E, McLean KJ, Munro AW, Pickersgill RW, Rigby SE, et al. Identification, characterization, and structure/function analysis of a corrin reductase involved in adenosylcobalamin biosynthesis. *J Biol Chem.* 2008;283(16):10813-21.
25. Brown KL. The enzymatic activation of coenzyme B12. *Dalton Trans.* 2006(9):1123-33.
26. Marsh EN. Coenzyme B12 (cobalamin)-dependent enzymes. *Essays Biochem.* 1999;34:139-54.
27. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annu Rev Nutr.* 2004;24:299-326.
28. Haddad EH, Berk LS, Kettering JD, Hubbard RW, Peters WR. Dietary intake and biochemical, hematologic, and immune status of vegans compared with nonvegetarians. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:586-93.
29. Gille D, Schmid A. Vitamin B12 in meat and dairy products. *Nutr Rev.* 2015;73(2):106-15.
30. Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. *Exp Biol Med (Maywood).* 2007;232(10):1266-74.
31. Antony AC. Vegetarianism and vitamin B-12 (cobalamin) deficiency. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(1):3-6. 48

32. Akcaboy M, Malbora B, Zorlu P, Altinel E, Oguz MM, Senel S. Vitamin B12 Deficiency in Infants. *Indian J Pediatr.* 2015;82(7):619-24.
33. Roed C, Skovby F, Lund AM. Severe vitamin B12 deficiency in infants breastfed by vegans. *Ugeskr Laeger.* 2009;171(43):3099-101.
34. World Health Organization. Vitamin and mineral requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO expert consultation. 2nd Edition. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2004;341.
35. Kliegman R, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th edition. Philadelphia, Elsevier/Saunders 2015;1648.
36. Said HM, Mohammed ZM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins: an update. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22(2):140-6.
37. Wuerges J, Geremia S, Randaccio L. Structural study on ligand specificity of human vitamin B12 transporters. *Biochem J.* 2007;403(3):431-40.
38. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ.* 2004;171(3):251-9.
39. Trakadis YJ, Alfares A, Bodamer OA, Buyukavci M, Christodoulou J, Connor P, et al. Update on transcobalamin deficiency: clinical presentation, treatment and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(3):461-73.
40. Quadros EV, Sequeira JM. Cellular uptake of cobalamin: transcobalamin and the TCblR/CD320 receptor. *Biochimie.* 2013;95(5):1008-18.
41. Seetharam B. Receptor-mediated endocytosis of cobalamin (vitamin B12). *Annu Rev Nutr.* 1999;19:173-95.
42. Obeid R, Fedosov SN, Nexo E. Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyano- and hydroxyl-cobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(7):1364-72.
43. Saif ur R, Zafar L, Imran T, Ghafoor A, Durrani AA, Ahmed TA. Frequency of intrinsic factor antibody in megaloblastic anaemia. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2014;24(3):157-9.
44. Grasbeck R. Biochemistry and clinical chemistry of vitamin B12 transport and the related diseases. *Clin Biochem.* 1984;17(2):99-107.
45. Sutter M, Riedler G, Tonz O. Juvenile pernicious anemia with congenital intrinsic factor deficiency and intermediate intrinsic factor secretion in the parents. *Helv Paediatr Acta.* 1978;33(3):267-74.
46. Garcia Jimenez MC, Baldellou Vazquez A, Calvo Martin MT, Perez-Lungmus G, Lopez Pison J. Hereditary juvenile cobalamin deficiency due to mutations in GIF gene. *An Pediatr (Barc).* 2008;69(1):56-8.
47. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis--pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(9):529-41. 49

48. Grasbeck R. Imerslund-Grasbeck syndrome (selective vitamin B12) malabsorption with proteinuria. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:17.
49. Owczarek-Lipska M, Jagannathan V, Drogemuller C, Lutz S, Glanemann B, Leeb T, et al. A frameshift mutation in the cubilin gene (CUBN) in Border Collies with Imerslund-Grasbeck syndrome (selective cobalamin malabsorption). *PloS one.* 2013;8(4):611-44.
50. Laxminarayana KP, Yeshvanth SK, Shetty JK, Permi HS, Rao C. Unusual cause of childhood anemia: Imerslund Grasbeck syndrome. *J Lab Physicians.* 2011;3(2):113-5.
51. Teplitzky V, Huminer D, Zoldan J, Pitlik S, Shohat M, Mittelman M. Hereditary partial transcobalamin II deficiency with neurologic, mental and hematologic abnormalities in children and adults. *Isr Med Assoc J.* 2003;5(12):868-72.
52. Seetharam B, Yammani RR. Cobalamin transport proteins and their cell-surface receptors. *Expert Rev Mol Med.* 2003;5(18):1-18.
53. Manoli I, Venditti CP. Methylmalonic Acidemia. GeneReviews. Seattle WA: University of Washington, Seattle; 2007.
54. Girisha KM, Shrikiran A, Bidchol AM, Sakamoto O, Gopinath PM, Satyamoorthy K. Novel mutation in an Indian patient with Methylmalonic Acidemia, cblA type. *Indian J Hum Genet.* 2012;18(3):346-8.
55. Liu YP, Wang HJ, Wu TF, Li XY, Song JQ, Ding Y, et al. A Chinese boy with methylmalonic aciduria cblB type and a novel mutation in the MMAB gene. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2015;17(2):172-5.
56. Jimenez Varo I, Bueno Delgado M, Dios Fuentes E, Delgado Pecellin C, Gonzalez Meneses A, Soto Moreno A, et al. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria; a case report. *Nutr Hosp.* 2015;31(4):1885-8.
57. Yu YF, Li F, Ma HW. Relationship of genotypes with clinical phenotypes and outcomes in children with cobalamin C type combined methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2015;17(8):769-74.
58. Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(1):91-102.
59. Froese DS, Zhang J, Healy S, Gravel RA. Mechanism of vitamin B12-responsiveness in cblC methylmalonic aciduria with homocystinuria. *Mol Genet Metab.* 2009;98(4):338-43.
60. Coelho D, Suormala T, Stucki M, Lerner-Ellis JP, Rosenblatt DS, Newbold RF, et al. Gene identification for the cblD defect of vitamin B12 metabolism. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1454-64.
61. Rutsch F, Gailus S, Suormala T, Fowler B. LMBRD1: the gene for the cblF defect of vitamin B12 metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(1):121-6.
62. Watkins D, Rosenblatt DS. Functional methionine synthase deficiency (cblE and cblG): clinical and biochemical heterogeneity. *Am J Med Genet A.* 1989;34(3):427-34. 50

63. Fowler B, Schutgens RB, Rosenblatt DS, Smit GP, Lindemans J. Folate-responsive homocystinuria and megaloblastic anaemia in a female patient with functional methionine synthase deficiency (cblE disease). *J Inher Metab Dis*. 1997;20(6):731-41.
64. Harding CO, Arnold G, Barness LA, Wolff JA, Rosenblatt DS. Functional methionine synthase deficiency due to cblG disorder: a report of two patients and a review. *Am J Med Genet A*. 1997;71(4):384-90.
65. Coelho D, Kim JC, Miousse IR, Fung S, du Moulin M, Buers I, et al. Mutations in ABCD4 cause a new inborn error of vitamin B12 metabolism. *Nature genetics*. 2012;44(10):1152-5.
66. Allen LH. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. *Food Nutr Bull*. 2008;29:20-34; discussion 535-7.
67. Incecik F, Herguner MO, Altunbasak S, Leblebisatan G. Neurologic findings of nutritional vitamin B12 deficiency in children. *Turk J Pediatr*. 2010;52(1):17-21.
68. Ekici F, Tekbas G, Hattapoglu S, Yaramis A, Onder H, Bilici A. Brain MRI and MR Spectroscopy Findings in Children with Nutritional Vitamin B Deficiency. *Clin Neuroradiol*. 2014.
69. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med*. 1999;159(12):1289-98.
70. Megaloblastic bone marrow (figure). *Atlas of Hematology*. Nagoya University School of Medicine. 1996;219.
71. Cattan D. Pernicious anemia: what are the actual diagnosis criteria? *World J Gastroenterol*. 2011;17(4):543-4.
72. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. *Clin Med*. 2015;15(2):145-50.
73. Eritrosit Hastalıkları Hemoglobin Bozuklukları Tanı ve Tedavi Klavuzu. Türk Hematoloji Derneği. 2019.
74. Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, McCaddon A, Hood K, Papaioannou A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract*. 2006;23(3):279-85.
75. Lane LA, Rojas-Fernandez C. Treatment of vitamin B(12)-deficiency anemia: oral versus parenteral therapy. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1268-72.
76. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağ ve Hast Derg*. 2008(51):1-14.
77. Bailey D, Colantonio D, Kyriakopoulou L, Cohen AH, Chan MK, Armbruster D, Adeli K. Marked biological variance in endocrine and biochemical markers in childhood: Establishment of pediatric reference intervals using healthy community children from the CALIPER cohort. *Clin Chem*. 2013 Sep;59(9):1393-405
78. McLean E, de Benoist B, Allen LH. Review of the magnitude of folate and vitamin B12 deficiencies worldwide. *Food Nutr Bull*. 2008;29:38-51. 51

79. de Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull.* 2008;29:238-44.
80. Brito A, Mujica-Coopman MF, Lopez de Romana D, Cori H, Allen LH. Folate and Vitamin B12 Status in Latin America and the Caribbean: An Update. *Food Nutr Bull.* 2015;36:109-18.
81. Cuevas-Nasu L, Mundo-Rosas V, Shamah-Levy T, Méndez-Gómez Humaran I, Avila-Arcos MA, Rebollar-Campos Mdel R, et al. Prevalence of folate and vitamin B12 deficiency in Mexican children aged 1 to 6 years in a population based survey. *Salud Publica Mex.* 2012;54:116-24.
82. Wong AY, Chan EW, Chui CS, Sutcliffe AG, Wong IC. The phenomenon of micronutrient deficiency among children in China: a systematic review of the literature. *Public Health Nutr.* 2014;17(11):2605-18.
83. Kapil U, Sareen N. Prevalence of ferritin, folate and vitamin B12 deficiencies amongst children in 5-18 years of age in Delhi. *Indian J Pediatr.* 2014;81(3):312.
84. Chandra J, Jain V, Narayan S, Sharma S, Singh V, Kapoor AK, et al. Folate and cobalamin deficiency in megaloblastic anemia in children. *Indian Pediatr.* 2002;39(5):453-7.
85. Allen LH. Vitamin B12 metabolism and status during pregnancy, lactation and infancy. *Adv Exp Med Biol.* 1994;352:173-86.
86. Onal H, Erdal A, Oner T, Onal Z, Aydin A. An important problem in developing countries: maternal and neonatal vitamin B12 deficiency. *Turk Arch Ped.* 2010;45:242-5.
87. Koc A, Kocyigit A, Soran M, Demir N, Sevinc E, Erel O, et al. High frequency of maternal vitamin B12 deficiency as an important cause of infantile vitamin B12 deficiency in Sanliurfa province of Turkey. *Eur J Nutr.* 2006;45(5):291-7.
88. Sayar EH. Yenidoğan ve Süt Çocukluğu Döneminde B12 vitamini, Demir, Folik Asit Eksikliğinin Sıklığı ve Maternal Düzeylerle olan İlişkisi. Uzmanlık tezi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi 2010.
89. Oakley GP, Jr. Let's increase folic acid fortification and include vitamin B-12. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(6):1889-90.
90. Aydogdu A, Colak MA, Toprak B, Kose E, Ustuner F. B12 vitamin level in children and its relationship with complete blood count parameters. İzmir Dr. Behçet Uz Hastanesi Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2012;2(2):75-9.
91. Akan H, Güven N, Aydogdu I, Arat M, Beksaç M, Dalva K. Thrombopoietic cytokines in patients with iron deficiency anemia with or without thrombocytosis. *Acta Haematol.* 2000;103(3):152-6.
92. Karpatkin S, Garg SK, Freedman ML. Role of iron as a regulator of thrombopoiesis. *Am J Hematol.* 2014;89(5):524-9.
93. 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 Sağ ve Hast Derg.* 2005;48:308-15. 52
94. Akcam M, Ozdem S, Yilmaz A, Gultekin M, Artan R. Serum ferritin, vitamin B12, folate, and zinc levels in children infected with *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci.* 2007;52(2):405-10.
95. Ertaş T. Şanlıurfada bebeklik döneminde B12 vitamini eksikliğinin sıklığı, nedenleri ve B12 vitamini eksikliğinin fiziksel, mental ve psikomotor gelişim üzerine etkileri. Uzmanlık Tezi. Harran Üniversitesi. Şanlıurfa, 2004.

96. Anne-Lise BJORKE Monsen. Cobalamin status and its biochemical markers methylmalonic acid and homocysteine in different age groups from 4 days to 19 years. *Ped Clin Chem* 2003; 49:12, 2067-2075.
97. Katar Selahattin. Nutritional megaloblastic anemia in young Turkish children is associated with vitamin B12 deficiency and psychomotor retardation: *J. Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28:559-562.
98. Önal H, Adal E, Özer T, Önal Z, Aydın A. An important problem in developing countries: Maternal and neonatal vitamin B12 deficiency. *Türk Pediatri Ars.* 2010; 45(3): 242-245
99. Dorum B. Anne vitamin B12 ve folat düzeylerinin bebek doğum ağırlığı üzerine etkisi. *J Kartal TR* 2009;121-129
100. King JC. Vitamin requirements during pregnancy. In: Campbell DM, Gilmer MDG, editors. *Nutrition in pregnancy. Proceedings of the tenth study group of the royal college of obstetricians and gynaecologists.* London RCOG Press; 1982. p. 33-45.
101. Neggers YH, Goldenberg RL, Tamura T, Cliver SP, Hoffman HJ. The relationship between maternal dietary intake and infant birthweight. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1997;165:71-5.
102. Michaud JL, Lemieux B, Lmabert MA. Nutritional vitamin B12 deficiency: two case detected by routine newborn urinary screening. *Eur J Pediatr* 1992; 151:218-220.
103. Yenicesu I. Pancytopenia due to vitamin B12 deficiency in a breast-fed infant, *Pediatric Hematology and Oncology*, 25:365–367, 2008.
104. Korenke G. Christoph. Severe encephalopathy with epilepsy in an infant caused by subclinical maternal pernicious anemia: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2004, 163:196-201.
105. Avcı Z, Turul T, Aysun S, Ünal I. Involuntary movements and magnetic resonance imaging findings in infantile cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Pediatrics* 112(3 Pt1): 2003;684–686.
106. Stollhoff K and Schulte FJ. Vitamin B12 and brain development. *Eur J Pediatr*, 1987; 146: 201-5.
107. Rosenblatt DS, Cooper BA. Inherited disorders of vitamin B12 metabolism. *Blood Rev* 1987; 1:177.
108. Healton EB, Savage DG, Brust JCM. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* 1991; 70:229-245.
109. Kühne T, Bubl R, Baumgartner. Maternal vegan diet causing a serious infantile neurological disorder due to vitamin B12 deficiency. *Eur J Pediatr* 1991; 150:205-208
110. Koç A, Koçyiğit A, Soran M, Demir N, Sevinç E, Erel Ö, et al. High frequency of maternal vitamin B12 deficiency as an important cause of infantile vitamin B12 deficiency in Şanlıurfa province of Turkey. *Eur J Nutr* 2006;45:291–7.
111. Özdemir ES. Travaydaki gebelerin hemogram, demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12 vitamini, folik asit değerleri ile kordon kanı değerlerinin karşılaştırılması. *Uzmalık Tezi. İstanbul Dr. Lütü Kırda Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi* 2008.
112. Çoban S, Yılmaz Keskin E, İğde M. Association between maternal and infantile markers of cobalamin status during the first month post-delivery. *Indian J Pediatr.* 2018; Jul;85(7):517-522.

113. Kalay Z, Islek A, Parlak M, Kirecci A, Guney O, et al. Reliable and powerful laboratory markers of cobalamin deficiency in the newborn: plasma and urinary methylmalonic acid. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(1):60-3.
114. Balcı YI, Ergin A, Karabulut A, Polat A, Dođan M, Kūçūктаşcı K. Serum vitamin B12 and folate concentrations and the effect of the Mediterranean diet on vulnerable populations. *Pediatr Hematol Oncol.* 2014 Feb;31(1):62-7.
115. Yetim A, Aygūn E, Yetim Ç, Ucar A, Karakaş Z, et al. Measurement of serum vitamin B12-related metabolites in newborns: İmplications for new cutoff values to detect B12 deficiency, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2019
116. Stabler S. Vitamin B12 Deficiency *New England Journal of Medicine* 368(2):149-60

