

**T.C.**  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNDE GÖRME YOLLARININ GÖRSEL UYARILMIŞ  
POTANSİYELLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mustafa Onur YILDIZ**

**SAMSUN 2016**

**T.C.**  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNDE GÖRME YOLLARININ GÖRSEL UYARILMIŞ  
POTANSİYELLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mustafa Onur YILDIZ**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Hacer ERDEM TİLKİ**

**SAMSUN 2016**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	II
TEŞEKKÜRLER.....	I
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Vitamin B12.....	2
2.1.1. Vitamin B12'nin Genel Özellikleri .....	2
2.1.2. Vitamin B12'nin Emilimi .....	3
2.1.3. Vitamin B12'nin Metabolizması .....	4
2.1.4. Vitamin B12 Eksikliği Nedenleri .....	6
2.1.5. Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Klinik Bulgular .....	8
2.1.5.a Hematolojik Bulgular .....	9
2.1.5.b Nörolojik Bulgular .....	9
2.1.6. Vitamin B12 Eksikliğinin Tanısı.....	11
2.2 Homosistein .....	12
2.2.1. Homosistein Genel Özellikleri ve Metabolizması.....	12
2.2.2. Hiperhomosisteinemi Nedenleri ve Nörolojik Etkileri .....	13
2.3. Görsel Uyarılmış Potansiyeller (Gup).....	14
2.3.1. Genel Özellikler.....	14
2.3.2. GUP incelemesi .....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
4. BULGULAR .....	25
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	31
6. KAYNAKLAR.....	37

## TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim sırasında emeği geçen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli tım hocalarıma, tez çalışmam sũresince bana yol gũsteren ve destek olan tez danışman hocam Prof. Dr. Hacer Erdem Tilki' ye, EMG laboratuvarındaki yardımlarından dolayı zlem Kũtũkũ ve Sevgi Kadirođlu'na, asistanlık dũnemim boyunca dayanışma ve uyum içinde çalıştığım başta asistan arkadaşlarım olmak ũzere tım nũroloji ailesine, her yũnũyle bana bũyũk katkı sağlayan abim Hakan Doğru'ya ve en bũyũk desteği sağlayan aileme teřekkũrũ bir borç bilirim.

Dr. Mustafa Onur YILDIZ

SAMSUN 2016

## KISALTMALAR

**DNA:** Deoksiribonükleik asit

**EEG:** Elektroensefalografi

**GUP:** Görsel Uyarılmış Potansiyel

**İF:** İntrinsik Faktör

**KoA:** Koenzim A

**MMA:** Metil Malonik Asit

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**MSS:** Merkezi Sinir Sistemi

**MTHFR:** Metilentetrahidrofolat redüktaz

**MUP:** Motor Uyarılmış Potansiyel

**NMDA:** N-metil-D-aspartik asit

**SAM:** S-Adenozilmetionin

**SUP:** Somatosensoryel Uyarılmış Potansiyel

**SKD:** Subakut Kombine Dejenerasyon

**THF:** Tetrahidrofolat

**RNA:** Ribonükleik asit

## TABLULAR

**Tablo 1:** Vitamin B12 Eksiklik Nedenleri

**Tablo 2:** Vitamin B12 Eksikliğinin Majör Klinik Belirtileri

**Tablo 3:** Plazma Homosistein Düzeyini Arttıran Faktörler

**Tablo 4:** Anormal Pattern GUP Bulgularının Görüldüğü Hastalıklar

**Tablo 5:** Hasta ve Kontrol Grubu Yaş ve Cinsiyet Dağılımları

**Tablo 6:** Hasta ve Kontrol Grubu P100/Amplitüd /N75/ N135 Değerleri ve İstatistiksel Analizi

**Tablo7:** Homosistein Yüksekliği Olan Hastalar ile Kontrol Grubunun Ortalama P100 ve Amplitüd Değerleri ve İstatistiksel Analizi

**Tablo 8:** Vitamin B12 Düşüklüğü Olan Hastalar içerisinde Homosistein Değeri Yüksek ile Normal Olan Grupların Ortalama P100 ve Amplitüd Değerleri ve İstatistiksel Analizi

**Tablo 9:** Megaloblastik Anemisi Olan Hastalar ile Kontrol Grubunun Ortalama P100 ve Amplitüd Değerleri ve İstatistiksel Analizi

**Tablo 10:** Vitamin B12 Düşüklüğü Olan Hastalarda içerisinde Megaloblastik Anemisi Olan İle Olmayan Gruplarının Ortalama P100 ve Amplitüd Değerleri ve İstatistiksel Analizi

## ŞEKİLLER

**Şekil 1:** Vitamin B12'nin moleküler yapısı

**Şekil 2:** Vitamin B12'nin vücuttaki seyri

**Şekil 3:** Vitamin B12 bağımlı metiyonin sentaz enzimiyle metiyonin ve tetrahidrofolat oluşumu

**Şekil 4:** Homosistein Metabolizması

**Şekil 5:** Pattern GUP İncelemesinde Kullanılan Dama Tahtası Ekranı

**Şekil 6:** Kayıt Elektrotlarının Yerleşimi

**Şekil 7:** Normal Pattern GUP Dalga Formu

## ÖZET

Vitamin B12 (kobalamin) birçok enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak gerekli olan suda çözünen bir vitamindir. B12 vitamin eksikliği yaygındır ve önemli bir halk sağlığı sorunudur. Vitamin B12 eksikliğinin, bu nedenle, farklı santral ve periferik sistemi işlev bozukluğuna yol açan hatalı miyelin sentezi ile sonuçlandığı ileri sürülür. Vitamin B12 eksikliği ataksi, duyu kaybı, kas güçsüzlüğü, hiperaktif refleksler ve inkontinansı da içerebilen çok çeşitli nörolojik semptom ve bulgularla prezente olabilirken, birçok hastada semptomu sebep olmayabilir. Bizim çalışmamızda asemptomatik hastalar çalışmaya dahil edildi. B12 vitamini eksikliği olan ve muayene ile optik sinir tutulumu izlenmeyen hastalarda, görsel uyarılmış potansiyel çalışması yapılarak, vitamin B12 düzeyleri ile P100 ve amplitüd değerleri arasındaki muhtemel ilişki belirlenmek istendi. Vitamin B12 eksikliği tanısı almış 40 hasta ve kontrol grubu çalışmaya alındı. Vitamin B12 eksikliği tanısı megaloblastik kemik iliği veya düşük vitamin B12 düzeyi (<150 pg/ml) veya her ikisine dayandırıldı. Görsel uyarılmış potansiyelleri etkileyecek lokal bir hastalık göz muayenesi ile dışlandı. Görme keskinliği tüm hastalarda normal bulundu. Ortalama B12 düzeyi hasta grubunda 96 pg/ml ve kontrol grubunda 374 pg/ml idi. Vitamin B12 eksikliği olan 8 hastada (%20) megaloblastik anemi tespit edildi. Vitamin B12 eksikliği olan hastaların ortalama P100 latansı  $104 \pm 8$  ms ve ortalama amplitüdü  $8,1 \pm 4$  uV idi. Vitamin B12 eksikliği olan hastaların P100 latans değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzamıştı ( $P < 0,01$ ). P100 amplitüd değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı. Benzer olarak, hiperhomosisteinemi ve megaloblastik anemisi olan hastaların P100 latans değerleri anlamlı olarak uzamıştı ( $P < 0,01$ ). Vitamin B12 eksikliğindeki latans gecikmesinin olası sebebi görsel yollardaki demiyelizasyon olabilir. Vitamin B12 ve folik asit eksiklikleri demiyelinazasyon ile sonuçlanan miyelin sentezi bozukluğuna yol açar ve bunu P100 latans uzaması takip eder. Sonuç olarak patern VEP vitamin B12 hastalarında görme yollarındaki gizli değişiklikleri klinik bir anormallik olmadığı zamanlarda dahi kolayca belirleyebilir.

## ABSTRACT

Vitamin B12 (cobalamin) is a water-soluble vitamin that is required as a cofactor in several enzymatic reactions. Vitamin B12 deficiency is common and it is a major public health problem. Vitamin B12 deficiency is therefore suggested to result in defective myelin synthesis leading to diverse central and peripheral nervous system dysfunction. A wide variety of neurologic symptoms and signs were encountered including ataxia, loss of sensation, muscle weakness, hyperactive reflexes, incontinence, also it may not cause any symptoms in many patients. In our study, we have included asymptomatic patients. Patients who had a vitamin B12 deficiency and none optic nerve involvement with examination, performed visual evoked potential studies, vitamin B12 levels were intended to determine the existence of a possible relationship between P100 latency and amplitude values. Vitamin B12 deficiency diagnosed in 40 patients and the control group included in the study. The diagnosis of vitamin B12 deficiency was based on megaloblastic bone marrow or low serum vitamin B12 level ( $<150$  pg/ml) or both. Visual evoked potential to affect local disease have been excluded by eye examination. Visual acuity was found normal in all the patients. The mean vitamin B12 level was 96 pg/ml in the patient group and 374 pg/ml in the control group. Eight patient (20%) with vitamin B12 deficiency was determined megaloblastic anemia. In vitamin B12 deficiency patients mean P100 latency was  $104 \pm 8$  ms and mean amplitude was  $8.1 \pm 4$   $\mu$ V. Patients with vitamin B12 deficiency P100 latency compared to the control group was significantly prolonged ( $P < 0.01$ ). P100 wave amplitude did not find significant difference between the cases and controls. Similarly, the P100 latency values of patients with hyperhomocysteinemia and megaloblastic anemia was significantly prolonged ( $P < 0.01$ ). The possible reason for delayed latencies in vitamin B12 deficiency could be demyelination in visual pathways. Deficiencies of vitamin B12 and folic acid leads to the synthesis of myelin resulting in demyelination and it is followed by P100 latency prolongation. As a result, pattern shift visual evoked responses may identify the subtle changes in the visual pathways easily in vitamin b12 deficiency patients even when there is no evidence of clinical abnormality.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kobalamin olarak da adlandırılan B12 vitamini, insan vücudunda sentezlenememesi nedeniyle diyetle alınması gereken ve özellikle hayvansal kaynaklı proteinlerde bol bulunan önemli bir vitamindir. Toplumda bildirilen B12 vitamini eksikliği %3 ila %40 arasında değişmektedir. Vitamin B12 eksikliğinin tanısı tipik olarak serum vitamin B12 seviyelerinin ölçülmesine dayalıdır ve genellikle <150-200 pg/ml seviyeleri vitamin B12 eksikliği olarak kabul edilir. Bununla birlikte subklinik hastaların yaklaşık %50'sinin B12 seviyeleri normaldir. B12 vitamin eksikliği olan kişilerde önceki yıllarda yapılan çeşitli görüntüleme ve uyarılmış potansiyel çalışmalarda, spinal kordun ak maddesi ve optik sinirde demiyelinizasyonun varlığı gösterilmiştir. Optik sinirin miyelin kılıfının hasarıyla karakterize optik nöropati, B12 vitamin eksikliğinin nadir bir komplikasyonudur. Nörolojik sendromların eşlik ettiği B12 vitamin eksikliği olan hastalarda yapılan görsel uyarılmış potansiyel çalışmalarında, hastaların %60'ında patoloji saptandığı ve bunun da görme yollarının subklinik tutulumuna işaret ettiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, serum B12 vitamin eksikliği olan ve muayenesinde optik sinir tutulumu saptanmamış olan hastalarda subklinik optik sinir tutulumu araştırılmıştır. Bu amaçla B12 eksikliği olan hastalarda görsel uyarılmış potansiyel çalışması yapılarak, B12 vitamin düzeyi, hiperhomosisteinemi ve megaloblastik anemi varlığı ile P100 latans ve amplitüdü arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

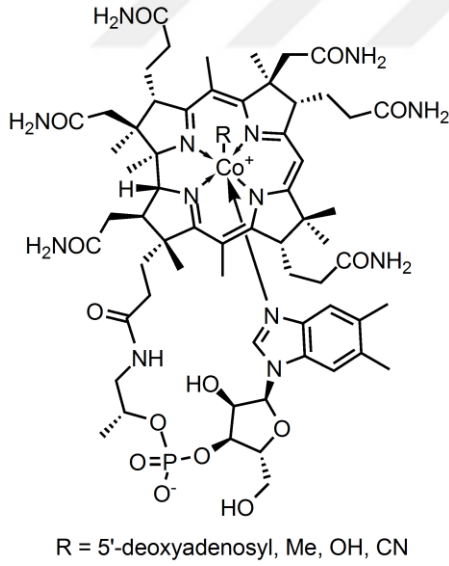
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Vitamin B12

#### 2.1.1. Vitamin B12'nin Genel Özellikleri

Vitamin B12 en büyük ve aynı zamanda en son izole edilen B vitamini'dir. Vitamin B12 suda çözünen vitaminler ailesindedir ve diyetle mutlak alınması gereken esansiyel bir vitamindir.<sup>1</sup> Vitamin B12 ilk kez İngiltere'de Dr. E. Lester Smith tarafından 1948 yılında karaciğerden izole edilmiştir.<sup>2</sup> Vitamin B12 DNA sentezinde önemli bir koenzim ve kofaktör olarak görev yapar ve normal hematopoezin sürdürülmesi ve sinir sisteminin devamlılığı için gereklidir.<sup>3</sup>

Vitamin B12 yapısında metal atomu taşıyan tek vitamin olup, kobalt atomu içermesinden dolayı kobalamin olarak adlandırılır.<sup>4,5</sup> Vitamin B12 terimi merkezde bulunan kobalt atomunu çevreleyen tetrapireol halkaları ve kobalta bağlanmış nükleotid yan zincirlerini içeren maddeler ailesini belirtir (Şekil 1).<sup>6</sup>



Şekil 1: Vitamin B12'nin moleküler yapısı

Başlıca 4 kobalamin türevidir.

1. Siyanokobalamin,
2. Hidroksikobalamin,
3. Deoksiadenozil-kobalamin
4. Metilkobalamin.

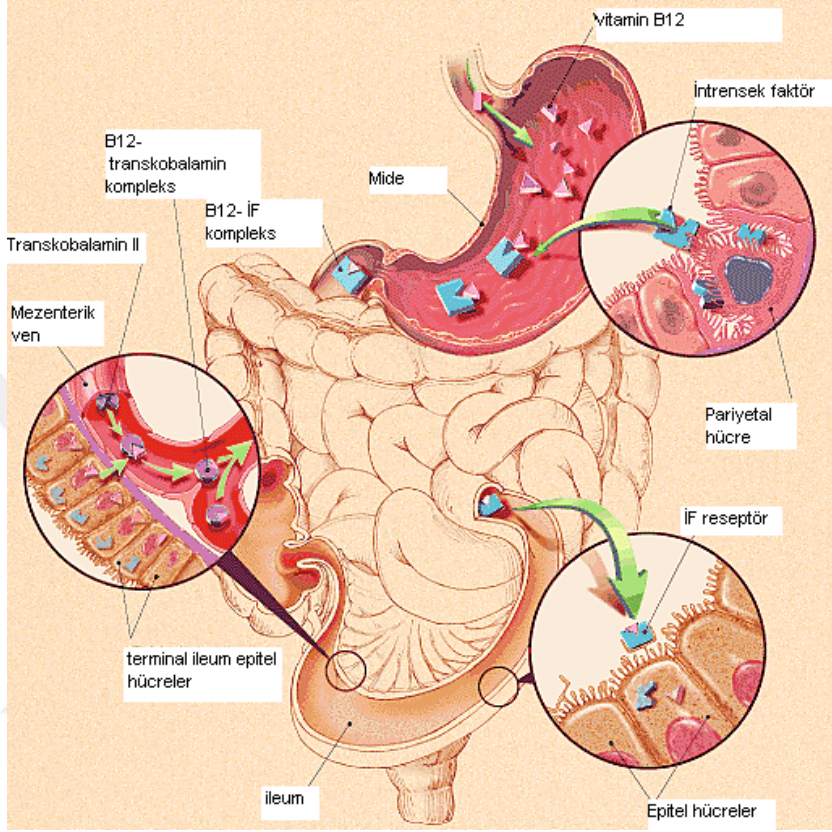
Farmakolojik bir terim olarak insanlarda aktif olan tüm kobamidler B12 vitamini olarak adlandırılır. Hematolojik bir terim olarak da kobalamin ve B12 vitamini birbirlerinin yerine kullanılabilir. <sup>7</sup> Kimyasal olarak B12 vitamini siyanokobalamin anlamına gelir. Deoksiadenozil- kobalamin ve metilkobalamin, B12 vitamininin dokularda bulunan aktif kofaktör şekilleridir. <sup>8</sup> Serumda çoğunlukta bulunan form metilkobalamin, dokularda çoğunlukta bulunan form ise deoksiadenozil kobalamindir. Siyanokobalamin bu grupta bulunan bileşikler içinde en dayanıklı formdur ve genellikle ticari olarak satılan vitamin B12 preparatları da bu bileşiği içermektedir. <sup>9,10</sup>

Diyet içinde alınan B12 vitamininin kaynağı esas olarak hayvansal gıdalardır. Kırmızı et, karaciğer, yumurta, süt, peynir ve balık B12 vitamini içeren yiyeceklerdir. <sup>11</sup> B12 vitamini en fazla sığır karaciğer ve böbreğinde bulunur. Bitkisel besinlerde baklagiller dışında B12 vitamini bulunmaz. <sup>12</sup> İnsan vücudu tipik olarak 2000-5000 µg B12 vitaminini karaciğer, böbrekler ve sinir sistemi arasında eşit olarak dağılmış şekilde içerir. <sup>13</sup>

### **2.1.2. Vitamin B12'nin Emilimi**

Vitamin B12 mide, ince barsak ve pankreası da içeren bir emilim mekanizmasına sahiptir ve bu organlardan herhangi birinde fonksiyon bozukluğu olması emilim bozukluğu ve vitamin B12 eksikliğine yol açar. <sup>14</sup> Vitamin B12'nin metabolizması mideye giriş ile başlar ve mide asitleri hayvansal proteini ayırarak kobalamini serbestleştirir. Daha sonra serbest kalan vitamin B12 mide pariyetal hücrelerden salınan intrinsek faktöre (İF) bağlanarak ince barsakta yoluna devam eder. <sup>15</sup> İF vitamin B12'nin distal ileumdaki intestinal emilimi için gereklidir. <sup>16</sup> Vitamin B12 emiliminde aktif ve pasif olmak üzere iki mekanizma vardır. İnce bağırsaklara suprafizyolojik dozlarda (500 µg/gün) vitamin B12 ulaştığında direkt olarak jejunum ve ileumdan pasif emilim gerçekleşir. Yaklaşık olarak oral alımın %1 kadarı bu yolla

gerçekleşebilmektedir.<sup>4,19</sup> Aktif mekanizma ise B12-İF birleşiminin ince bağırsakta endositoz ile hücre içine alınması ile gerçekleşir. Transkobalamin II vitamin B12 kompleksi karaciğer, kemik iliği ve diğer dokuların plazma membranı tarafından hücre içine alınır (Şekil 2).<sup>17, 18, 20</sup>



**Şekil 2:** Vitamin B12'nin vücuttaki seyri özetlenmiştir. 2003 Joan M. Beck

Fizyolojik şartlarda beslenme ile ne kadar çok B12 vitamini alınırsa alınsın, bir öğünde İF sistemi ile bağırsaklardan 1-2 µg B12 vitamini emilebilmektedir<sup>21</sup>. Erişkin bir kişinin günlük B12 vitamini gereksinimi ise 1-5 µg kadardır.<sup>22,23</sup> Vücuttaki B12 vitamininin %90'ı karaciğer hücrelerinde depo edilir.<sup>24</sup> Hepatosit reseptörlerinin kapasitesinden daha yüksek miktarlarda vitamin B12 alındığında, fazlası böbrekler tarafından idrarla atılır. Depo edilen miktar diyetle alım durumuna göre 1 ila 10 mg arasında değişir. B12 vitamininin yarılanma ömrü 400 gün kadardır ve bu durum nedeni ile vücuda vitamin girişi kesildiğinde eksiklik belirtileri yıllarca sonra ortaya çıkar.<sup>23,25</sup>

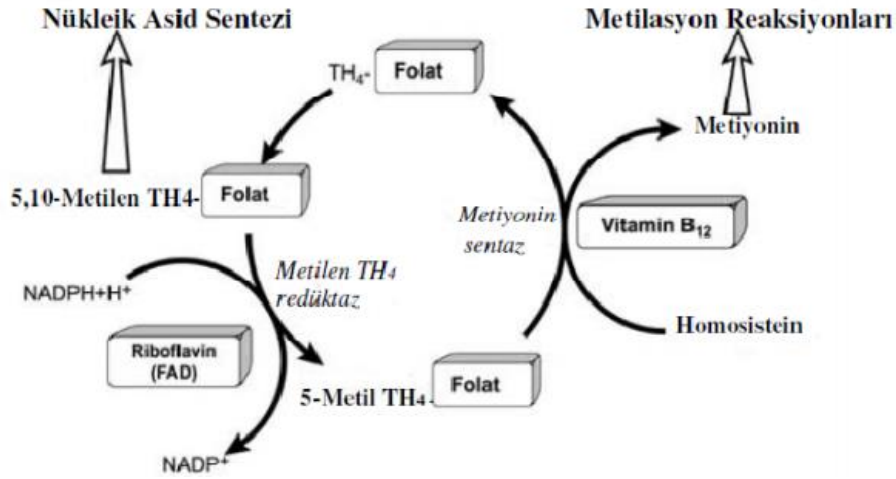
### 2.1.3. Vitamin B12'nin Metabolizması

Vitamin B12 eksikliğinin geniş spektrumlu ve ciddi sonuçlara yol açmasının temel nedeni, B12 vitamininin monoaminlerin katabolizmasında anahtar role sahip

olması ve yaşamın devamı için en önemli faaliyetler arasında yer alan DNA ve RNA yapımında görev almasıdır.<sup>26</sup> Vitamin B12 insanlarda iki temel enzimatik reaksiyonda gereklidir; bunlar metionin sentezi ve tek sayıda karbon atomu içeren yağ asitlerinden gelen metil malonil CoA'nın izomerizasyonudur. Bu vitamin eksikliğinde anormal yağ asitleri birikir ve sinir sistemi dahil olmak üzere hücrelerin membranlarında birleşirler. Sinir sisteminde vitamin B12 etkilerinin çok geniş bir yelpaze oluşturmasının ve özellikle miyelin üreten hücreleri daha çok ilgilendirmesinin bir nedeni de budur.<sup>27</sup>

Vitamin B12 birçok hücrenel süreçte yer alır, ancak eksikliğinde en çok yeni kan hücreleri ve nörolojik fonksiyonlar etkilenir. Vitamin B12, başlıca iki önemli enzimin kofaktörü olarak görev yapar: homosisteinden metionin oluşumunu katalize eden metionin sentaz ve metilmalonil KoA'yı Krebs siklusuna katılan süksinil KoA'ya çeviren metilmalonil KoA mutaz.<sup>23</sup>

Metionin sentaz enzimi, B12 vitaminini kofaktör olarak kullanarak homosisteinden metionin oluşumunu gerçekleştirir. Bu reaksiyonda folik asitten metil grubu homosisteine aktarılarak tetrahidrofolat (THF) oluşur. Metionin daha sonra metionin adenziltransferaz enzimi ile s- adenzilmetionine (SAM) dönüştürülür. SAM birçok metilasyon reaksiyonu için metil kaynağı olarak kullanılır<sup>28</sup>. Metionin ve SAM periferik ve santral sinir sisteminde nörotransmitter, fosfolipid, miyelin kılıf sentezi ve metilasyon reaksiyonlarında önemlidir.<sup>23</sup> Metionin sentaz enzimi ile oluşan THF, pürin, pirimidin ve aminoasitlerin sentezlenmesinde birçok önemli enzimin substratı olarak kullanılmaktadır.<sup>29</sup> Böylece folat ve B12 vitamini hücre bölünmesi veya çoğalması için gerekli deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini desteklemektedir.<sup>30</sup> Bu nedenle bu iki vitaminin yokluğunda, DNA azalır ve buna bağlı olarak çekirdek olgunlaşması ve bölünmesi yetersiz olur.<sup>23</sup> B12 vitamin eksikliğindeki bozulmuş DNA sentezi nedeni ile miyelin üretiminden sorumlu glial hücreler olan oligodendrositlerin gelişiminde ve protein sentezlenmesinde aksaklık olabilir (Şekil 3).<sup>31</sup>



**Şekil 3:** Vitamin B 12 bağımlı metiyonin sentaz enzimiyle metiyonin ve THF oluşumu

B12 vitamini kofaktör olarak kullanan ikinci enzim olan metilmalonil KoA mutaz propanik asit metabolizmasında görevlidir. L-Metilmalonil KoA'dan Süksinil KoA oluşum reaksiyonunu sağlar.<sup>29</sup> B12 vitamin eksikliğinde metilmalonik KoA mutaz enziminin inhibisyonu ile süksinil KoA oluşumu azalır, fazla miktarda metilmalonik asit (MMA) oluşturulur. Böylece metilmalonil KoA prekürsörleri olan propionil KoA ve metilmalonik asit dokularda birikir.<sup>23</sup> Bu durum miyelin kılıflarında ve nöronlarda bulunan membran lipidlerinde fizyolojik olmayan kısa zincirli yağ asitlerinin birikmesi ile sonuçlanır ve miyelinin yapısı bozulur.<sup>29</sup>

Vitamin B12 eksikliğinin nörolojik belirtileri yeterince anlaşılmamıştır. Santral sinir sistemi demiyelinizasyonu nöropatide rol oynayabilir, ancak vitamin B12 eksikliğinin demiyelinizasyona nasıl yol açtığı çok iyi bilinmemektedir.<sup>32,33</sup> Azalmış SAM ve artmış MMA düzeylerinin buna neden olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. SAM eksikliği, fosfotidilkolin gibi anormal metile edilmiş fosfolipidlerin yapımı ile sonuçlanır ve bu da ensefalopati ve myelopatiyi açıklayabilecek santral miyelin eksikleri ve anormal nöronal iletimi ile ilişkilidir. Vitamin B12 eksikliği ile birlikte görülen subakut kombine dejenerasyonun santral sinir sistemindeki metilasyon reaksiyonlarındaki bozuklukla ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>34</sup>

#### 2.1.4. Vitamin B12 Eksikliği Nedenleri

Ortalama bir diyetin vitamin B12 içeriği 1-15 µg/gün olmakla birlikte Dünya Sağlık Örgütü birçok ülkede günlük vitamin B12 alımının 1 µg'ın altında olduğunu tespit etmiştir ve normal erişkinlerin 2,4 µg/gün vitamin B12 almasını önermektedir.<sup>35</sup>



Çölyak hastalığı

İnfiltratif hastalıklar:

1. Whipple sendromu
2. Lenfoma
3. Liposarkom

Crohn hastalığı

Kronik pankreatit

### **Yetersiz Alım**

Vejeteryan diyet

Kronik alkolizm

Kronik malnutrisyon

### **Defektif Transport**

Transkobalamin 2 eksikliği

### **Yetersiz Depolanma**

Karaciğer yetmezliği

#### **2.1.5. Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Klinik Bulgular**

B12 vitamin eksikliğinin hematopoetik ve nörolojik sistemler üzerindeki etkileri uzun zamandır bilinmektedir, ancak etkisi sadece bu iki sisteme de sınırlı değildir. Kardiyovasküler sistemde, kemik gelişiminde ve embriyoda nöral tüp defektlerindeki rolü son yıllarda ortaya koyulmuştur. Bu belirtiler sensoriyel nöropati ve makrositoz gibi hafif durumlardan spinal kordun kombine sklerozu ve pansitopeni gibi ciddi bozukluklara kadar değişen geniş bir spektrum içinde görülebilir (Tablo 2).<sup>42</sup>

**Tablo 2:** Vitamin B12 Eksikliğinin Major Klinik Belirtileri

## **Hematolojik**

Makrositoz, nötrofil hipersegmentasyonu, megaloblastik anemi, pansitopeni

## **Nöropsikiyatrik**

Subakut kombine dejenerasyon, polinöropati, optik nörit, optik atrofi  
Serebellar sendromlar, demans, parkinson hastalığı, inme, depresyon

## **Sindirim**

Hunter glossiti, dirençli veya rekürren mukokutanöz ülserler  
Karın ağrısı, dispepsi, bulantı, kusma, diyare ve sarılık

## **Kardiyovasküler**

Venöz tromboembolizm, koroner Arter Hastalığı

### **2.1.5.a Hematolojik Bulgular**

Vitamin B12 eksikliğinin hematolojik etkileri DNA sentezindeki bozulma sonucunda gelişir. Vitamin B12 eksikliği makrositer anemi, izole trombositopeni, nötropeni ve ilerlemiş vakalarda pansitopeninin sık görülen nedenlerinden biridir. En sık başvuru nedeni anemi ile ilgili semptomlardır. Megaloblastik anemi vitamin B12 eksikliğinin klasik bulgusudur. B12 eksikliğinde polimorfonükleer lökositlerin hipersegmentasyonu gözlenir. Vitamin B12 eksikliğine bağlı hematolojik komplikasyonlar, vitamin verilmesi ile tamamen düzelir.<sup>43</sup>

### **2.1.5.b Nörolojik Bulgular**

Vitamin B12 eksikliği ile birlikte görülen nöropsikiyatrik değişiklikler pareteziler, bozulmuş vibrasyon, pozisyon, dokunma/ağrı duyuları, ataksi, idrar ve gaita inkontinansı, impotans, optik atrofi, hafıza kaybı, demans, hallüsinasyon, kişilik değişiklikleri, depresyon ve davranış bozukluklarıdır. Vitamin B12 eksikliğinde görülen nörolojik bulgular, periferik ve optik sinirler, spinal kordun posterior ve lateral kolonları ve beyindeki patolojik değişikliklere bağlanabilir.<sup>45</sup> MSS'de esas olarak medulla spinalisi ve serebral korteksi tutan, demiyelinizasyon ve artmış nöron yıkımının eşlik

ettiği bir nörolojik bozukluk olan subakut kombine dejenerasyon (SKD) gelişir. <sup>23</sup> Nörolojik bulguların başlangıcı, subakut ve yavaş yavaş ilerleyen karakterdedir. Ancak özellikle nitrik oksit maruziyeti sonrası daha akut seyirler de tanımlanmıştır. <sup>46,47</sup>

Patolojik olarak medulla spinalis ve bazen beyin ak maddesinde yaygın ve düzensiz dejenerasyon dikkati çeker. Değişiklikler servikal ve üst torasik segmentlerin posterior kolonlarından başlar ve bu bölgeden korda yukarı ve aşağı doğru ve aynı zamanda lateral ve anterior kolonlara doğru yayılım gösterir. <sup>25</sup> Demiyelinizasyon optik sinirlere ve serebral beyaz maddeye de yayılabilir. Yapılan bir çalışmada optik sinir, kiazma ve beyin ak maddesinde süngerimsi dejenerasyon odakları bulunmuştur. <sup>58</sup>

Vitamin B12 eksikliğinin en sık klinik bulgusu duyuşal nöropatidir. <sup>49</sup> Bunun yanı sıra miyelopatinin vitamin B12 eksikliğinde en sık bulgu olduğunu belirten yayınlar da vardır. <sup>50</sup> Erken periferik nöropati döneminde el ve ayaklarda pareteziler oluşur ve bunu güçsüzlük ve pozisyon duyuşu bozukluğu izler. Duruş bozuklukları ortaya çıkabilir. Reflekslerde azalma veya artma özellikle Romberg ve Babinski belirtileri pozitif olabilir ve kas güçsüzlüğü saptanabilir. Arka kordon tutulumu vibrasyon duyuşu kusuruna yol açar. Yan kordon tutulumuna bağlı olarak da spastisite, reflekslerde hiperaktivite ve ekstansör plantar yanıtlar görülebilir. <sup>49</sup>

1991 yılında Heaton ve arkadaşları vitamin B12 eksikliği olan 143 hastanın ayrıntılı nörolojik değerlendirmesini yapmış ve hastaların %74'ünün nörolojik belirtilerle başvurduklarını saptamışlardır. Heaton geniş bir grup hasta ile ilgili deneyimlerini aşağıdaki gibi özetlemiştir; <sup>48</sup>

% 25'inde izole nöropati

% 12'sinde miyelopati

%41'inde nöropati ve miyelopati kombinasyonu

%8'inde yakın hafıza kaybı, azalmış dikkat, depresyon, hipomani, psikoz

%1'inde santral skotom, optik atrof/nörit, küçük reaktif pupiller

Kranial sinir tutulumu açısından literatürde sıklıkla optik nöropati ile ilgili olgu sunumları vardır. <sup>56</sup> Optik nöropatinin yanı sıra izole yukarı bakış paralizisinin vitamin B12 eksikliğinin bir özelliği olabileceği de bildirilmiştir. <sup>57</sup>

Vitamin B12 eksikliği uyarılmış potansiyelerde patolojik bulgulara yol açmaktadır. Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SUP) hemen her zaman gecikmiş veya yoktur. Ayrıca optik sinirin de etkilenişinin göstergesi olmak üzere hastalarda görme bozuklukları ve görsel uyarılmış potansiyel (GUP) cevaplarında değişikliklere rastlanır.<sup>51,52</sup> SKD MRG'de özellikle servikal ve üst torakal bölgede olmak üzere medulla spinaliste posterior ve lateral kolonlarda T2'de hiperintens, T1'de ise hipointens ve kontrast tutan lezyonlar dikkati çeker.<sup>53,54</sup> B12 vitamini eksikliğinde periventriküler demiyelinizan lezyonlar çeşitli olgularda tanımlanmıştır.<sup>55</sup>

B12 vitamin eksikliğinde hematolojik ve nörolojik etkilerin birbirinden bağımsız olduğuna genellikle inanılmaktadır.<sup>10</sup> Vitamin B12 eksikliğine bağlı gelişen nörolojik belirtiler aneminin süresi ve derinliği ile ilişkisizdir ve ciddi anemisi olanlarda nörolojik belirtilerin ya hiç olmadığı ya da çok az olduğu gösterilmiştir.<sup>59</sup>

#### **2.1.6. Vitamin B12 Eksikliğinin Tanısı**

Genel olarak vitamin B12 değerleri geniş bir aralıkta normal olarak değerlendirilir, düşük referans aralığı ise 200-220 pg/ml dir. Vitamin B12 <200pg/ml olan değerler vitamin B12 eksikliği olarak değerlendirilir.<sup>61</sup> Subklinik hastaların yaklaşık %50'sinin serum vitamin B12 seviyelerinin normal olması, duyarlılığı düşük bir test olduğu için yalnızca vitamin B12 düzeyi ölçümüyle pek çok olgunun atlanabileceğini gösterir. Kanda vitamin B12 seviyesi ölçümünün özgüllüğü de çok yüksek değildir; 100 pg/ml değerinin altındaki ölçümler vitamin B12 eksikliğini göstermekte oldukça özgül iken, 100-400 pg/ml arasındaki değerlerde testin özgüllüğü düşüktür.<sup>62</sup>

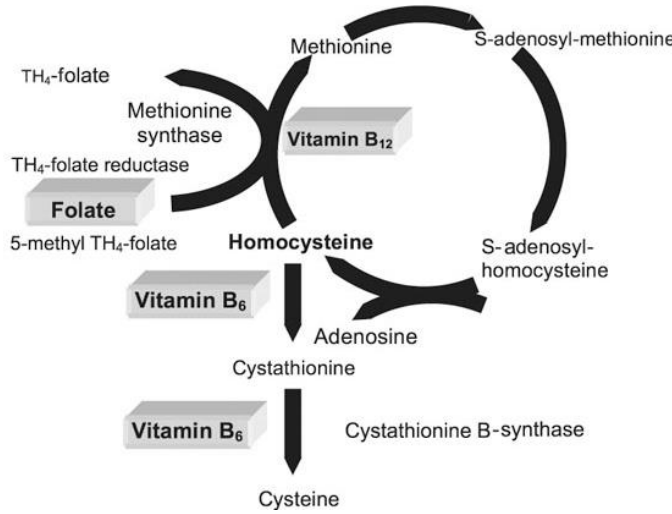
Hafif, orta derece vitamin B12 eksikliği klinik olarak semptom vermese de plazma vitamin B12 düzeyini ölçerek, homosistein, MMA değerlerine bakılarak tespit edilebilir. Vitamin B12 eksikliğinin erken döneminde arttığı bilinen, MMA ve homosistein seviyelerinin kanda ölçülmesi en hassas tanı yöntemi olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Altın standart test MMA düzeyi bakmaktır.<sup>63</sup> Serum MMA ve homosistein ölçümlerinin serum vitamin B12 düzeyi ölçümüne göre daha pahalı olması, yaygın olarak kullanılmalarını engellemiştir. Klinik olarak saptanmış vitamin B12 eksikliği olan büyük bir denek grubunda % 98,4 oranında MMA ve % 95,9 oranında homosistein seviyelerinde artış saptanmış olması araştırmacıların MMA ve homosistein seviyeleri normal olanlarda klinik olarak belirgin vitamin B12 eksikliğinin ekarte

edilebileceği yargısına varmalarına neden olmuştur. Bu nedenle sınırda veya düşük vitamin B12 seviyeleri olan veya nörolojik yakınmaları olan hastalarda, vitamin B12 eksikliğinin tanısı için MMA ve homosistein seviyelerinin kullanılması önerilmektedir. Çünkü en az bir metabolitinin yükselmesi %94 duyarlı, %99 özgündür.<sup>64</sup>

## 2.2 Homosistein

### 2.2.1. Homosistein Genel Özellikleri ve Metabolizması

Homosistein esansiyel bir amino asit olan metiyonin metabolizması sırasında oluşan, proteinlerin yapısına katılmayan kükürt içeren bir amino asittir. Homosistein metiyoninden sentezlenmektedir. Metiyonin esansiyel bir aminoasit olup, ya diyetle alınır, ya endojen proteinlerin bozulması sonucu ya da homosisteinin remetilasyonu ile oluşur. Vücuttaki homosistein, transsülfürasyon veya yeniden metilasyon (remetilasyon) yollarından birini kullanarak metabolize olur (Şekil 4).<sup>65,66</sup>



Şekil 4: Homosistein Metabolizması

Remetilasyon döngüsünde homosistein, genellikle B<sub>12</sub> vitaminine bağımlı bir enzim olan metionin sentaz tarafından katalize edilen bir metil grubu alarak metionini oluşturur. B12 vitamini bu reaksiyonda kofaktör görevi yapmaktadır.<sup>67</sup> Folat, tek karbon döngüsünde 5-metiltetrahidrofolat formunda yer alır ve homosistein ile birleşerek beyinde metil gruplarının major kaynağı olan SAM'ı oluşturur. Vitamin B12'den elde edilen metilkobalamin de bir koenzimdir ve tek karbon döngüsünde metil transferini düzenler. Her birinin eksikliği SSS'deki metilasyonun bozulmasına sebep

olur ve tedavi edilmediği takdirde geri dönüşümsüz olabilecek nörolojik ve/veya psikiyatrik bozukluklarla sonuçlanabilir.<sup>68,69</sup>

Türk toplumu için yapılan referans çalışmasında, homosistein üst sınırı 12  $\mu\text{mol/L}$  bulunmuştur.<sup>71</sup> Fakat yapılan çalışmalar, vasküler patolojinin 10  $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde başladığını göstermektedir.<sup>72</sup> Plazma homosistein düzeyi standardize edilememiş olmakla birlikte, 16  $\mu\text{mol/L}$  üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir ve inme oluşumunda önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir.<sup>74</sup>

Sağlıklı popülasyonda normal açlık total plazma homosistein düzeyi 5-15  $\mu\text{mol/L}$  aralığındadır. Kang ve arkadaşları kan homosistein düzeylerini 3 sınıfa ayırmışlardır.<sup>70</sup>

- Hafif hiperhomosisteinemi (16-30  $\mu\text{mol/L}$ ),
- Orta hiperhomosisteinemi (31-100  $\mu\text{mol/L}$ ),
- Ağır hiperhomosisteinemi (>100  $\mu\text{mol/L}$ ).

Serumdaki vitamin B12 ve folat eksikliğinin, dokudaki eksikliğin tanısı için özgüllük ve duyarlılığının düşük olduğu bildirilmektedir. Son zamanlarda birçok çalışmada total plazma homosistein düzeylerinin hem folat hem de vitamin B12'deki fonksiyonel eksiklik için hassas bir belirteç olduğu gösterilmiştir.<sup>63</sup>

### **2.2.2. Hiperhomosisteinemi Nedenleri ve Nörolojik Etkileri**

Vitamin B12, folat ve vitamin B6 homosisteinin metabolik yollarının kofaktörüdür. Bunlardaki fonksiyonel eksiklikler sonucu homosistein seviyeleri artmaktadır. B12 vitamini absorpsiyonunu etkileyen doğuştan defektler, metiyonin sentetaz aktivitesinin kaybına ve hiperhomosisteinemiye neden olabilmektedir (Tablo 3).<sup>74</sup>

**Tablo 3:** Plazma Homosistein Düzeyini Arttıran Faktörler

#### **Vitamin Yetersizliği ve Beslenme Bozukluğu**

Vitamin B12

Folat

Vitamin B6

## **Kronik Hastalıklar**

Kronik böbrek yetmezliği

Diyabet

## **Metabolizmadaki Genetik Bozukluklar**

MTHFR eksikliği

## **Kişisel Özellikler**

İleri yaş, erkek cinsiyet, sigara, fiziksel inaktivite

## **İlaçlar**

Metotreksat, fenitoin, karbamazepin, Nitrik Oksit

Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, homosisteinin çeşitli düzeylerde damar endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu kabul edilmektedir. Hiperhomosisteineminin derin ven trombozu, iskemik kalp hastalığı, pulmoner emboli, şizofreni, parkinson, demans ve hatta kansere kadar birçok hastalıkla ilişkisi gösterilmiştir.<sup>75</sup>

Homosistein beyin atrofisi için risk faktörüdür. Homosistein NMDA reseptör stimülasyonu, oksidatif stres, DNA hasarı, endoplazmik retikulum ve mitokondri disfonksiyonu yaparak, apoptotik nörotoksisite patogenezinde rol oynar. Nöron ölümüne neden olarak atrofi gelişimine neden olur.<sup>76</sup>

### **2.3. Görsel Uyarılmış Potansiyeller (Gup)**

#### **2.3.1. Genel Özellikler**

Uyarılmış potansiyeller, uyarılabilen dokularda çeşitli uyarılarla ortaya çıkan, ekstrasellüler yapılardan türetilen elektriksel sinyaller olarak da tanımlanabilir. Uyarılmış potansiyeller, belli sinir yollarının tekrarlanan uyarılması sonucu, o sinir yollarındaki iletimi yansıtmaktadır. Uyarının senkronizasyonu ve uyarılan elemanların sayısı, cevabın amplitüdünde rol oynar. Uyarı iletimindeki bozukluklar, latans uzaması, amplitüd azalmasına yol açan gecikmeler ve desenkronizasyon defektleri ile ortaya çıkarlar. Elde edilen dalgaların stimulus sonrası latans zamanları ve amplitütlerinin patolojik değişikliklere bağlı olarak farklılaşması ile tanı konur.<sup>77</sup>

GUP görme yollarının gözden başlayarak beyine kadar olan mesafedeki olayların görsel uyarı verilerek incelenmesi esasına dayalı bir yöntemdir. Aslında korteksin, özellikle de oksipital lobun görmeyi sağlayan uyarana verdiği özel cevaptır. Normal bir cevap ganglion hücrelerinden görme korteksindeki nöronlara kadar olan görme yollarının fonksiyonun normal olduğunu göstermesi bakımından önemlidir. GUP'un amacı retinokortikal iletimi ve görme korteksindeki aktiviteyi de kapsayan yüksek afferent görme merkezlerinin durumunu bildirir verileri elde etmektir. GUP klinikte, akut retrobulber nörit, optik siniri komprese eden tümörler, iskemik optik nöropatiler, optik siniri ve oksipital korteksi etkileyen toksik ve metabolik ensefalopatiler gibi çeşitli hastalıkların tanısında önemli rol oynar.<sup>78,79</sup>

GUP oksipital bölgedeki deriye yerleştirilen elektrotlar yardımıyla kaydedilip, saçlı deriden yüzeysel elektrotlarla kaydedilen EEG'den ortalama alma tekniğiyle elde edilen uyarılmış bir potansiyel dalgasıdır. Ortalama genlikleri 3-25  $\mu$ V olan GUP dalgalarının 100  $\mu$ V'a kadar genliğe ulaşabilen EEG dalgalarından ayrıştırılması gerekir. Bilgisayarların gelişimiyle bilgisayar ortamında ortalamaların alınması, GUP'lari daha sık ve kullanışlı hale getirmiştir.<sup>80</sup>

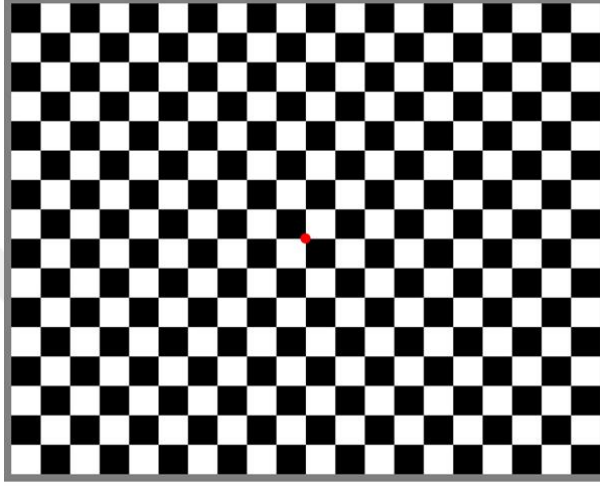
### 2.3.2. GUP incelemesi

GUP incelemesi için belirli bir donanım gerekmektedir. Genel donanım için elektrotlar, kuvvetlendirici (amplifikatör), filtre edici bir düzen, averaj bilgisayarı ve uyarı düzeni gereklidir. GUP'lari ortaya çıkarmak için iki tip stimulus kullanılabilir. Şekilli (patterned) veya şekilsiz (unpatterned). Şekilli stimulus olarak genellikle dama tahtası, şekilsiz stimulus olarak ise stroboskopik flaş kullanılır. Flaş GUP genellikle ufak çocuklar ve görme keskinliği çok azalmış hastalarda tercih edilmektedir.<sup>81</sup>

GUP başlıca iki farklı uyararla elde edilmektedir:

**a) Patern GUP:** Bilgisayar monitörü aracılığıyla dama tahtası şeklinde siyah ve beyaz karelerden oluşan ve siyah ile beyaz karelerin saniyede 1-3 kez sıklıkla yer değiştirdiği görsel uyarılarla elde edilir (Şekil 5). Pattern uyarımda uyarının yoğunluğu, şekil seçimi (dama tahtası veya çizgiler gibi), şekillerin büyüklükleri, uyarılan total alanın ölçüsü, şekillerinin gösterilme şekli, kontrast ayarlanması, ortam aydınlığının sabit olup olmaması ve şekillerin gösterilme oranı GUP kayıtlarını etkileyen başlıca parametrelerdir. Patern GUP kaydı için en iyi amplifikasyon 20.000-

100.000 arası kullanılarak yapılır. Filtre ayarları alt filtre için 1-3 Hz ve üst filtre için 100-300 Hz olarak önerilmektedir. Tarama zamanı 300-500 msn olmalıdır, daha kısa tarama zamanı P100 latansında anormal cevaplara neden olur. Klinikte yeterli GUP yanıtını elde etmek için en az 100 cevabın ortalaması alınmalıdır ve bazen 200 veya 500 potansiyel averajlamak gerekebilir. Elde edilen yanıtın güvenilirliği için ise 2-4 kez çalışma tekrarlanmalı ve süperimpoze edilmelidir.<sup>81,82</sup>

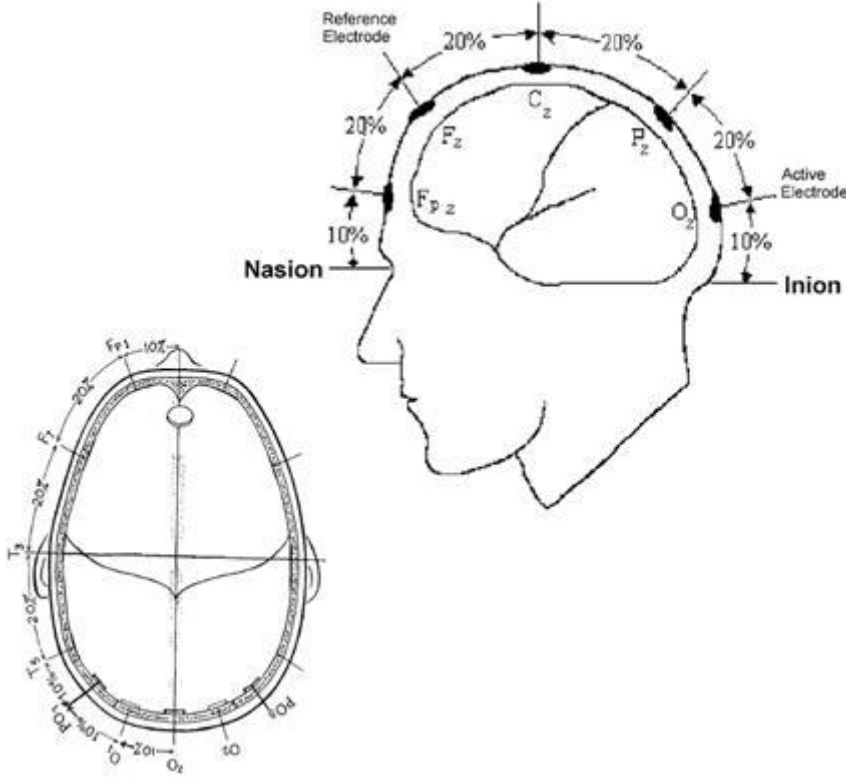


**Şekil 5:** Pattern GUP İncelemesinde Kullanılan Dama Tahtası Ekranı

**b) Flaş GUP:** Xenon, Light Emitting Diode (LED) gibi fotostimülatörler ile uygulanan flaş uyarana yanıt olarak oluşur. Fotostimülatörle verilen flaşın ışık şiddeti, sıklığı ve dalga boyu değişiklik gösterir. GUP, sıklıkla uluslararası 10/20 elektrod yerleştirme sistemine göre oksipital orta hatta konan (Oz) tek aktif elektrod ile kaydedilir. Flaş GUP çocuk yaş grubuna uygunluğu nedeniyle diğer tekniklere tercih edilir. Flaş GUP göze karanlık ortamda 15-40 dakika arasında sinyal gönderilerek yapılır.<sup>80</sup>

Yüzey elektrotlarının kullanımında kafa derisi alkolle temizlenerek yağ ve ölü deri dokusundan arındırılır. Elektrot direncini düşürmek için jel kullanılır. Rutin klinik uygulamada unipolar bir iletici tavsiye edilir. Kayıtlarda oksipital orta hatta “protuberencia oksipitalis” in 2-3 cm üzerine konan (Oz) tek aktif elektrot ile kaydedilir. Referans elektrodun frontal orta hatta (Fz) veya kulak memelerine (A1 veya A2), toprak elektrodun verteks (Cz), mastoid veya kulak memelerine (A1 veya A2) yerleştirilmesi önerilmektedir.<sup>83</sup> Aktif elektrot nöral sinyalleri ve çevre parazitleri, inaktif elektrod ise nöral potansiyeller haricindeki tüm potansiyelleri toplar. Bu iki

elektrod arasındaki fark yalnızca oksipital korteksin belirli bölgesinin nöral aktivitesini yansıtır. Flaş uyarım kullanıldığında GUP'un normal olması için ise retinanın ışığa duyarlı olması, optik sinirden oksipital kortekse kadar iletim hızının normal olması, kortikal görme merkezinin ve yüksek merkezlerle bağlantısının normal olması gerekmektedir.<sup>78</sup>



**Şekil 6:** Kayıt Elektrotlarının Yerleşimi

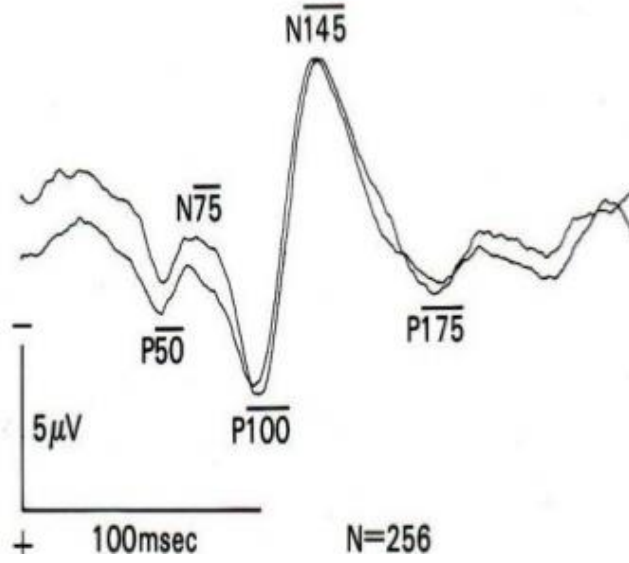
GUP çekimi esnasında hasta sessiz bir odada rahat bir koltuğa oturtulmalıdır. Kas artefaktlarından kaçınmak için çene ve boyun rahat bir pozisyonda olmalıdır.<sup>83</sup> Hasta kullandığı gözlüğü takıyor olmalıdır veya lensle görmesi düzeltilmiş olmalıdır.<sup>84</sup> Hasta son 12 saat içinde oftalmik muayene amacıyla midriyatik damla kullanmamış olmalıdır. Midriyazis, görme keskinliğinde azalma, P100 latansında uzama ve P100 amplitüdünde etkilenmeye neden olur.<sup>81</sup> İnceleme sırasında oda loş bir hale getirilmelidir. Monoöklüler uyarı için diğer göz bir göz bandı ile kapatılır. Ekranın ortasında bir fiksasyon noktası olmalıdır. Artefaktlardan etkilenmemek için yanıtın averajlanmasına ilk birkaç uyarıdan sonra başlanmalıdır. GUP kaydı sırasında uyarı hızı 1-2/sn olarak verilir (sıklıkla 2/sn). Daha yavaş uyarı hızı hastanın dikkatinin

dağılmasına neden olabilir.<sup>40</sup> Patern inceleme için hasta 1 metre uzağa oturtulmalı, flaş GUP için ise stroskobik flaş 10 cm uzağa yerleştirilmelidir<sup>84</sup>.

### 2.3.3. Normal ve Anormal GUP Bulguları

Patern GUP ardı sıra dalga formlarından oluşur. Bu dalga formları birbirini takip eden negatif ve pozitif dalgalar şeklinde olup polarite ve latansları ile değerlendirilirler. GUP latansı terimi uyarının verildiği an ile dalganın en büyük tepe yaptığı zaman arasında geçen süreyi ifade etmektedir. GUP genliği (amplitüdü) ise bir dalganın tepe noktası ile kendisinden önce gelen dalganın dip noktası arasındaki voltaj farkıdır. Patern GUP kayıtlarında N75, P100 ve N135 olarak isimlendirilen başlıca üç bileşen gözlenir. P ve N harfleri, referans elektroda göre oksipitaldeki aktif elektrodan kaydedilen voltajın negatif veya pozitifliğini göstermektedir. Pozitif dalgalar P harfi ve pik latansı belirten bir rakam (P60, P100), negatif dalgalar ise N harfi ve yine pik latansı belirten bir rakam (N75, N145) ile ifade edilir. GUP'da dominant dalga P100 dür ve P100 öncesi görülen dalga N75 olup bu dalga bazı normal bireylerde görülmezken, bazı bireylerde P100 kadar büyük olabildiği için rutin değerlendirmeye alınması çok doğru değildir.<sup>82</sup>

Patern GUP değerlendirilmesinde; ilk pozitif dalga olan P100 dalgasının latansı ve daha az oranda da amplitüdü değerlendirilir. P100 dalga latansı bireyler arasında göreceli olarak daha az değişkenlik gösterir. İki göz arasındaki farklılığı ve zaman içinde aynı kişiden alınan tekrarlayan ölçümlerdeki değişkenliği daha azdır. Bu nedenle P100 latansı GUP'un değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametrelerdendir. Ayrıca ilk negatif pik olan N75 ve son negatif pik olan N145 işaretlenir. Klinik değerlendirmede dalgaların latansları, amplitüdüleri, dalga morfolojileri ve her iki göz arasındaki latans ve amplitüdü farkları kıyaslanır. Değerlendirmede segmental demiyelinizasyonla giden patolojik durumlarda latans gecikmesi, aksonal kayıpla giden patolojilerde ise amplitüdü düşmesi görülür. Bazen her iki durum bir arada olabilir.<sup>83</sup>



**Şekil 7:** Normal Pattern GUP Dalga Formu

Latans değerlendirmesinde; yaş ve cinsiyete göre laboratuvar normal değerlerinden 2,5-3 SD'den daha büyük farklılık saptanması anormal kabul edilir. Her iki göz arasındaki latans farkı 8-10 msn'den fazla olması patolojik kabul edilir. Amplitüd pupil çapı, refraksiyon kusurları, retinal hastalıklar, nistagmus, aşırı göz kırpma ve iyi fiksasyon yapamama gibi nedenlerden kolayca etkilenebilir. Her iki göz arasındaki belirgin amplitüd farkı, amplitüdülerin oranının 2:1 veya daha fazla olmasıdır. Amplitüd oküler ve retinal hastalıklarda latansdan daha duyarlıdır.<sup>81</sup>

Pattern GUP'da dama tahtasının yüksek hızları, özellikle 4/Hz'in üzeri latansta uzamaya neden olabilir. Pattern GUP fiksasyona bağımlıdır, fiksasyon bozukluğu genlikte azalmaya neden olur. GUP kayıtlarındaki dalgaların latans ve genlikleri yaşa bağımlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte, 18-60 yaşları arasındaki yetişkin kişilerde değerler stabil olarak gözlenir. Erişkin dönemin büyük kısmında P100 latansı sabit olarak kalırken 60 yaşından sonra artmaktadır. Bu nedenle yaşlı hastalarda yaşa bağımlı normal değerler özellikle önemlidir. Yaşın, P100 dalga latansı üzerine olan etkisi hakkında literatürde farklı bulgular bulunmasına karşılık bunların pek çoğu birbiriyle tutarlılık göstermektedir. Asselman ve ark.<sup>85</sup>, Hennerici ve ark.<sup>86</sup>, ve Allison ve ark.<sup>87</sup> beşinci dekata kadar p100 latansında bir değişiklik olmadığını ve beşinci dekat sonrası her dekatta 2-5 ms uzama olduğunu bildirmişlerdir. Kadınlarda P100 latansı erkeklere oranla genellikle küçük bir miktar daha kısa olur. Stockard ve ark. 13 ile 67

yaş arasındaki 100 normal denekte yaptığı çalışmada kadınlarda P100 latansını ortalama 2.7 ms'ye daha kısa bulmuştur.<sup>88,89</sup>

En sık karşılaşılan GUP bozukluğu P100 veya N75 dalga latanslarında uzamadır. Daha seyrek olarak amplitüd düşmesi görülebilir. En ciddi anormallik hiç dalga kaydedilememesidir. Gecikmiş P100 cevabı hiçbir hastalık için spesifik değildir.<sup>90</sup>

GUP anormallikleri tek bir patolojiye özel değildirler ve bir dizi oftalmolojik ve nörolojik problemde oluşmaktadır.<sup>91</sup> Korneal opasite, katarakt veya kırma kusurları gibi oküler lezyonlarda amplitüd düşmesi ön planda iken, optik sinir lezyonlarında latans uzaması ön planda görülür. Bir optik sinirin total lezyonu o tarafta GUP yanıtının kaybı ile sonuçlanır. Parsiyel lezyonlar latans uzaması ve amplitüd düşmesine yol açarlar. Klinikte görülen ve optik sistem ile görme yollarını etkileyen pek çok patolojik durum ve hastalıkta GUP'da değişiklikler ortaya çıkmaktadır (Tablo 5).<sup>92</sup>

Vitamin B12 eksikliğinin görsel yollara olan etkisi bilinmektedir ve eğer erken tanı konulmaz ise B12 eksikliği optik nöropatinin nadir sebeplerinden birisi olarak karşımıza çıkabilir. Kronik B12 eksikliği demiyelinizasyon ve remiyelinizasyona yol açarak P100 latanslarının uzaması ile sonuçlanabilmektedir. Birkaç çalışmada görsel semptom olmadan B12 eksikliği P100 latanslarının gecikmesine sebep olduğu gösterilmiştir.<sup>93</sup>

B12 vitamin eksikliği ve buna bağlı optik nöropati, periferik nöropati, miyelopati, miyelonöropati ve demans gibi nörolojik tutulumları olan 40 hastada yapılan bir elektrofizyoloji çalışmasında, GUP incelemesi sonrası hastaların P37 (%97), N20 (%55) ve P100 latanslarında uzama (%47) görüldüğü bildirilmiştir. Bulguların hastalık süresi ve serum B12 vitamin düzeyleri ile ilişkisi incelendiğinde ise, özellikle N20 latansları ile hastalık süreleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve P37 latansları ile serum B12 seviyelerinin anlamlı korelasyon gösterdiği öne sürülmüştür. Yine nörolojik tutulumlu B12 vitamin eksikliği olan hastalarda yapılan bir GUP çalışmasında, P100 latanslarında uzama saptandığı ve parenteral siyanokobalamin uygulamasını takiben 90-110 gün içinde elektrofizyolojik bulguların düzeldiği bildirilmiştir. B12 vitamin eksikliğine bağlı optik nörit gelişen hastalarda, GUP çalışmalarında anlamlı derecede P100 latans uzaması olduğu bilinmektedir. Yapılan literatür taramasında optik nörit dahil olmak üzere herhangi bir nörolojik tutulumu olmayan ve makrositoz olmaksızın

B12 vitamin eksikliği saptanan asemptomatik hastalarda GUP çalışmalarına rastlanmamıştır<sup>92</sup>.

**Tablo 4:** Anormal Pattern GUP Bulgularının Görüldüğü Hastalıklar

**Artmış Latans**

- Pernisyöz Anemi
- Alkolizm
- Charcot-Marie-Tooth H.
- Diyabet
- Kronik Böbrek Hastalığı
- Glokom
- Mitokondiral Miyopati

**Artmış Latans ve Düşük Amplitüd**

- İnflamatuvar Optik Nörit
- Optik Sinir Tümörü
- Multipl Skleroz
- Down Sendromu
- Freidrich Ataksisi
- Retinopati
- Leberin Optik Nöropatisi

**Düşük Amplitüd**

- İskemik Optik Nöropati
- Kornea/ Lens opasitesi

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Mart 2015-Şubat 2016 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji ve Hematoloji kliniklerine tetkik ve tedavi amacıyla başvuran hastalar arasından 18-70 yaş arası, vitamin B12 eksikliği tanısı almış 40 hasta ve benzer demografik özelliklere sahip 40 kontrol grubu dahil edilmiştir.

Bu çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulundan 18.02.2015 tarihli ve B.30.2.ODM.0.20.08/1449 sayılı karar ile onay alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grupları çalışma konusunda bilgilendirilmiştir ve tüm hastalardan imzalı onam formları alınmıştır. Çalışma için gerekli olan maddi destek Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Geliştirme Destekleme Programı'na proje başvurusu ile sağlanmıştır.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri (vitamin B12 ve homosistein düzeyi) Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Vitamin B12 eksikliği tanısı, periferik yayma bulguları ile desteklenen megaloblastik anemi ve/veya serum B12 düzeyi < 150 pg/ml'den az oluşuna göre tanımlanmıştır.

Vitamin B12 eksikliği tanısı alan hasta grubu öncelikle görme derecesi Snellen kartları ile renkli görme derecesi İshara kartları ile ve papilla incelemesi ise oftalmoskopik muayene ile taranmıştır. Tüm hastaların ayrıntılı nörolojik muayenesi yapılmıştır. B12 vitamini eksikliği olan ve optik nöropatisi olmadığı doğrulanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. GUP kaydını etkileyebilecek patolojik miyopi, katarakt, glokom, üveit gibi oküler patolojisi olanlar, daha önce göz içi cerrahi geçirenler, psödotakik hastalar ve serebral palsi, Down Sendromu gibi herhangi bir sistemik patolojisi olan olgular çalışmaya alınmamıştır.

Hasta grubunda serum vitamin B12 düzeyi tayini ve tam kan sayımı yanı sıra vitamin B12 eksikliğinin iyi bir göstergesi olan homosistein incelemesi rutin olarak yapılmıştır. Megaloblastik anemi düşünülen tüm hastaların periferik yayma morfolojisi hematoloji bölümü uzmanlarınca incelenmiştir. Kan homosistein düzeyleri 16 µmol/L ve üzerinde olması hiperhomosisteinemi olarak kabul edildi ve Kang ve arkadaşlarının yaptığı sınıflama referans alınarak hafif hiperhomosisteinemi (16-30 µmol/L), orta

hiperhomosisteinemi (31-100  $\mu\text{mol/L}$ ) ve ağır hiperhomosisteinemi ( $>100 \mu\text{mol/L}$ ) olarak sınıflandırılmıştır.

Tüm hastalara Klinik Nörofizyoloji bilim Dalı'nda Keypoint EMG - Evoked cihazı ile standart teknikler (elektrot impedansı  $< 5 \text{ k } \Omega$  , filtre ayarı 1-300 Hz ve tarama zamanı 200 ms) kullanılarak GUP incelmesi yapılmıştır. Çalışma grubundaki tüm bireyler pattern GUP tekniği ile incelenmiştir. Tüm gruplardan pattern GUP tekniği ile kayıtlar alındı. İşlem sırasında sessiz ve karanlık bir ortamda, uyarandan bir metre uzakta hasta rahat bir koltuğa oturtuldu ve kas artefaktlarından kaçınılması için baş ve boyun rahat bir pozisyonda tutuldu. Uyarı dama tahtası şeklinde bir televizyon ekranından verilerek yapıldı. Hastalara sağ ve sol gözden sırayla monooküler çekim yapıldı. Monooküler uyarı için diğer göz bir göz bandı ile kapatıldı ve ekranın ortasında bir fiksasyon noktasına 100 cm uzaklıktan bakması sağlandı. Hastaların görme keskinliğini düzeltmek amacı ile gözlük ve/veya lenslerini kullanmalarına izin verildi. Hastaların son 24 saat içinde midriatik damla kullanmadığından emin olundu. Yüze elektrotlarının kullanımında kafa derisi alkolle temizlenerek yağ ve ölü deri dokusundan arındırıldı. Elektrot direnci jel kullanılarak düşürüldü. Kayıt için aktif elektrot 10-20 elektrot yerleştirme sistemine göre orta hatta, protuberencia oksipitalisin 2-3 cm üzerine konuldu (Oz). Refereans elektrod frontal orta hatta (Fz)'ye toprak elektrod ise (Cz)'ye yerleştirildi. Çalışmalar tam alan uyarı ile yapıldı. Artefaktlardan etkilenmemek için yanıtın averajlanmasına ilk birkaç uyarıdan sonra başlandı ve patern GUP kaydı sırasında uyarı hızı 2/sn olarak verildi. Her hastada 300'er potansiyel avarajlandı.

Elde edilen patern GUP kayıtlarında P100, N75 ve N135 dalgaları incelendi. Elde edilen negatif dalgalar sırasıyla N75 ve N135, ilk pozitif dalga ise P100 olarak alındı ve bu dalgaların başlangıç noktası ile uyarım noktası arasındaki zaman farkı latans (ms) değerleri olarak kabul edildi. P100 dalgasının genliği ise amplitüd ( $\mu\text{V}$ ) olarak kabul edildi. Hasta ve sağlıklı gönüllü grubuna ait GUP parametreleri normal değerler ile karşılaştırıldı. Her iki gözdeki P100 latansında uzama ve/veya latans farkının kontrol grubuna göre 2SD dan fazla olması ve/veya amplitüd oranlarının %50 den büyük olması durumunda anormal yanıt olarak kabul edilmiştir. Çalışmada vitamin B12 düzeyleri ile bunun iyi bir göstergesi olarak kabul edilen homosistein düzeyleri ve megaloblastik aneminin varlığı ile her iki göz ayrı ayrı P100, N75, N135 dalga latansları ve amplitüdüleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 15,0 Windows programında yapıldı. Normal dağılım içeren grupların karşılaştırılmasında T testi, normal dağılıma uymayan grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı ve  $p<0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Çalışmada elde edilen değerler ortalama±standart sapma olarak sunuldu.



#### 4. BULGULAR

1. Bu çalışmaya vitamin B12 eksikliği tanısı almış 40 hasta, hasta grubuna benzer demografik özelliklere sahip 40 sağlıklı gönüllü kontrol grubu dahil edilmiştir.

A. Çalışmaya katılan hastaların 24'ü erkek (% 60), 16'sı kadındı (% 40). Çalışmaya katılan sağlıklı gönüllerinin 22'si erkek (% 56), 18'i kadındı (% 44).

B. Yaş ortalaması hasta grubunda  $45\pm 17$  (18-70 yaş) iken sağlıklı kontrol grubunda  $42\pm 14$  (18-70 yaş) olarak bulundu.

Kontrol grubu ile vitamin B12 eksikliği olan hasta grubu arasında cinsiyet dağılımları ve yaş açısından istatistiksel olarak da anlamlı bir fark yoktur ( $p>0,05$ ).

**Tablo 5:** Hasta ve Kontrol Grubu Yaş ve Cinsiyet Dağılımları

	N	Kadın	Erkek	p	Yaş	p
<b>Hasta</b>	40	24(% 60)	16(% 40)	<b>(p&gt;0,05)</b>	45±17	<b>(p&gt;0,05)</b>
<b>Kontrol</b>	40	22(% 56)	18(% 44)	<b>(p&gt;0,05)</b>	42±14	<b>(p&gt;0,05)</b>

2. Hasta grubunda vitamin B12 düzeyleri ortalama değeri  $96\pm 40$  pg/ml (30-149) iken kontrol grubunda ortalama değeri  $374\pm 194$  pg /ml (193-1277) olarak saptandı. Vitamin B12 eksikliği olan hastaların sekizinde (%20) periferik yayma, tam kan sayımı ve hematoloji kliniği tarafından uygulanan kemik iliği aspirasyonu ile kanıtlanan megaloblastik anemi tespit edildi. Megaloblastik anemi tespit edilen tüm hastalarda bisitopeni veya pansitopeni tespit edilmiş olup sekiz hastanın beşinde vitamin B12 düzeyleri  $< 30$  pg/ml olarak ölçülmüştür. Vitamin B12 düşüklüğü olan hastalarda homosistein değerleri incelendi ve 16 hastada (%40) normal, 15 hastada (%38) hafif yüksek, 7 (%17) hastada orta yüksek, 2 hastada (%5) çok yüksek homosistein düzeyleri tespit edildi. Megaloblastik anemisi olan hastaların ortalama homosistein değeri  $93$   $\mu\text{mol/L}$  (37-154) olup, tüm hastaların homosistein değeri orta veya çok yüksek grupta yer aldı.

Kontrol grubunun ortalama P100 latansı  $98\pm 5$  msn olarak bulundu ve 2SD değeri olan 108 ms P100 latansı için üst sınır olarak kabul edildi. B12 eksikliği olan hastalar içerisinde 16 hastanın (% 40), hiperhomosisteinemili hastalar içerisinde 12 hastanın (%50) P100 latansı değerlerinin üst sınırını geçtiği gözlemlendi. Kontrol grubunun her iki göz arasındaki P100 latans farkları  $2,1\pm 2$  olarak bulundu ve 2SD değeri olan 6.1 ms P100 latans farkı için üst sınır olarak kabul edildi. B12 eksikliği olan 4 hastanın (%10), hiperhomosisteinemisi olan 3 hastanın (%12,5) her iki göz P100 latans farkları üst sınırı geçtiği gözlemlendi. Kontrol ve hasta grupları arasında her iki göz amplitüd oranlarında %50'den fazla bir fark izlenmedi.

**3. Vitamin B12 eksikliği olan hastalar ile kontrol grup arasında sağ /sol göz N75, P100, N135, amplitüd değerleri ile her iki göz ortalama P100 ve amplitüdümlerinin karşılaştırılması:**

Vitamin B12 eksikliği olan hasta grubunun sağ göz P100 değeri ortalama  $103\pm 7$  msn iken sağlıklı kontrol grubunun sağ göz P100 değeri ortalama  $98\pm 4$  msn olarak bulundu ve iki grup arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,001$ ).

Vitamin B12 eksikliği olan hasta grubunun sol göz P100 değeri ortalama  $105\pm 9$  msn iken sağlıklı kontrol grubunun sol göz P100 değeri ortalama  $99\pm 5$  msn idi ve iki grup arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,001$ ).

Vitamin B12 eksikliği olan hasta grubunun her iki göz ortalama P100 değeri ortalama  $104\pm 8$  msn iken sağlıklı kontrol grubunun her iki göz ortalama P100 değeri ortalama  $98\pm 5$  msn idi ve iki grup arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,001$ ).

Vitamin B12 eksikliği olan hasta grubunun sağ göz P100 amplitüd değeri ortalama  $8\pm 4$   $\mu$ V iken sağlıklı kontrol grubunun sağ göz P100 amplitüd değeri ortalama  $9\pm 4$   $\mu$ V idi ve sağ göz P100 amplitüd ortalama değerleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,240$ ).

Vitamin B12 eksikliği olan hasta grubunun sol göz P100 amplitüd değeri ortalama  $8,3\pm 4$   $\mu$ V iken sağlıklı kontrol grubunun sol göz P100 amplitüd değeri ortalama  $8,8 \pm 4$   $\mu$ V idi ve sol göz P100 amplitüd ortalama değerleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,459$ ).

Vitamin B12 eksikliği hasta grubunun her iki göz ortalama amplitüd değeri ortalama  $8,1\pm 4 \mu V$  iken sağlıklı kontrol grubunun her iki göz ortalama amplitüd değeri ortalama  $8,9\pm 4 \mu V$  idi ve her iki göz amplitüd ortalama değerleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,332$ ).

**Tablo 6:** Hasta ve Kontrol Grubu P100/Amplitüd /N75/ N135 Değerleri ve İstatistiksel Analizi

	<b>Hasta Grubu N: 40</b>	<b>Kontrol Grubu N: 40</b>	<b>p</b>
<b>Sağ P100</b>	103±7	98±4	<b>0,001</b>
<b>Sol P100</b>	105±9	99±5	<b>0,001</b>
<b>Ort. P100</b>	104±8	98±5	<b>0,001</b>
<b>Sağ Amplitüd</b>	8±4	9±4	0,240
<b>Sol Amplitüd</b>	8,3±4	8.8±4	0,459
<b>Ort. Amplitüd</b>	8.1±4	8.9±4	0,332
<b>Sağ N75</b>	71±7	67±6	0,029
<b>Sol N75</b>	73±9	68±6	0,058
<b>Sağ N135</b>	142±11	138±12	0,202
<b>Sol N135</b>	145±13	137±11	0,016

**Not:** P100 değerleri milisaniye, amplitüd değerleri mikrovolt birimindedir.

*4. Homosistein yüksekliği olan hastalar ile kontrol grup arasında her iki göz ortalama P100 değerleri ve amplitüdülerin karşılaştırılması:*

Homosistein yüksekliği olan hasta grubunun her iki göz ortalama P100 değeri ortalama  $106\pm 8$  msn iken sağlıklı kontrol grubunun her iki göz ortalama P100 değeri ortalama  $98\pm 5$  msn idi ve her iki göz P100 ortalama değerleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ).

Homosistein yüksekliği olan hasta grubunun her iki göz ortalama amplitüd değeri ortalama  $7,3\pm 3 \mu V$  iken sağlıklı kontrol grubunun her iki göz ortalama amplitüd değeri ortalama  $8,9\pm 4 \mu V$  idi ve her iki göz P100 amplitüd ortalama değerleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,112$ ).

**Tablo 7:** Homosistein Yüksekliği Olan Hastalar ile Kontrol Grubunun Ortalama P100 Ve Amplitüd Değerleri ve İstatistiksel Analizi

	<b>Hasta Grubu</b> <b>(Homosisten yüksek)</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>P</b>
	<b>N: 24</b>	<b>N: 40</b>	
<b>Ort. P100</b>	106±8	98±5	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ort. Amplitüd</b>	7,3±3	8,9±4	0,112

**Not:** P100 değerleri milisaniye, amplitüd değerleri mikrovolt birimindedir.

5. *Vitamin B12 düşüklüğü olan hastalar içerisinde homosistein değeri yüksek ile normal olan gruplar arasında her iki göz ortalama P100 değeri ve amplitüdülerin karşılaştırılması:*

Vitamin B12 düşüklüğü olan hastalar içerisinde homosistein değeri yüksek olan grubun her iki göz ortalama P100 değeri ortalama 106±8 msn iken homosistein değeri normal olan grubunun her iki göz ortalama P100 değeri ortalama 100±8 msn idi ve her iki göz P100 ortalama değerleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (P=0,012).

Vitamin B12 düşüklüğü olan hastalar içerisinde homosistein değeri yüksek olan grubun her iki göz ortalama amplitüd değeri ortalama 7,3±4 µV iken homosistein değeri normal olan grubunun her iki göz ortalama amplitüd değeri ortalama 9,4±4 µV idi ve her iki göz P100 amplitüd ortalama değerleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0,115).

**Tablo 8:** Vitamin B12 Düşüklüğü Olan Hastalar içerisinde Homosistein Değeri Yüksek ile Normal Olan Grupların Ortalama P100 ve Amplitüd Değerleri ve İstatistiksel Analizi

	<b>Homosistein Yüksek N: 24</b>	<b>Homosistein Normal N: 16</b>	<b>p</b>
<b>Ort. P100</b>	106±8	100±8	<b>0,012</b>
<b>Ort. Amplitüd</b>	7,3±3	9,4±4	0,115

**Not:** P100 değerleri milisaniye, amplitüd değerleri mikrovolt birimindedir.

**6. Megaloblastik anemisi olan hastalar ile kontrol grup arasında her iki göz ortalama P100 değerleri ve amplitüdülerin karşılaştırılması:**

Megaloblastik anemisi olan hasta grubunun her iki göz ortalama P100 değeri ortalama 108±7 msn iken sağlıklı kontrol grubunun her iki göz ortalama P100 değeri ortalama 98±5 msn idi ve her iki göz P100 ortalama değerleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P<0,001$ ).

Megaloblastik anemisi olan hasta grubunun her iki göz ortalama amplitüd değeri ortalama 8,6±3  $\mu$ V iken sağlıklı kontrol grubunun her iki göz ortalama amplitüd değeri ortalama 8,9±4  $\mu$ V idi ve her iki göz P100 amplitüd ortalama değerleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P=0,112$ ).

**Tablo 9:** Megaloblastik Anemisi Olan Hastalar ile Kontrol Grubunun Ortalama P100 ve Amplitüd Değerleri ve İstatistiksel Analizi

	<b>Megaloblastik Anemi N: 8</b>	<b>Kontrol N: 40</b>	<b>p</b>
<b>Ort. P100</b>	108 ± 7	98±5	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ort. Amplitüd</b>	8,6±3	8,9±4	0,112

**Not:** P100 değerleri milisaniye, amplitüd değerleri mikrovolt birimindedir.

**7. Vitamin B12 düşüklüğü olan hastalar içerisinde megaloblastik anemisi olan ile olmayan gruplar arasında her iki göz ortalama P100 ve amplitüdlerin karşılaştırılması:**

Vitamin B12 düşüklüğü olan hastalar içerisinde megaloblastik anemisi olan hasta grubunun her iki göz ortalama P100 değeri ortalama  $108\pm7$  msn iken megaloblastik anemisi olmayan grubun her iki göz ortalama P100 değeri ortalama  $102\pm8$  msn idi ve her iki göz P100 ortalama değerleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P=0,759$ ).

Vitamin B12 düşüklüğü olan hastalar içerisinde megaloblastik anemisi olan hasta grubunun her iki göz ortalama amplitüd değeri ortalama  $8,6\pm3$   $\mu$ V iken megaloblastik anemisi olmayan grubun her iki göz ortalama amplitüd değeri ortalama  $8\pm4$   $\mu$ V idi ve her iki göz P100 amplitüd ortalama değerleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P=0,115$ ).

**Tablo 10:** Vitamin B12 Düşüklüğü Olan Hastalarda içerisinde Megaloblastik Anemisi Olan İle Olmayan Gruplarının Ortalama P100 ve Amplitüd Değerleri ve İstatistiksel Analizi

	<b>Megaloblastik Anemi Olan N: 8</b>	<b>Megaloblastik Anemi Olmayan N: 32</b>	<b>p</b>
<b>Ort. P100</b>	108 $\pm$ 7	102 $\pm$ 8	0,759
<b>Ort. Amplitüd</b>	8,6 $\pm$ 3	8 $\pm$ 4	0,115

**Not:** P100 değerleri milisaniye, amplitüd değerleri mikrovolt birimindedir.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

B12 vitamin eksikliği yaygın ve önemli bir halk sağlığı problemidir. Dünya Sağlık Örgütü birçok ülkede günlük vitamin B12 alımının 1 µg'ın altında olduğunu tespit etmiştir. Vitamin B12 eksikliği ataksi, duyu kaybı, kas güçsüzlüğünden artmış refleksler ve inkontinansı da içerebilen geniş bir yelpazede nörolojik semptomlarla prezente olabilirken, birçok hasta asemptomatik de olabilir. Çalışmamızda diğer birçok çalışma ile benzer olarak vitamin B12 eksikliği olan hastalarda görsel semptom veya muayene bulgusu olmaksızın GUP anormallikleri saptandı.

Literatürde birçok kaynakta vitamin B12 < 200 pg/mL olan değerler vitamin B12 eksikliği olarak değerlendirilir.<sup>61</sup> Kanda vitamin B12 seviyesi ölçümünün özgüllüğü de çok yüksek değildir; 100 pg/ml değerinin altındaki ölçümler vitamin B12 eksikliğini göstermekte oldukça özgül iken, 100-400 pg/ml arasındaki değerlerde testin özgüllüğü düşüktür. Bu nedenle çalışmamızda vitamin B12 eksikliği tanısının özgüllüğünü artırmak için hasta grubu B12 düzeyleri <150 pg/mL olan hastalar alınmıştır. Çalışmamızda ortalama vitamin B12 düzeyi 96 pg/ml olarak sonuçlandı ve bu değer literatürdeki birçok çalışma ile karşılaştırıldığında diğer çalışmaların ortalama değerlerine göre benzer veya daha düşük olarak değerlendirildi.

Patern GUP basit bir yöntem olup subklinik iletim anormallikleri kolay gösteren bir metottur ve görme yollarının tutulumunun derecesini taramakta kullanılabilir. Patern GUP'da P100 latans değerlerinin iki göz arasındaki farklılığı ve zaman içinde aynı kişiden alınan tekrarlayan ölçümlerdeki değişkenliği daha azdır. Bu nedenle P100 latansı GUP'un değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametrelerdendir. Vitamin B12 eksikliğunün görsel yollara olan etkisi bilinmektedir ve eğer erken tanı konulmaz ise B12 eksikliği optik nöropatinin nadir sebeplerinden biri olarak karşımıza çıkar. B12 vitamin eksikliğine bağlı optik nörit gelişen hastalarda, GUP çalışmalarında anlamlı derecede P100 latans uzaması olduğu bilinmektedir. Kronik B12 eksikliği demiyelinizasyon ve remiyelinizasyona yol açarak P100 latanslarının uzaması ile sonuçlanabilmektedir. Birkaç çalışmada görsel semptom olmadan B12 eksikliği P100 latanslarının gecikmesine sebep olduğu gösterilmiştir.

Görsel uyarılmış potansiyeller ile vitamin B12 eksikliğunün görsel yollara olan etkisini araştıran birkaç çalışma vardır;

Puri ve arkadaşlarının B12 vitamin eksikliği ve nörolojik tutulumları olan 40 hastada yaptıkları bir elektrofizyoloji çalışmasında, GUP incelemesi sonrası hastaların P37, N20 ve P100 latanslarında uzama görüldüğü bildirilmiştir. Bulguların hastalık süresi ve serum B12 vitamin düzeyleri ile ilişkisi incelendiğinde ise, özellikle N20 latansları ile hastalık süreleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve P37 latansları ile serum B12 seviyelerinin anlamlı korelasyon gösterdiği öne sürülmüştür.<sup>99</sup>

Fine ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise vitamin B12 eksikliği olan on hastadan yedisinin P100 latansı hafif uzama tespit edilmiş ve bunların içerisinde bir hasta dışındakilerin değerleri kontrol grubuna göre 3 SD'yi geçmemiştir. Bu hafif P100 uzaması akson kaybı ve ikincil demiyelinizasyona atfedilmiştir.<sup>94</sup>

Misra ve arkadaşlarının vitamin B12 eksikliğinin yaygın bir sorun olduğu Hindistan popülasyonunda yaptığı bir çalışmada, nörolojik tutulumu ile seyreden 17 hasta çalışmaya alınmıştır. Vitamin B12 eksikliği tanısı megaloblastik kemik iliği değişiklikleri ve/veya vitamin B12 değerinin <100 pg/ ml olması kriterleri kabul edilmiş. Görme keskinliği, görme alanı ve renkli görme tüm hastalarda normal olup spinal MR da servikal bölgede 9, torakal bölgede 4 hastada T2 hiperintensitesi görülmüş. P100 latansı 10 hastada ( 17 göz) uzamış bulunmuş. Bunlardan 2 hasta hafif uzun, 4 hasta orta uzun ve 4 hasta ise ileri uzun latanslı olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların tedavi sonrası yapılan P100 değerlerinde tama yakın düzelme izlenmiş. GUP anormallığı fonksiyonel özürülük, B12 düzeyi, yaş ve hemoglobin değerleri ile ilişkili bulunmamış. Bu çalışmada P100 latansında 4 SD'den fazla uzama saptanan 8 (%47) hasta mevcuttu. Bu bulgu araştırmacılara demiyelinizasyon/remiyelinizasyonun veya her ikisinin aksonal kayıptan daha baskın olduğunu düşündürmüştür. Hastalığın süresi ile GUP anormallikleri arasında kuvvetli bağlantı tespit edilip, 3 aydan daha fazla eksikliğin devam ettiği hastalarda P100 latans uzaması daha sık bulunmuş. Aynı çalışmada multipl skleroz ve optik nörit gibi demiyelinizan hastalıklarda hızlı bir demiyelinizasyon olduğu için konduksiyon bloğu ile birlikte görme kaybı, skotom ve renkli görme anormallikleri gelişebilirken vitamin B12 gibi kronik eksikliğin olduğu durumlarda kronik demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon birlikte olduğu için görsel semptomu olmadan sadece P100 latansı uzaması ile sonuçlanabilmektedir şeklinde yorumlanmıştır.<sup>94</sup>

Misra ve arkadaşlarının 2007'de yaptığı diğer bir çalışmada, vitamin B12 eksikliği olan hastalarda, antiparietal antikoru pozitif veya negatif olan hastalar GUP ve diğer elektrofizyolojik bulgular ile değerlendirilmiştir. Hastaların hiçbirinde görsel semptom bulunmadığı halde, %63,6 kadarında GUP latans uzaması tespit edilmiştir. Antikor pozitif ve negatif gruplar arasında ise GUP değerleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır.<sup>95</sup>

Krumholz ve arkadaşları vitamin B12 eksikliği olan yedi hastada görsel, işitsel ve somatosensoryal uyarılmış potansiyellerinin ile sonuçlarını değerlendirmiştir. GUP'da anormal latans uzaması, görsel semptomu olmayan ancak nörolojik diğer ek semptomu olan iki hastada tespit edilmiştir. Hasta popülasyonu az olmakla beraber, bu çalışmada da görsel semptomu olmayan hastalarda görsel uyarılmış potansiyel anormalliği olabileceği gösterilmiştir.<sup>98</sup>

Sood ve arkadaşları megaloblastik anemisi olan 30 hastada GUP incelemesi yapmışlardır. Bilgilerimize göre bu çalışma en geniş hasta sayısının olduğu çalışmadır. Megaloblastik anemi grubunda P100 latansı 114 ms ve amplitüd değeri 8,8 uV olarak bulunmuştur. Yirmibir hastanın (%70) P100 latansında kontrol grubuna göre anlamlı uzama saptanmıştır. P100 amplitüdüleri arasında ise iki grup arasında fark bulunamamıştır. B12 vitamini ile replasman sonrasında tedavisi sonrasında 14 hastada P100 latans değerleri tamamen normal sınırlara dönerken, yedi hastada hafif derecede düzelme gözlenmiştir. Bu çalışmada amplitüd düşmesi olmadan da latans uzamasının olması, diğer çoğu çalışmada olduğu gibi, optik sinirdeki demiyelinizasyonla ilişkili bulunmuştur. Tedavi sonrası P100 latanslarının düzelmesi hasarın erken evrelerde geri dönüşümlü olabileceğine, bazı hastalarda düzelme olmaması ise gliosis ve kalıcı hasar gelişimine bağlanmıştır. Bu çalışmada megaloblastik anemi, etyolojisi ne olursa olsun, görme yollarını etkilediği ve zamanında düzeltilmezse kalıcı defekte yol açabileceği ileri sürülmüştür.<sup>96</sup>

Değirmenci ve arkadaşlarının vitamin B12 eksikliği olan 19 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, optik nöropatisi olmayan hastalarda serum B12 vitamini düzeyi ile P100 latans ve amplitüdüleri arasındaki ilişki araştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmada hasta sayısının düşük olması, kontrol grubu ile değil de B12 düzeyleri ile P100 latans ve amplitüdülerinin karşılaştırılmış olması sonuçları etkileyen kısıtlayıcı bir faktör olarak değerlendirilebilir<sup>92</sup>.

Domaç ve arkadaşları vitamin B12 eksikliği mevcut yaş ortalaması  $37.65 \pm 13$  olan 27 asemptomatik hasta ile sağlıklı gönüllü üzerinde GUP, SUP, MUP ve sinir iletim çalışmaları yapmıştır. Hasta ile kontrol grubu arasında P100 latans ve amplitüd değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Bu sonuç vitamin B12 eksikliği olan asemptomatik hastalarda, erken dönemde elektrofizyolojik çalışmaların normal olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bu çalışmada B12 ortalama değeri bizim çalışmamızdaki değerden  $30 \mu\text{g}$  daha azdır ve hastalar daha gençtir (yaş ortalaması 7 yaş daha düşük). Bu durum diğer çalışmalarda belirtildiği gibi düşük B12 düzeylerinin ileri yaşlarda optik sinir fonksiyonlarını daha kolay etkilemesi ile açıklanabilir.<sup>93</sup>

Bizim çalışmamızda, B12 vitamin eksikliği olan fakat görsel semptomu veya muayene bulgusu bulunmayan hastalar incelenmiştir. Çalışmamızda vitamin B12 eksikliği, hiperhomosisteinemi ve megaloblastik anemili hastalarda P100 latanslarının uzadığı gözlenmiştir. B12 eksikliği olan hastalar içerisinde P100 latansında 2SD'den fazla uzama saptanan 16 (%40) hasta mevcuttu ve bu literatürdeki<sup>94</sup> oranlar ile benzerlik gösterdi. Her iki göz amplitüplerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir patoloji tespit edilmedi. Bu sonuçlar Misra ve ark<sup>94</sup>. ının yaptığı çalışmaya benzer olarak B12 eksikliği olan hastalarda demiyelinizasyon/remiyelinizasyonun veya her ikisinin aksonal kayıptan daha baskın olduğunu düşündürmüştür. GUP anormallığı ile fonksiyonel özürülük, B12 düzeyi ve yaş arasında bir ilişkili bulunmamıştır.

Vitamin B12 ve folat alımı homosisteinin metiyonine dönüşümü için gerekli kofaktörlerdir. Bunların eksik alımında homosistein artmaktadır. Vitamin B12 eksikliğinin tanısı, B12 değerlerinin düşük olması ile konulsada, homosistein düzeyi yüksekliği klinik olarak B12 eksikliğinin iyi bir göstergesi olarak bilinir.<sup>64</sup> Çalışmamızda vitamin B12 eksikliği olan hastaların % 60'ında homosistein değerleri yüksek bulunmuştur. Literatür gözden geçirildiğinde homosistein yüksekliği ile GUP değerlerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bizim çalışmamızda homosistein değerleri yüksek olan hastaların GUP değerleri; hem kontrol grubu hem de B12 eksikliği olan ancak homosistein değeri normal hasta grubu ile karşılaştırıldı. Homosistein değerleri yüksek olan hastaların P100 latans değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede uzamış bulundu. Bu sonuç özellikle B12 eksikliğinin yanısıra homosistein değerinin yüksekliğinin de P100 latansında uzamaya ek olarak katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Homosistein birçok hastalığın sebepleri arasında yer

almasına rağmen tam olarak hangi mekanizmalarla hastalıklara yol açtığı netleşmemiş olup<sup>65</sup>, çalışmamızda da GUP anormalliklerine ek olarak nasıl katkıda bulunduğu açıklanamamıştır.

Megaloblastik anemi tanısı tüm hastalarda periferik kan ve kemik iliği incelenmesi ile konuldu. Çalışmaya sekiz megaloblastik anemisi olan hasta alındı (%20). Megaloblastik anemisi olan hastaların GUP değerleri hem kontrol grubu hem de B12 eksikliği olan ancak megaloblastik anemisi olmayan hasta grubu ile karşılaştırıldı. Literatür ile karşılaştırıldığında hasta sayısı az olmakla beraber, literatürdeki sonuçlarla benzer olarak megaloblastik anemisi olan gruplarda P100 latanslarında uzama istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturdu. Megaloblastik anemideki latans uzamasının en geçerli sebebi görsel yollardaki demiyelizasyondur. Vitamin B12 ve folik asit eksikliği demiyelinizasyon ile sonuçlanan miyelin sentezi bozukluğuna yol açar ve bunu P100 latans uzaması takip eder. Yapılan çalışmalarda tedavi sonrası P100 latanslarının düzelmesi hasarın erken evrelerde geri dönüşümlü olabileceğini gösterirken, bir grupta düzelme olamaması gliozise ve kalıcı hasara bağlanabilir. Bu sonuç vitamin B12 eksikliğinin hematolojik ağır bir formu olan megaloblastik aneminin, etyolojisi ne olursa olsun, görme yollarını etkileyebileceğini göstermektedir. Vitamin B12 eksikliğinde multipl skleroz gibi akut demiyelinizasyon ile seyreden hastalıklardan farklı olarak kronik bir demiyelinizasyon remiyelinizasyon süreci olduğu için görsel bir semptom bulunmadan GUP anormalliklerine yol açabilir, hatta ilerleyen dönemlerde aksonal hasara neden olarak kalıcı görsel defektler oluşabilir.

Megaloblastik anemili hasta sayısının referans çalışmalarda alınan hasta sayısından düşük olması ve tedavi sonrası GUP değerlendirmesinin olmaması çalışmamızın eksiklikleri olarak sayılabilir.

Sonuç olarak;

- 1- Vitamin B12 eksikliği olan hastaların GUP P100 latans değerleri kontrol grubuna göre uzamış bulunurken; P100 amplitüd, N75 ve N135 değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
- 2- Hiperhomosisteinemili hastalar ile vitamin B12 eksikliği olup homosistein düzeyi normal olan hastalar ve kontrol grubunun GUP değerleri ayrı ayrı

karşılaştırıldığında hiperhomosisteinemili hastaların P100 latans değerleri uzamış olarak bulundu.

- 3- Megaloblatik anemili hastaların GUP P100 latans değerleri kontrol grubuna göre uzamış bulunurken, P100 amplitüdünde anlamlı değişiklik saptanmadı.
- 4- Vitamin B12 eksikliği kronik bir demiyelinizasyon remiyelinizasyon süreci ile görsel bir semptom bulunmadan GUP anormalliklerine yol açabilir.
- 5- Patern GUP basit bir yöntem olup subklinik iletim anormallikleri kolay gösteren bir yöntemdir ve görme yollarının tutulumunun derecesini bu gibi hastalarda taramakta kullanılabilir.



## 6. KAYNAKLAR

- 1- Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr* 1999; 19:357-377.
- 2- Smith EL, Fantes KH, Ball S, Waller JG, Emery WB, Anslow WK, Walker AD. B12vitamins (cobalamins). I. Vitamins B12c and B12d. *Biochem J* 1952; 52:389-395.
- 3- Soysal T. Megaloblastik Anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Anemiler Sempozyumu. İstanbul, 2001: 33-47.
- 4- Miller SM, Mears M. Nutritional Status Assesment. In: Anderson SC, Cockayne S. *Clinical Chemistry Concept and Applications*. New York: Mc Graw Hill, 2003: 579
- 5- Brody T. *Nutritional Biochemistry*. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1999:491
- 6- Fairbanks VF, Klee GG. Biochemical aspects of hematology. In: Burtis CA Ashwood ER eds. *Tietz textbook of clinical chemistry*, 3rd ed Philadelphia: WB Saunders, 1999:1690-1698
- 7- Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, Matthews LM, Grigsby J, Kaye K, Lindenbaum J, Stabler SP. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:1197-1204.
- 8- Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;
- 9 -Macrae AD, Bulpitt CJ. Assessment of postural hypotension in elderly patients. *Age Ageing* 1989; 18:110-112
- 10- Bain MD, Jones M, Borriello SP, et al. Contribution of gut bacterial metabolism to human metabolic disease. *Lancet* 1988; 1:1078-1079.
- 11- Naurath HJ, Joosten E, Riezler R, Stabler SP, Allen RH, Lindenbaum J. Effects of vitamin B12, folate, and vitamin B6 supplements in elderly people with normal serum vitamin concentrations. *Lancet*. 1995; 346(8967): 85-9.
- 12- Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database*
- 13- Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. *Arch Intern Med* 1999;159:1289-1298.

- 14- Hoey L, Strain JJ, McNulty H. Studies of biomarker responses to intervention with vitamin B-12: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:1981S–1996S.
- 15- Bhavagan NV. Vitamin metabolism. In: Bhavagan NV. *Medical Biochemistry*. 4th ed. Florida: Hartcourt Academic Press. 2002:901-928.
- 16- Zittoun J, Zittoun R, Marquet J, Sultan C. The three transcobalamins in myeloproliferative disorders and acute leukaemia. *Br J Haematol* 1975; 31:287-298.
- 17- Kozyraki R, Fyfe J, Kristiansen M, et al. The Intrinsic Factor- Vitamin B12 Receptor, Cubillin, Is A High-Affinity Apolipoprotein A-1 Receptor Facilitating Endocytosis Of High Density Lipoprotein. *Nature Medicine* 1999; 5: 656-661.
- 18- Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic Anemias. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12th ed. New York: McGraw Hill, 1991: 1523-1529.
- 19- Üstüdal M. *Biyokimya*, 1. Baskı, Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2005:841-898.
- 20- Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic Anemias. In: et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12th ed. New York: McGraw Hill, 1991: 1523-1529.
- 21- Scott, J.M. Bioavailability of vitamin B12. *Eur J Clin Nutr* 51 Suppl 1
- 22- Institute of Medicine. Vitamin B12 In Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin ve Choline. Washington, DC Institute of Medicine, National Academy Press, 306–356,
- 23- Kayaalp O, Ed. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 10. Baskı, Ankara Hacettepe-Taş Kitapçılık; s.1517-1526 2002.
- 24- W. Hohne, B. Gasnier, P. Nurnberg, B. Fowler ve F. Rutsch Insights into lysosomal cobalamin trafficking lessons learned from cblF disease. *J Mol Med (Berl)* 88(5) 459-466 2010.
- 25- Allan H. Ropper. Martin A. Samuels. “Adam’s and Victor’ s Principles of Neurology. 9. Baskı Türkçe çeviri editörü; Murat Emre. 41. Bölüm.
- 26- Johnston PL, Carell EF. Vitamin B 12 and the macromolecular composition of Euglena. II. Recovery from unbalanced growth induced by Vitamin B 12 deficiency. *J Cell Biol* 1973; 57:668-674.
- 27- Beck WS. Diagnosis of megaloblastic anemia. *Annu Rev Med* 1991; 42:311- 322
- 28- Al-Maskari N. Folate and vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia promote oxidative stress in adult type 2 diabetes. *Nutrition* 2012.

- 29- Allen R.H., S.P. Stabler, D.G. Savage ve J. Lindenbaum Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. *FASEB J* 7(14) 1344-1353 1993.
- 30- Arthur C. Guyton, John M. Hall. *Tıbbi Fizyoloji*, 11. Baskı Türkçe çeviri editörleri Prof. Dr. Hayrünisa Çavuşoğlu, Prof. Dr. Berrak Çağlayan Yeğen. 3. Alyuvarlar, Anemi, Polisitemi. Syf 419-429
- 31- W. Hohne, B. Gasnier, P. Nurnberg, B. Fowler ve F. Rutsch Insights into lysosomal cobalamin trafficking lessons learned from cblF disease. *J Mol Med (Berl)* 88(5) 459-466 2010.
- 32- Mcombe PA, McLeod JG. The peripheral neuropathy of vitamin B 12 deficiency. *J Neurol Sci* 1984; 66:117-126
- 33- Lovblad K, Ramelli G, Remonda L, Nirkko AC, Ozdoba C, Schroth G. Retardation of myelination due to dietary vitamin B12 deficiency: cranial MRI findings. *Pediatr Radiol* 1997; 27:155-158.
- 34- Weir DG, Scott JM. The biochemical basis of the neuropathy in cobalamin deficiency. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8:479-497.
- 35- Food and Nutrition Board IoM. Dietary reference intakes for thiamin, roboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline: National Academy Press, Washington, D.C.; 1998. pp. 306– 348.
- 36- Carmel R. Megaloblastic anemias. *Curr Opin Hematol* 1994; 1:107–112
- 37- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC). Refining genetic associations in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 7(7) 567-569 2008.
- 38- Wolters M, Ströhle A, Hahn A. Cobalamin: A Critical Vitamin İn The Elderly. *Prev Med* 2004; 39(6): 1256-1266.
- 39- Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, et al. High Prevalence Of Cobalamin Deficiency İn Elderly Outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40(12): 1197-1204.
- 40- Andres 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.
- 41- Pfeiffer CM, Caudill SP, Gunter EW, Osterloh J, Sampson EJ. Biochemical indicators of B vitamin status in the US population after folic acid fortification. 1999–2000. *J Clin Nutr* 2005; 82:442–50.
- 42- Stabler SP, Allen RH, Savage DG, et al. Clinical spectrum, diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990; 76:871–881.
- 43- Lee GR, Herbert V. Nutritional factors in the production and function of erythrocytes. In:Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers

- GM, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Baltimore:Williams&Wilkins, 1999:228-66.
- 45- Andrès E, Perrin AE, Demangeat C, Kurtz JE, Vinzio S, Grunenberger F, et al. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. *Eur J Intern Med* 2003; 14:221
- 46- Felmet K, RobinsB. Acute neurologic decompensation in an infant with cobalamin deficiency exposed to nitrous oxide. *J Pediatr* 2000; 137:427-428
- 47- Schilling RF. Is nitrous oxide a dangerous anesthetic for vitamin B12-deficient subjects? *JAMA* 1986; 255:1605-1606.
- 48- Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70:229-245
- 49- Savage DG, Lindenbaum J. Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8:657-678.
- 50- Aaron S, Kumar S, Vijayan J, Jacob J, Alexander M, Gnanamuthu C. Clinical and laboratory features and response to treatment in patients presenting with vitamin B12 deficiency-related neurological syndromes. *Neurol India* 2005; 53:55-58
- 51- Hemmer, B., F.X. Glocker, M. Schumacher, G. Deuschl ve C.H. Lucking. Subacute Combined degeneration clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65(6) 822-827 1998.
- 52- Fine, E.J. ve M. Hallett. Neurophysiological study of subacute combined degeneration. *J Neurol Sci* 45(2-3) 331-336 1980.
- 53- Locatelli, E.R, R. Laureno, P. Ballard ve A.S. Mark. MRI in vitamin B12 deficiency myelopathy. *Can J Neurol Sci* 26(1) 60-63 1999.
- 54-Katsaros, V.K, F.X. Glocker, B. Hemmer ve M. Schumacher. MRI of spinal cord and brain lesions in subacute combined degeneration. *Neuroradiology* 716-719 1998.
- 55- Haan, J, M. Haupts ve D. Uhlenbrock. Magnetic resonance imaging (MRI), cranial computerized tomography (CCT), evoked potentials and cerebrospinal fluid (CSF) analysis in five patients with funicular myelosis. *Neurosurg Rev* 10(3) 209-211 1987.
- 56- Larner AJ. Visual failure caused by vitamin B12 deficiency optic neuropathy. *Int J Clin Pract* 2004; 58:977-978.
- 57- Sandyk R. Paralysis of upward gaze as a presenting symptom of vitamin B12 deficiency. *Eur Neurol*1984; 23:198-200.

- 58- Adams RD, Kubik CS. Subacute degeneration of the brain in pernicious anemia. *N.Engl. J Med* 2312,1944
- 59- USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release Reports by single nutrients. Vitamin B-12 content of selected foods per common measure, sorted by nutrient content.
- 60- Muller, U.J., B. Frick, C. Winkler, D. Fuchs, G.K. Wenning, W. Poewe. Homocysteine and serum markers of immune activation in primary dystonia. *Mov Disord* 20(12) 1663-1667 2005.
- 61- Wintrobe MM, et al. Megaloblastic Anemias Disorders Of Impaired DNA Synthesis. In: *Clinical Hematology*. 8th ed. Philadelphia: Lea and Febiger.1981:559
- 62- Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. *Arch Intern Med* 1999;159:1289-1298
- 63- Hoey L, Strain JJ, McNulty H. Studies of biomarker responses to intervention with vitamin B12:a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2009
- 64- Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, et al. Sensitivity of serum methylmalonic acid, total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin, folate deficiencies. *Am Jnl Med* 1994; 96:239-246
- 65-Gouaille CB, Bottiglieri T. Homocysteine Metabolism. Edited by Bottigliere T. *Homocysteine Related Vitamins and Neuropsychiatric Disorders*. Springer 2003; 43:
- 66-Markus HS, Ali Nadira, Swaminathan R, Sankaralingam A, Molloy J, Powell J. A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1997;28:1739-43
- 67- Rajani Dinavahi, Bonita Falkner. Relationship of Homocysteine With Cardiovascular Disease and Blood Pressure DOI: 10.1111/j.1524-6175.2004.03643.x
- 68- Bottiglieri T. Folate, vitamin B12 and neuropsychiatric disorders. *Nutr Rev* 1996; 54(12): 382-90.
- 69- Hector M, Burton JR. What are the psychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency? *J Am Geriatr Soc* 1998; 36(12): 1105-12.
- 70- Jacobsen DW,et al. Rapid HPLC determination of total homocysteine and other thiols in serum and plasma: sex differences and correlation with cobalamin and folate concentrations in healthy subjects. *Clin Chem* 1994; 40: 873-81

- 71- Taskin G, Ayoglu FN, Laleli Y. Plasma homocysteine levels in a healthy Turkish population sample. *Acta Cardiologica*, 61(1), 35-42, (2006)
- 72- Tripodi A, , Lecchi A, Mannucci PM, Cattaneo M. Multicenter study of homocysteine measurement-performance characteristics of different methods, influence of standards on interlaboratory agreement of results. 2001;85:291-5.
- 73- Fenton WA, Rosenberg LE. Inherited disorders of cobalamin transport and metabolism. McGraw-Hill 1995; 3129-49
- 74- Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Ar?*2001;29:181-90.
- 75- Ridker PM. Novel risk factor for systemic atherosclerosis. *Jama* 2001;285:2481-5.
- 76- Langmeir M, Folbergrova R, Pokorny J, Mares P. Neuronal Cell Death in Hippocampus Induced by Homocysteic Acid in Immature Rats. *Epilapsia* 2003;
- 77- Jörg J. und Hielscher H. Evoked potentials (VEP, SEP, MEP ) in clinic and praxis. Springer-Verlag, Berlin, Heilderberg, 1984, 1-69
- 78- Sanaç A.Ş. Visual evoked potansiyel. *Türk Oftalmoloji Gazetesi*, 1988, 18: 84-107
- 79- Gücükoğlu A. Retrobulber nevrinin VER ile tanısı ve klinik değeri. *Turk Oftalmoloji Gazetesi*, 1988, 16: 424-435.
- 80- Odom JV, Bach M, Barber C, Brigell M, Marmor MF, Tormene AP. Visual evoked potentials standart *Documenta ophthalmologica*, 2004; 108:115-123. 2004
- 81- Chiappa KH. *Evoked Potentials in Clinical Medicine* 3rd.Edition.1997. p.31-93
- 82- Akyüz G, Aras N. *Elektrodiagnoz*.s.351-379
- 83- Odom JV, Bach M, Barber C, Brigell M, Marmor MF, Tormene AP, Holder GE. Visual evoked potentials standart (2004). *Documenta Ophthalmologica*, 2004; 108:
- 84- Delisa Joel R.,Hag J.Lee. *Manual of nevre Conduction Velocity and Clinical Neurophysiology* s.300-304
- 85- Asselman P, Chadwick DW, Marsden CD. Visual evoked responses in the diagnosis and management of patients suspected of multiple sclerosis. *Brain*, 1975; 98:
- 86- Hennerici M, Wenzel D, Freund HJ. The comparison of small-size rectangle and checkboard stimulation for the evaluation of delayed visual evoked responses in patients suspected of multiple sclerosis. *Brain*, 1977; 100: 119–136.
- 87- Allison T, Golf WR, Wood CC. Auditory, somatosensory and visual evoked potentials in the diagnosis of neuropathology: Recording considerations and normative data.

- 88- Stockard JJ, Hughes JF, Sharbrough FW. Visually evoked potentials to electronic pattern reversal: Latency variations with gender, age and technical factors.
- 89- Brigell MG, Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG eds. Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway,
- 90- Aminoff MJ. Electrodiagnosis in Clinical Neurology 5th edition p.453-467
- 91- Öge. AE, Baykan B. Klinik Nörofizyolojisi İncelemeleri, Nöroloji, 2 Baskı, Nobel Yayıncılık. 2011; 143- 153.
- 92- Değirmenci, Y, Hayretdağ Örs, C, Yılmaz, Y. B12 Vitamini Eksikliğinde Görsel Uyandırılmış Potansiyeller: Ön Çalışma Sonuçları. (2012).
- 93- Domac F. , Karlıkaya G., Gencer M. "Electrodiagnostic Studies in Neurologically Asymptomatic Patients with Vitamin B12 Deficiency." Journal of Neurological Sciences (Turkish) 31.1: 001-010.
- 94- Pandey, S., J. Kalita, and U. K. Misra. "A sequential study of visual evoked potential in patients with vitamin B 12 deficiency neurological syndrome."Clinical neurophysiology 115.4 (2004): 914-918.
- 95- Misra, U. K., and J. Kalita. "Comparison of clinical and electrodiagnostic features in B12 deficiency neurological syndromes with and without antiparietal cell antibodies." Postgraduate medical journal 83.976 (2007): 124-127.
- 96- Sood, A. K., et al. "Visual evoked responses in megaloblastic anemia." Indian journal of physiology and pharmacology 41 (1997): 87-90.
- 97- Fine, Edward J., et al. "The neurophysiological profile of vitamin B12 deficiency." Muscle & nerve 13.2 (1990): 158-164.
- 98- Krumholz, Allan, et al. "Evoked responses in vitamin B12 deficiency." Annals of neurology 9.4 (1981): 407-409.
- 99- Puri V, Chaudhry N, Goel S, et al. Vitamin B12 deficiency: a clinical and electrophysiological profile. Electromyogr Clin Neurophysiol 2005; 45(5): 273-84.
- 100- Kocer B, Engur S, Ak F, Yılmaz M. Serum vitamin B12, folate, and homocysteine levels and their association with clinical and electrophysiological parameters in multiple sclerosis. J Clin Neurosci 2009; 16(3): 399-403.