

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ
ANABİLİM DALI

İNTRAMÜSKÜLER VİTAMİN B12 TEDAVİSİ ALAN
HASTALARDA SERUM ALFA-1-ANTİTRİPSİN
SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. YILMAZ SEZGİN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2012

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ
ANABİLİM DALI

İNTRAMÜSKÜLER VİTAMİN B12 TEDAVİSİ ALAN
HASTALARDA SERUM ALFA-1-ANTİTRİPSİN
SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. YILMAZ SEZGİN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. DİLEK GÜLDAL
İKİNCİ DANIŞMAN: DOÇ. DR. MEHTAP KARTAL

İÇİNDEKİLER

	Sayfa	No
İÇİNDEKİLER		
TABLolar DİZİNİ		iii
GRAFİKLER DİZİNİ		iii
KISALTMALAR		iii
ÖNSÖZ		iv
	Sayfa	No
ÖZET		1
SUMMARY		2
1. GİRİŞ VE AMAÇ		3
2. GENEL BİLGİLER		4
2.1. Alfa-1-antitripsin.....		4
2.1.1. Alfa-1-antitripsinin genetik eksikliği		4
2.1.2. Alfa-1-antitripsin yetersizliği ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ilişkisi.....		5
2.1.3. Alfa-1-antitripsin eksikliğinde görülen hastalıklar.....		6
2.1.4. Alfa-1-antitripsin eksikliğine yaklaşım.....		6
2.2. Vitamin B12.....		7
2.2.1. Vitamin B12 eksikliği.....		8
2.2.2. Vitamin B12 Eksikliğine Yaklaşım.....		10
2.2.3. Vitamin B12 Tedavisi.....		12
2.2.4. Serum Vitamin seviyesi normal olmasına rağmen yanlış düşük ölçülmesi.....		12
2.3. Metiyonin		13
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER		17
3.1. Araştırma modeli (araştırma deseni veya tasarımı)		17
3.2. Evren-Örnekleme		17
3.3. Veri toplama gereçleri		19
3.4. Veri toplama yöntemi		19

3.5. Veri Analizi	20
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	37
7. KAYNAKLAR	38
8. EKLER	43
8.1. EK-1: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu	43
8.1. EK-2: Veri kayıt formu örneği.....	45
8.2. EK-3: Etik Kurul Onay Yazısı	46

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa	No
Tablo 1. Vitamin B12 emilimini engelleyen durumlar		9
Tablo 2. Vitamin B12 eksikliğine tanısal yaklaşım		11
Tablo 3. Demografik veriler		22
Tablo 4. Cinsiyete göre demografik verilerin dağılımları		23
Tablo 5. Yaş gruplarına göre demografik verilerin dağılımları		24
Tablo 6. Cinsiyete göre serum alfa-1-antitripsin ve serum vitamin B12 değerleri		25
Tablo 7. Yaşa göre serum alfa-1-antitripsin ve serum vitamin B12 değerleri		25
Tablo 8. Obezite durumlarına göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması		26
Tablo 9. Kronik hastalığı olmayanlarda obezite durumlarına göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması		26
Tablo 10. Sigara kullanım durumuna göre serum alfa-1-antitripsin ve serum vitamin B12 değerlerinin karşılaştırılması		27
Tablo 11. Kronik hastalığı olmayanlarda sigara kullanım durumuna göre serum alfa-1-antitripsin ve serum vitamin B12 değerlerinin karşılaştırılması		27
Tablo 12. Alkol kullanım durumuna göre serum alfa-1-antitripsin ve serum vitamin B12 değerlerinin karşılaştırılması		28

Tablo 13.	Kronik hastalık durumuna göre serum alfa-1-antitripsin ve serum vitamin B12 değerlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 14.	Kronik hastalığı nedeniyle ilaç kullananlarda serum alfa-1-antitripsin ve serum vitamin B12 değerlerinin karşılaştırılması	29
Tablo 15.	Demografik özelliklere göre serum vitamin B12 ile alfa-1-antitripsin arasındaki korelasyon analizleri	30
Tablo 16.	Demografik özelliklere göre yaş ile serum vitamin B12 ve alfa-1-antitripsin arasındaki korelasyon analizleri	31
Tablo 17.	Demografik özelliklere göre VKİ ile serum vitamin B12 ve alfa-1-antitripsin değerleri arasındaki korelasyon analizleri	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa	No
Şekil 1.	Vitamin B12'nin kofaktör olarak görev aldığı reaksiyonlar	8	
Şekil 2.	Homosistein-metiyonin döngüsü.	16	

KISALTMALAR

VKİ	Vücut kütle indeksi
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MCV	Ortalama eritrosit hacmi ="mean corpuscular volum"
MMA	Metil malonik asit
ATP	Adenozin Trifosfat
ALİS	Laboratuvarı işletim sistemi
Probel	Hastane bilgi sistemi
SK	Spearman's korelasyon

ÖNSÖZ

Bu araştırmanın fikri; Eylül 2006 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavı için çalışma kampı olarak seçtikleri evime misafir olan Dr. Atila Yürekli ve Dr. Talat Gök tarafından “Newton” elmalarına benzer bir şekilde bana fırlatılan “Sigara, alfa-1-antitripsini nasıl etkiler” sorusu üzerine kafamda şekillendi. Araştırma projesini ön taslak olarak hazırlayıp Başkent Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı kürsüsüne sunduğum zaman; ülkemizde araştırma yapmanın önünde havsalamın kabullenemeyeceği kadar büyük engellerin olduğunun farkında bile değildim. Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Tıp Fakültesi’nde ise “Araştırma; üstünlerin işidir” öğretisiyle aydınlandım.

Gerek merkez laboratuvar imkanlarını gerekse servis ve poliklinik imkanlarını kullanımına sunan başta DEÜ Tıp Fakültesi Dekanı Tülay Canda’ya, fikri sahiplenmeyi bilen Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı ve birinci tez danışmanım Prof.Dr. Dilek Güldal’a, ikinci tez danışmanım Doç.Dr. Mehtap Kartal’a, Doç.Dr. Nilgün Özçakar’a, Doç.Dr. Vildan Mevsim’e, Uz.Dr. Ediz Yıldırım’a, Uz.Dr. Tolga Günvar’a, Doç.Dr. Ali Rıza Şişman’a, Yrd.Doç.Dr. Tuncay Küme’ye ve hak ettiği makamda bir gün olmasını görmeyi arzu ettiğim Dr. Zafer Şişli’ye teşekkürlerimi sunuyorum.

“Newton’un” elmalarını bana doğru fırlatan arkadaşlarıma, kaprislerime hoşgörü gösteren DEÜ Aile Hekimliği Anabilim Dalında birlikte uzmanlık eğitimine devam ettiğim doktor arkadaşlarıma, teknik yardımlarını esirgemeyen Merkez Laboratuvar çalışanlarına ve yardımlarını esirgemeyen tüm DEÜ Tıp Fakültesi doktorları ve çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

İNTRAMÜSKÜLER VİTAMİN B12 TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA SERUM ALFA-1-ANTİTRİPSİN SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yılmaz SEZGİN, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği A.D. /İZMİR

Amaç: Yapısında bulunan metiyoninlerin serbest radikaller tarafından oksidasyona uğratılması sonucu alfa-1-antitripsin; antiproteaz aktivitesini kaybeder. Bununla beraber vitamin B12, kofaktör olarak metiyonin sentezinde etkin bir rol alır. Sonuç olarak vitamin B12 verilmesi ile kararlı bir metiyonin seviyesi sağlanarak alfa-1-antitripsin sentezi arttırılabilir.

Yöntem: Araştırma bir gözlemsel çalışma olarak planlandı. Serum vitamin B12 seviyesi 300 pg/ml değerinin altında olan ve dışlama kriterlerine uyan 169 hasta çalışmaya alındı. Ölçümü yapılan serum alfa-1-antitripsin değerleri ve hastalara ait serum vitamin B12 değerleri hastaların demografik özellikleri ile karşılaştırıldı. Tedavi protokolüne uyan ve kontrole gelen 27 hastada tedavi öncesi ve sonrasındaki serum alfa-1-antitripsin değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Yaş ve Vücut Kütle İndeksi arttıkça serum alfa-1-antitripsin seviyelerinin azaldığı bulundu. Kronik hastalık nedeniyle ilaç kullananlarda serum alfa-1-antitripsin seviyeleri yüksek bulundu. Vitamin B12 tedavisi sonrasında serum alfa-1-antitripsin seviyelerinde (tedavi öncesi $121,67 \pm 13,884$, tedavi sonrası $138,04 \pm 16,922$ ve $P=0,001$) artış olduğu bulundu.

Sonuç olarak elde ettiğimiz bulgular bize başta Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olmak üzere alfa-1-antitripsin yetersizliğinde görülen birçok hastalığın etiopatogenezinde vitamin B12 eksikliğinin önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Vitamin B12, Alfa-1-antitripsin, Yaş, Obezite.

ABSTRACT

THE EVALUATION OF SERUM ALPHA-1-ANTITRYPSIN LEVELS IN PATIENTS THAT INTRAMUSCULAR VITAMIN B12 THERAPY

Dr. Yılmaz SEZGİN, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD / İZMİR

Objective: Because of the methionines in the structure of alpha-1-antitrypsin are exposed to oxidation, alpha-1-antitrypsin lose it's antiprotease activity. However vitamin B12 takes an active role as a cofactor during the synthesis of methionine. As a result, alpha-1-antitrypsin synthesis are claimed to increase for providing a continuous and stable levels of methionine by vitamin B12 therapy.

Methods: Research was planned as an observational study. One hundred sixty nine patients were enrolled. The measurement levels of serum alpha-1-antitrypsin and vitamin B12 were compared with demographic characteristics of patients. Among the 169 patients, only 27 patients's-who have accomplished therapeutic protocol and who have come to controls- alfa-1-antitripsin levels were controlled after treatment and compared with the before treatment levels.

Results: It's found that the higher age and Body Mass Index increase, the more alpha-1-antitrypsin levels decrease. Among the patients who use medications due to chronic diseases serum alpha-1-antitrypsin levels were found higher. Following treatment with vitamin B12, the levels of serum alpha-1-antitrypsin (before treatment $121,67 \pm 13,884$, after treatment $138,04 \pm 16,922$ ve $P=0,001$) were found increased.

In conclusion, our findings show that vitamin B12 deficiency plays an important role in the ethiopathogenesis of many diseases associated with alpha-1-antitrypsin deficiency, including particularly chronic obstructive pulmonary disease.

Key Words: Vitamin B12, Alpha-1-antitrypsin, Age, Obesity.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Eksikliğinde amfizem gibi kronik hastalıkların görüldüğü alfa-1-antitripsin; içerdiği metiyonin sayesinde bir antioksidan gibi davranır. Alfa-1-antitripsinin yapıtaşlarından biri olan metiyonin; vücutta sentezlenmeyen ve dışarıdan alınması gereken bir aminoasittir. Protein sentezi gibi çeşitli yolaklarda da rol üstlenen metiyoninin asıl işlevlerinden biri; adenozin trifosfat ile birleşerek oluşturduğu S-adenozil metiyonin molekülü aracılığı ile yaşamsal önemi olan metilasyon reaksiyonlarında yer almasıdır. Metilasyon reaksiyonları sonrasında metiyonin, homosisteine çevrilir. Homosisteinde, kofaktörü vitamin B12 olan metiyonin sentaz enziminin etkisi ile tekrar metiyonine dönüşür. Söz konusu dönüşümün kesintisiz bir şekilde sürdürülmesiyle vücutta kararlı bir metiyonin düzeyi sağlanmaktadır. Vitamin B12 eksikliğinde ise metilasyon reaksiyonları sonrasında homosisteine çevrilen metiyonin; geri dönüşümsüz olarak sistein yolağına girer ya da homosistein olarak idrarla atılmaya çalışılır. Vitamin B12 eksikliğinde ortaya çıkan metiyonin düzeyindeki azalmanın teorik olarak dışarıdan alımın artırılması ile tekrar normal düzeyine çekilebileceği söylenebilir. Bir başka olasılıkta vitamin B12 takviyesi ile metiyonin düzeyinin kararlılığının korunmasıdır. Böylece, sigara ve hava kirliliği gibi oksidan faktörler tarafından metiyoninleri oksitlenerek etkisizleştirilen alfa-1-antitripsin yetersizliğinin yol açtığı kronik obstrüktif akciğer hastalıkları gibi kronik hastalıkların oluşum mekanizmalarının anlaşılması için önemli bir adım atılabilir. Vitamin B12 tedavisi ile sağlanan kararlı metiyonin düzeyi sayesinde alfa-1-antitripsinin sentezinin artırılmasına yapılabilecek bir katkı; kronik hastalıkların gelişmesine bir engel oluşturabilir. Söz konusu edilen bu katkı, ilave olarak; birinci basamak hekimliğinde önemli sağlık sorunlarına neden olmaya devam eden kronik obstrüktif akciğer hastalıkları gibi kronik hastalıkların önlenabilir ve yönetilebilir olmalarını sağlayacak sonuçlara yol açacaktır. İşte bu amaçla da vitamin B12 eksikliği nedeniyle intramüsküler vitamin B12 tedavisi alan hastalarda serum alfa-1-antitripsin seviyelerinin etkilenip etkilenmediğini araştırmak istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alfa-1-antitripsin

Enfeksiyon, travma ve doku nekrozu gibi patolojilere organizmanın verdiği bir tür yanıt sonucu artan alfa-1-antitripsin; dokuz metiyonin aminoasidi içeren 394 aminoasitlik tek bir protein zincirden ve üç oligosakkarid zincirden oluşan bir glikoproteindir. Alfa-1-antiproteinaz olarak bilinir. İnsan plazmasındaki başlıca serin proteaz inhibitörü olup tripsin, elestaz ve diğer bazı proteazları inhibe eder¹. Hepatositler², makrofajlar³, intestinal epitel hücreleri⁴ ile bronşial epitel hücreleri⁵ tarafından sentezlenir ve plazma yarılanma ömrü beş gündür^{4,6}. Bütün vücut sıvılarında ve dokuların çoğunda bulunur.

2.1.1. Alfa-1-antitripsinin Genetik Eksikliği

Canlı doğumlarda alfa-1-antitripsin eksikliğinin prevalansı 1/1600 ile 1/2000 arasında değişmektedir⁴. Doksandan fazla birbirinden farklı tipi bulunmaktadır⁷. Baskın genotip MM aleli olup normal işlev gören alfa-1-antitripsin sentezine neden olur. Genotipi ZZ olan homozigot olgularda %10-20, heterozigot olgularda %50-60 oranında normal alfa-1-antitripsin sentezi yapılabilmektedir. Söz konusu olgularda glutamik asit yerine valin gelmesi ile üretilen anormal protein salgılanmayıp hücrelerin endoplazmik retikulumunda birikir. Biriken anormal protein parçalanamadığı zaman üretildiği hücrenin hasarına neden olur^{3,8}. Eğer bu olay hepatositlerde meydana gelirse karaciğer sirozu olarak karşımıza çıkar. Alfa-1-antitripsin eksikliğinde ya da fonksiyon bozukluğunda akciğerlerde antiproteaz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak amfizem duyarlılığı artar⁹.

2.1.2. Alfa-1-antitripsin Yetersizliği Ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) önlenebilir olmasına rağmen sık görölmesi yanında morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olması nedeniyle birinci basamak hekimliğinde takip ve tedavi uygulamalarının yönetilebilirliği konusunda ciddi sorunlar oluşturmaya devam etmektedir. KOAH; genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı bir etkileşim süreci sonucunda ortaya çıkmaktadır. Hastalığa yakalananların çoğunluğu geçmişte veya halen sigara içiciliği olan bireylerdir. Bu bize çevresel etmenlerin önemli olduğunu göstermektedir. Bununla beraber sigara içiciliğinin solunum fonksiyonları üzerine yapmış olduğu etkiler oldukça değişkendir. İşte bu yüzden çevresel etmenlerin yanında genetik faktörlerin etkilerinin de dikkate alınması ve hastalığın gelişiminde üstlendikleri rolün iyi anlaşılması önem arz etmektedir. KOAH için belirlenen tek genetik risk faktörü alfa-1-antitripsin eksikliğidir. İleri veya orta derecede alfa-1-antitripsin eksikliği olanlar KOAH gelişimi riski açısından çevresel faktörlere çok daha fazla duyarlıdırlar. Dünyada alfa-1-antitripsin geninde 116 milyon riskli alel taşıyıcısının bulunduğu belirtilmektedir⁹. Genetik olarak alfa-1-antitripsin eksikliği olanlarda amfizem gelişme oranının yaklaşık %5 olduđu¹ ancak otopsi çalışmalarında genetik eksiklik bulunan olguların yaklaşık %70'inde önemli derecede akciğer hasarı bulunduđu⁴ ileri sürölmüştür. Serum alfa-1-antitripsin seviyesinin 80 mg/dl altına inmesi durumunda amfizem gelişme riskinin arttığı vurgulanmıştır^{7,10}. Çevresel etmenlerin KOAH gelişiminde oynadıkları rolün mekanizması alfa-1-antitripsin üzerinde serbest oksijen radikali gibi davranarak oluşturdukları oksidatif reaksiyonlarla açıklanmaktadır. Peptid zincirinin 351. ve 358. aminoasidi olan metiyoninin sülfür grupları; serbest radikallerce oksidasyona uğratılırsa alfa-1-antitripsin antiproteaz aktivitesini kaybeder^{6,11}. Özellikle sigara dumanı; 358. aminoasit olan metiyonini, metiyonin sülfoksit haline oksitleyerek etkisizleştirir. Aktivitesini yitiren alfa-1-antitripsin, proteazları inhibe edemez. Alfa-1-antitripsinin aktivitesinin bozulduğu ya da miktarının eksik olduğu kişiler; pnömoni gibi hastalıklarda polimorfonükleer lökositler çoğaldığı zaman akciğerlerin elastaz gibi proteazlar tarafından proteolitik hasara uğramasını önleyecek karşı önlemlerden yoksundur. Bu durumdan alfa-1-antitripsin düzeyi önceden yetersiz olan olgular daha çok etkilenir. Sigara içmenin alfa-1-antitripsinde yaptığı daha ileri azalma amfizem gelişmesini hızlandıracak şekilde akciğer dokusunun proteolitik yıkımını arttırır¹.

Böylece oksidan maddelerin katkısıyla alfa-1-antitripsin seviyesinde meydana gelen azalma kronik akciğer hastalıklarının gelişimine zemin hazırlamış olur. Bu bilgiler ışığında, başta amfizem olmak üzere kronik hastalıkların gelişiminde; alfa-1-antitripsinin genetik eksikliğinin yanında predispozan faktörler olarak rol oynayan çevresel etmenlerle birlikte başka etkenlerin de önemli olabileceği bilinmeli ve bu konudaki araştırmalara öncelik verilmeye devam edilmelidir.

2.1.3. Alfa-1-antitripsin Eksikliğinde Görülen Hastalıklar

Alfa-1-antitripsin eksikliği; başta akciğer tutulumu olmak üzere amfizem, bronşektazi ve kronik bronşit yanında karaciğer tutulumuna ait neonatal kolestaz, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler kanser gibi klinik durumlarla karşımıza gelebilir^{3,7}. Alfa-1-antitripsin eksikliğinde; nekrotizan pannikülit¹² ve multisistemik vaskülit¹³ riskinin arttığı gösterilmiştir^{2,7}. Alfa-1-antitripsin eksikliğinin kanıt değeri düşük olsa da pankreatit, fibromüsküler displazi, anevrizma, çölyak hastalığı ve glomerulonefritin yanında akciğer, kolorektal ve mesane kanserleri ile ilişkisi belirlenmiştir^{3,7}.

2.1.4. Alfa-1-antitripsin Eksikliğine Yaklaşım

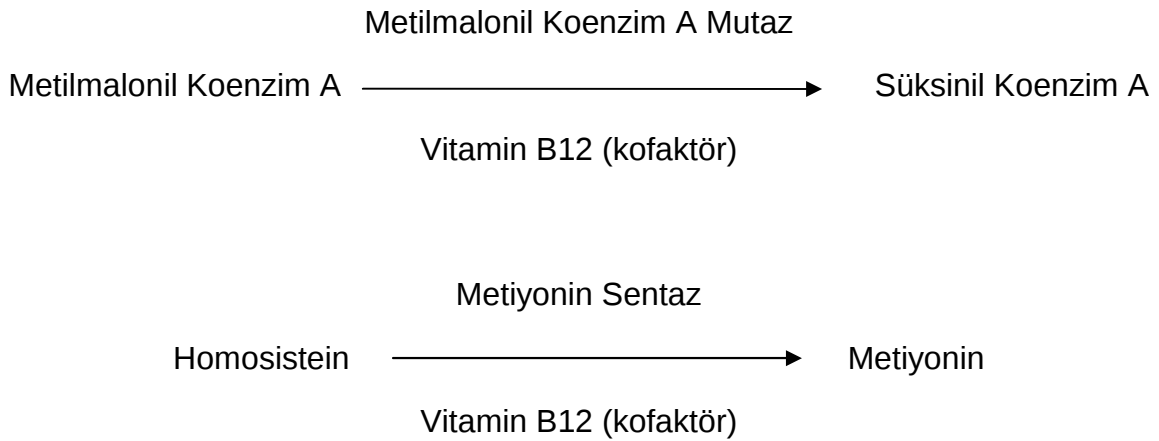
Eksikliği yerine koyma prensibiyle uygulanan intravenöz alfa-1-antitripsin tedavisi oldukça pahalı bir yöntem olup arzu edilen iyileşme başarısını da yakalayamamıştır. Protein mühendisliği yöntemleri ile metiyoninlerin yerine oksidasyona uğramayacak bir başka molekül üretme çalışmaları devam etmektedir¹. Alfa-1-antitripsin eksikliğinde denenen tedavi yaklaşımlarından biri de sentetik androjen olan Danazol uygulamasıdır. Danazolün, C1 inhibitör olarak anılan bir antiproteazın seviyelerini arttırdığı dikkate alınarak alfa-1-antitripsin seviyelerini de arttırabileceği düşünülmüş ancak çalışma sonucunda elde edilen veriler artış açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır^{3,14}.

2.2. Vitamin B12

Yapısında bulunan ortasına kobalt atomunun yerleştiği korin halkası sayesinde metaloprotein özelliği kazanan vitamin B12; kobalamin olarak da isimlendirilir. İnsan organizması hücrelerince üretilemeyen vitamin B12'nin dışarıdan alınması gerekir. Mikroorganizmalar tarafından sentezlenen Vitamin B12; hayvansal kaynaklı gıdalarda bulunur. Yüzeylelerinde bulunan bakteriler tarafından üretildiği için bazı bitkilerden de az miktarda vitamin B12 elde edilebilir¹⁵. İnsan organizmasının önemli biyokimyasal tepkimelerde kofaktör olarak kullandığı vitamin B12'ye ihtiyacı; günlük 2,5 mikrogram kadardır. Söz konusu miktar, normalde 2 mg karaciğerde 2 mg kadar da diğer dokularda tutulan vitamin B12 depolarından karşılanır. Vitamin B12; gıdalarla alındığında aktif transportla ince bağırsakların terminal ileum bölgesinden emilir. Ağızdan yüksek dozlarda alındığında tüm ince bağırsak yüzeyi boyunca pasif difüzyonla da az miktarda emilebilir. Başlıca safra yoluyla olmak üzere bir miktar da idrar yolu ile atılır. Gerek dışarıdan gıdalarla alınan gerekse safra yoluyla bağırsaklara atılan ancak emilime uğramayan miktar ile barsak bakterileri tarafından sentez edilen miktar gaita içeriğiyle dışarıya atılır¹⁶. Dışarıdan alınan kobalamin, mide asidi ve pepsin etkisi ile gıdalardan ayrılır. Tükürük bezlerinden ve mide mukozasından salınan R proteini ile birleşen kobalamin pariyetal hücrelerden intrinsek faktör salınımını uyarır. Duodenumda alkali ortamda pankreatik enzimlerin etkisi ile R faktörden ayrılan kobalamin, intrinsek faktörle birleşir. Oluşan molekül terminal ileum mukozasındaki özgül reseptörler aracılığı ile aktif transporta uğrar. İncebağırsak mukoza hücrelerinde intrinsek faktörden ayrılan kobalamin, transkobalamin II ile dolaşıma salınır ve depo edileceği dokulara taşınır¹⁷. Vitamin B12 plazmada yaygın olarak metil-kobalamin şeklinde bulunur ve transkobalaminlere bağlıdır. Transkobalamin II'ye bağlı olan kısım kobalaminin %10-30'unu oluşturur. Transkobalamin I depo işlevi üstlenmekte olup vitamin B12'nin % 90'ını bağlayabilmektedir. Transkobalamin III ise, depo işlevi görmekte olup çok az miktarda vitamin B12 bağlamaktadır. Transkobalamin II karaciğer, endotel, fibroblast, makrofaj gibi hücrelerde yapılırken transkobalamin I ve transkobalamin III granülositler tarafından sentez edilirler¹⁸.

Vitamin B12 vücutta başlıca iki enzim sisteminin kofaktörü olarak görev alır (Şekil 1). Metilmalonil koenzim A mutaz; metilmalonil koenzim A'nın süksinil koenzim A'ya dönüşümünü sağlar. Metilmalonil koenzim A; izolösin, kolesterol ve yağ asiti katabolizmasıyla oluşan propiyonil koenzim A karboksilasyonu veya valin katabolizması sonucu oluşur. Metiyonin sentaz ise; folattan aldığı metil grubunu aktaran vitamin B12 aracılığı ile daha önce metilasyon reaksiyonları sonucu metiyonin kalıntısı olarak oluşan homosisteini tekrar metiyonine dönüştürür¹⁵.

Vitamin B12 eksikliği sonrasında söz konusu iki enzimin işlevlerinin aksamasına bağlı olarak hastalık belirtileri ortaya çıksa da; bu mekanizma görülen klinik tabloların tümünü açıklamaya yetmemektedir.



Şekil 1. Vitamin B12'nin kofaktör olarak görev aldığı reaksiyonlar.

2.2.1. Vitamin B12 Eksikliği

Vitamin B12 eksikliği; en fazla gastrointestinal sistemdeki fonksiyonel bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkan kobalamin emilim yetersizliğine bağlıdır. Mide asidinde azalmaya neden olan proton pompa inhibitörleri ile H2 reseptör antagonistleri gibi ilaçların kullanılmasıyla kobalamin emilim yetersizliği artabilir. Kolestiramin, aspirin, metformin, kolşisin gibi bazı ilaçlar da ince bağırsak mukozası

veya membran reseptörleri üzerine olan çeşitli etkileri nedeniyle kobalamin emilimini bozabilirler. Vitamin B12 eksikliğine yol açan etkenler Tablo 1’de gösterilmiştir¹⁶.

Tablo 1. Vitamin B12 emilimini engelleyen durumlar

Durum	Neden
Yiyeceklerdeki eksiklik	Hayvansal gıdadan eksik diyet
Gıda proteini sindirim yetersizliği	Mide asit azlığı
İntrensek faktör eksikliği	Pernisiyöz anemi, gastrektomi
R proteini sindirim yetersizliği	Pankreas hastalıkları
Uygunsuz emilim	Çölyak ve crohn hastalığı
Azalan bağırsak emilimi	Bakteriyel çoğalma, parazitoz
Diğer emilim bozuklukları	HIV, skleroderma, multiple skleroz
Kalıtımsal hastalıklar	Transkobalamin eksikliği
Mukoza veya reseptör defektleri	Metformin, kolşisin gibi ilaçlar

Vitamin B12 eksikliğinde; DNA sentez bozukluğuna bağlı olarak megaloblastik anemi görülür. Megaloblastik anemiye, makrositoz, bilirubin ve laktat dehidrogenaz seviyelerinde artışın yanında düşük lökosit ve trombosit sayıları eşlik edebilir. Düşük ya da normal retikülosit sayıları, makroovalositler ve ayrıca hipersegmente nötrofiller bulunabilir. Eritrositlerin hacimlerindeki artış; eşlik eden demir eksikliği anemisi veya talasemi hastalığı durumunda baskılanabilir. Vitamin B12 eksikliği olan hastaların yaklaşık üçte birinde ortalama eritrosit hacmi (MCV =”mean corpuscular volume”) değerleri normal olabilir. Bütün hastalarda megaloblastik anemiye nörolojik ve psikiyatrik bulgular eşlik etmediği gibi nöropsikiyatrik bozukluklara da makrositoz eşlik etmeyebilir. Vitamin B12 eksikliğinde, dorsal ve lateral kortikospinal yollarda myelin sentez kusuruna bağlı gelişen dejenerasyon neticesinde kollar ve bacaklarda simetrik olarak ortaya çıkan ataksi, kuvvet kaybı, spastisite, klonus yanında, kişilik değişikliği, huzursuzluk, demans, hafıza kaybı, vibrasyon ve pozisyon duyu kaybı ile tat, koku ve görme yetilerinde bozukluklar gelişir¹⁹. Depresyon, psikoz gibi ağır tablolara neden olabildiği gibi miyokard infarktüsü ve kardiyak şok gibi mortalitesi yüksek klinik tabloların gelişme riskini de artırır²⁰. Ortostatik hipotansiyon, impotans,

idrar retansiyonu yanında kabızlık, ishal, atrofik glossit, ağrılı düz kırmızı dil görülebilir¹⁶. Düşük sosyoekonomik düzeyi veya yetersiz gıda alımı olan ya da pernisiyöz anemi bulguları eşlik eden annelerin çocuklarında ise hipotoni, apati, adinami, görsel temas kaybı, letarji ve koma görülebilir²¹. Vitamin B12 yetersizliğinin nöral tüp defektine neden olabildiğini gösteren ve ayrıca yarık damak ile yarık dudak gibi kalıtsal defektlere yol açabildiğini iddia eden çalışmalar mevcuttur²². Bütün bunlara ilave olarak remisyonda olan 65 yaşındaki bir şizofreni hastasında pnömoni sonrasında gelişen akut psikoz atağının vitamin B12 eksikliğine bağlı olduğu ve yetersizlik tedavisinin verilmesinden beş gün sonra düzeldiği bildirilmiştir²³.

Epidemiyolojik çalışmalar kobalamin eksikliği oranının %5 ile %60 aralığında değiştiğini vurgulanmaktadır²⁴. Bu değişiminde yaşla birlikte bir korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir²⁵. Framingham çalışmasında yaşlılar arasında kobalamin eksikliği prevalansının %12 olduğu bulunmuştur²⁴.

Kobalaminden fakir gıda alımı, emilim bozukluğu ve depo yetersizliği sonucu vitamin B12 seviyesinde düşüklük meydana gelmesinin yanında sigara ve alkol kullananlarda da belirgin bir yetersizliğin görülmesi ilgi çekicidir. Özellikle bir serbest radikal kaynağı olan sigaranın serum vitamin B12 seviyelerini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur^{26,27,28}. Tütün kullanımı içerdiği siyanid nedeniyle serum siyanid seviyesinin yükselmesine neden olmaktadır. Yüksek siyanid seviyelerinin böbreklerden tiyosiyanat atılımını artırdığı, bu artışında serum vitamin B12 seviyesinin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir²⁹.

2.2.2. Vitamin B12 Eksikliğine Yaklaşım

Vitamin B12 eksikliğinde yapılan analizler; taramaya yönelik olanlar ve eksikliğin sebebini ortaya koymaya dönük olanlar diye iki ana grup halinde nitelendirilebilirler. Serum vitamin B12 seviyeleri 100-400 pg/ml aralığına düştüğünde metilmalonik asit (MMA) ve Homosistein seviyeleri de ölçülmelidir. Söz konusu iki parametreden birinin yükselmesi; vitamin B12 eksikliğinin tanısı için % 94 oranında duyarlılık ve % 99 oranında da özgüllük taşır¹⁶. Tablo 2'de vitamin B12 eksikliğinde yapılan analizler özetlenmiştir.

Tablo 2. Vitamin B12 eksikliğine tanısal yaklaşım**1. Yaşa bakılmaksızın tarama yapılması gereken durumlar**

Otoimmün hastalıklar

Kronik pankreatit

Crohn hastalığı

Mide veya ince bağırsak cerrahi öyküsü

Gastrit öyküsü

HIV enfeksiyonu

Malabsorbsiyon sendromları

Multiple skleroz

Hayvansal gıdalardan yoksun diyet alımı

H2 reseptör antagonisti veya proton pompa inhibitörü kullanımı

Tiroid hastalıkları

Açıklanamayan anemi

2. 50 yaşındaki bireylerin taranması ve serum vitamin B12 seviyeleri 400pg/ml üzerinde olanların taramasının 5 yılda bir tekrarlanması**3. 65 yaşından sonra bütün hastaların yıllık taranması****4. Serum vitamin B12 seviyeleri 400 pg/ml altında olanlara****Başlangıçta;**

Serum homosistein ve MMA seviyelerine bakılmalı

Serum holotranskobalamin 2 seviyelerine bakılmalı

Devamında gerekirse;

Homosistein seviyesi artmışsa diğer nedenleri araştırılmalı

Periferik yayma ve kemik iliği incelemesi yapılmalı

Vitamin B12 eksikliğinin nedenine yönelik ilave testlerin yapılması

“Schilling” Testi (Radyoaktif Vitamin B12 Emilim Testi)

Normal insanlarda ağızdan radyoaktif kobalt işaretli siyanokobalamin verildikten iki saat sonra işaretlenmemiş vitamin B12 intramüsküler olarak uygulandığında ilk verilen ve emilen radyoaktif kobalt işaretli siyanokobalaminin en az onda biri 24 saat içinde idrarla atılır. Emilim yollarında bozukluğu olan bireylerde ağızdan verilen radyoaktif kobalt işaretli siyanokobalamin atılımı normale göre yarı yarıya azalmıştır. Vitamin B12 ile birlikte intrinsek faktör verildiğinde idrarda radyoaktif kobalt işaretli siyanokobalamin atılımı normale dönerse emilim eksikliğinin nedeni intrinsek faktör eksikliğine bağlı pernisiyöz anemidir. Eğer intrinsek faktör varlığında idrarda radyoaktif kobalt işaretli siyanokobalamin atılımı normale dönmezse gastrointestinal sistemde emilim bozukluğu söz konusudur¹⁸.

2.2.3. Vitamin B12 Tedavisi

Pasif difüzyona bağlı emilim miktarından yararlanabilmek için ağızdan verilen vitamin B12 tedavinin; günlük 1-2 mg gibi yüksek dozlarda ömür boyu kullanılması gerekir. İntramüsküler tedavide ise; ilk 1 hafta her gün 100-1000 mikrogram, takip eden ilk 1 ay her hafta 100-1000 mikrogram ve sonraki 3 ay boyunca her ay 100-1000 mikrogram tek doz şeklindeki uygulama konusunda yaygın bir fikir birlikteliği mevcuttur²⁴.

2.2.4. Serum Vitamin B12 Seviyesi Normal Olmasına Rağmen Yanlış Düşük Ölçülmesi

Eksiklik tanısı için serum vitamin B12 seviyesi 200 pg/ml altında olması yeterli kabul edilse de homosistein ve MMA seviyelerinin yükselmesi daha anlamlı olarak kabul edilir. Ferritin eksikliği, folat eksikliği, gebelik durumu ve multipl myelom varlığı ile oral kontraseptif kullanımı ve aşırı C vitamini alımında vitamin B12 seviyesi normal olmasına rağmen düşük ölçülebilir¹⁷. Aktif karaciğer hastalığı, lenfoma, otoimmün hastalıklar ve myeloproliferatif hastalıklarda vitamin B12 seviyesi düşük olmasına rağmen normal olarak ölçülebilir.

2.3. Metiyonin

Metiyonin insan vücudunda sentezlenemediği için dışarıdan alınması gereken temel aminoasitlerden biridir ve memeli diyetlerindeki sülfür içeren tek aminoasittir. Metiyonin içeren yiyecekler; susam, soya, fasulye, ıspanak, yeşil bezelye, sarımsak, mısır, fındık, ceviz, antep fıstığı ve meyveler gibi bitkisel kaynaklı gıdalarla et, yumurta ve bazı süt ürünleri gibi hayvansal kaynaklı gıdalardır. Metiyonin; adenozin trifosfat (ATP) ile reaksiyona girerek metilasyon reaksiyonlarında görev alan S-adenozil metiyonini oluşturur. Metiyonin protein sentezinde de görev alan başlıca aminoasitlerden biridir. Ribozomlarda mRNA'dan protein sentezinin başlaması için gerekli olan başlangıç kodonu metiyoninin sahip olduğu AUG kodunudur. Dolayısıyla protein sentezindeki ilk aminoasit metiyonindir. Söz konusu metiyonin daha sonra proteinin yapısından posttranslasyonel modifikasyonlarla çıkarılır³⁰. Metiyonin diğer aminoasitler gibi proteinlerin başka pozisyonlarında da yer alabilmektedir.

Metiyonin yıkımının ara maddesi olan homosistein bir yandan sistatyonin sentaz enzimi ile sistatyonine dönüşürken, büyük bir bölümü de metiyonin sentaz enzimi ile tekrar metiyonine dönüşür. Normal şartlarda metiyonin sentazın düşük K_m değeri sebebiyle remetilasyon reaksiyonu transsülfürasyon yolundan 2-3 kez daha sık oluşur. İşte bu yüzden transsülfürasyon reaksiyonları ancak yüksek miktarda metiyonin alımı sonrasında aktive olmaktadır³¹. Homosistein, sülfür içeren ve proteinlerin yapısına katılmayan bir aminoasit olup normal olarak diyetle alınmayıp, metiyonin metabolizması sırasında ara ürün olarak oluşmakta ve plazmada %70-80'i albümine bağlı olarak bulunmaktadır. Serbest halde bulunan kısım stabil değildir, hemen homosistin ve homosistein disülfite dönüşmektedir. Total homosistein düzeyi, hem bağlı hem de serbest olan kısmı yansıtmaktadır³².

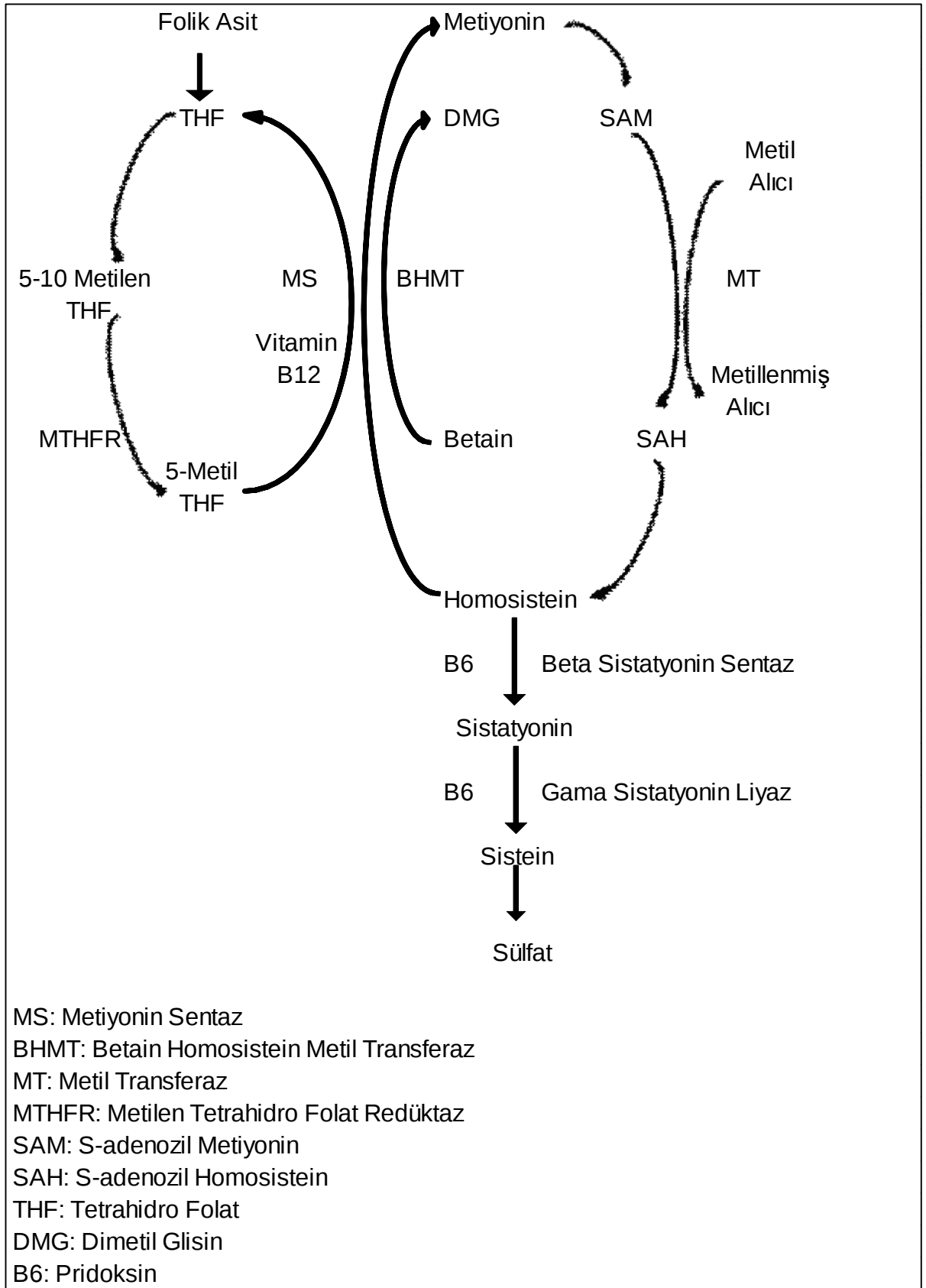
Metiyonin, adenozil transferaz enzimi sayesinde ATP ile birleşerek metil vericisi olan S-adenozil metiyonine, S-adenozil metiyonin ise yapısında bulunan metil grubunu metilasyon reaksiyonları sonucu glisin gibi metil alıcılarına vererek S-adenozil homosisteine dönüşmektedir. S-adenozil homosisteinin hidrolaz enzimi etkisiyle katabolizasyona uğraması sonucunda homosistein ve adenozin oluşmaktadır. Homosistein transsülfürasyon yolunda serin aminoasidi ile sistatyonin beta sentaz enzimi vasıtası ile birleşerek sistatyonini oluşturur. Daha sonra

sistatyonin, sistatyonin gama liyaz enzimi tarafından sisteine dönüşmektedir. Sistein de sülfata dönüşerek idrarla atılmaktadır (Şekil 2).

Remetilasyon yolunda ise, homosistein metiyonine dönüşür. Bu yolda görevli olan enzimler; betain-homosistein metil transferaz enzimi ve metiyonin sentaz (5-metil-tetrahidrofolat-homosistein metil transferaz) enzimidir. Betain-homosistein metil transferaz enzimi bir miktar böbrekte olmak üzere çoğunluğu karaciğerde bulunur. Betain-homosistein metil transferaz enzimi çinko içerir ve metil vericisi olarak betaini kullanır. Bütün dokularda yaygın olarak bulunan metiyonin sentaz enzimi ise metil vericisi olarak folik asit metaboliti 5-metil-tetrahidrofolatı, kofaktör olarak da vitamin B12'nin metaboliti metil-kobalamini kullanmaktadır. Metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimi aracılığıyla 5-10-metilen-tetrahidrofolat, 5-metil-tetrahidrofolata dönüşür. Metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimi folik asiti kofaktör olarak kullanmaktadır. Vitamin B12 bağımlı olan metiyonin sentaz enzimi aracılığı ile 5-metil-tetrahidrofolattan elde edilen bir metil grubu homosisteine aktarılarak metiyonin oluşurken, diğer taraftan da tetrahidrofolat meydana gelir. Daha sonra tetrahidrofolat tekrar 5-10-metilen-tetrahidrofolata dönüşür (Şekil 2).

Metiyonin döngüsü sürecinde oluşan S-adenozil metiyoninin; önemli bir miktarı metilasyon reaksiyonlarında metil vericisi olarak fosfolipidlerin, proteinlerin ve nörotransmitterlerin sentezinde rol oynar. DNA ve RNA sentezinde de görev alan S-adenozil metiyonin metil grubunu verdikten sonra S-adenozil homosisteine dönüşmektedir. S-adenozil homosisteinden de hidrolizasyon sonucu homosistein ve adenosin oluşmaktadır. Serum homosistein düzeyi betain-homosistein metil transferaz, metiyonin sentaz ve metilen tetrahidrofolat redüktaz enzim aktiviteleri ile ilişkilidir. Homosisteinin direkt olarak kan damarları duvarını ve özellikle de endotel hücrelerini etkileyerek fonksiyonel değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. Bu vasküler değişikliklerin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Serum homosistein miktarındaki artışın endotel kaynaklı nitrik oksit aracılı vazodilatasyonda bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir³³. Homosisteinin sülfidril grubunun oksidasyonu ile açığa çıkan serbest radikallere bağlı gelişen oksidatif stresin, direkt olarak endotel hücrelerine zarar verdiği rapor edilmiştir³⁴. Homosistein artışında görülen pıhtılaşma düzensizliği; homosisteinin direkt etkisi ile endotel tarafından sürdürülen trombosit

kümeleşmesini önleyici mekanizmaların bozulmasına ikincil olarak geliştiği ileri sürülmüştür³⁵. Yapılan çalışmalar, homosistein yüksekliği ile beraber faktör V, faktör VIIa ve faktör XII aktivitesinin arttığını, protein C ve antitrombinin inhibe olduğunu, doku faktör salınımının uyarıldığını, trombomodülin ve heparin sülfat salınımının azaldığını ortaya koymuştur^{36,37}. S-adenozil homosisteinin de homosisteinle ilişkili hastalıklarda önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir. S-adenozil homosistein ile homosisteinin, metilasyon eksikliğine bağlı DNA sentezinde bozulmaya ve oksidatif strese bağlı DNA hasarı gelişmesine katkıda bulunduğu belirtilmektedir³⁸.



Şekil 2. Homosistein-metiyonin döngüsü.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırma Tasarımı

Bu araştırma; bir gözlemsel çalışma olarak planlandı. Araştırmaya Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kuruluna ait 17 Mart 2011 tarih, 06-GOA protokol, 2011/07-19 karar sayısı ile onay verildi.

3.2. Evren ve Örneklem

Örnek büyüklüğü $n = t^2 pq / d^2$ formülüne göre en az 162 olarak hesaplanmıştır. Örnek büyüklüğünü belirlerken p değeri 0,12, q değeri 0,88, d değeri 0,05, α yanılma düzeyi 0,05 ve yanılma düzeyine göre t değeri 1,96 alınmıştır.

n: Kişi sayısı.

t: Belirli bir yanılma düzeyine göre t tablosundan bulunan teorik değer.

p: Vitamin B12 eksikliğinin olma olasılığı.

q: Vitamin B12 eksikliğinin olmama olasılığı.

d: Prevalanstan sapma yani örneklem hatası.

DEÜ Hastanesi poliklinikleri ve servislerinden 26 Nisan- 29 Temmuz ile 5 Eylül- 9 Eylül 2011 tarihleri arasında vitamin B12 eksikliği şüphesi ile tetkik istenen hastalara ait toplam 5743 örnek; merkez laboratuvarı işletim sistemi (ALİS) yardımıyla tarandı. Özellikle aile hekimliği, nöroloji, psikiyatri ile fizik tedavi poliklinik ve servislerinde eksiklik bulgularının varlığında serum vitamin B12 seviyesi 300 pg/dl altında olanlara tedavi önerilmesi nedeniyle söz konusu ölçüm değeri altında sonuçları olan yaklaşık 2338 hastanın kayıtları hastane bilgi sistemi olan Probel yardımıyla incelendi. Probel kayıtlarındaki telefon numarası ile ulaşılan ve uygun kriterleri taşıyan yaklaşık 600 hasta telefonla arandı. Uygun tedavi protokolü önerilen ve görüşmeye gelmeyi kabul eden 210 hastanın serum örneği alıkonuldu. Her örnek; iki "Efendorf" tüpüne koyularak -40 derece soğurma yapabilen derin dondurucuda saklandı.

Dahil Etme Kriterleri

1. Serum vitamin B12 seviyesi 300 pg/dl altında ölçülmüş olanlar.
2. İzmir ilinde ikamet edenler.

Hariç Bırakma Kriterleri

1. Folat seviyesi bakılmamış, düşük ölçülmüş ya da yüksek bulunmuş olanlar.
2. Hasta kayıtlarında yapılan incelemede son altı aylık süreçte serum ferritin, serum demir ve MCV parametrelerinden en az biri düşük olanlar.
3. Telefonla ulaşılan ancak uygun tedavi protokolü önerilmemiş, önerilen tedaviyi kabul etmemiş olanlar.
4. Görüşmeye geldiği halde çalışmaya gönüllü olmayı kabul etmeyenler.
5. Vitamin B12, karaciğerde depo edildiği için karaciğer hastalığı olanlar.
6. Vitamin B12 az da olsa böbrekten atıldığı için böbrek yetmezliği olanlar.
7. İletişim kurulamayacağı için yoğun bakımda yatan hastalar.
8. Gebeler ve çocukluk çağı yaş grubunda olanlar.
9. Enfeksiyon, travma ve doku nekrozu patolojileri olanlar.
10. Daha önce saklanmış olup bu kriterlere uygun olmayan örnekler de imha edildi.

Bazı hastalara vitamin B12 seviyeleri çok düşük olmasına rağmen tedavi önerilmemesi, görüşmeye gelen bazı hastalarda klinik herhangi bir bulguya rastlanmaması üzerine vitamin B12 değerlerinin yeniden test edilmesine karar verildi. Böylece toplanmış olan 210 hastanın serum örnekleri; merkez laboratuvarı ile birlikte bir dış laboratuvar da çalışıldı. Dış laboratuvar ölçüm belirsizliği oranı dikkate alınarak; serum vitamin B12 seviyelerine ait iki ölçüm değeri arasındaki farkın kabul edilebilir olanlarının haricindeki 41 hasta çalışmadan çıkarıldı. Böylece kalan toplam 169 hasta çalışma kapsamına alındı. Vitamin B12 intramüsküler verildikten 7-14 gün sonra metabolit düzeyleri normale döndüğü¹⁶, bir ay sonra anemi bulgularında gerileme gözlemlendiği³⁹ ayrıca danazol tedavi çalışmalarının bir ay olarak planlandığı¹⁴ ve alfa-1-antitripsinin yarılanma ömrünün beş gün olduğu⁶ dikkate alınarak iki ölçüm arasındaki zaman süresi en az iki ay olarak belirlendi. Önerilmiş olan vitamin B12 tedavisini hiç kullanmadıkları için 46 katılımcı kontrole çağrılmadı. Kontrole gelmekten vazgeçen 67 katılımcı ve telefonla tekrar ulaşılamayan yedi katılımcı

vitamin B12 tedavisi sonrasındaki kontrol analizlerinde dikkate alınmadı. Katılımcılardan 19 hasta; kronik hastalıkları sebebiyle kullanmakta oldukları ilaçlarda değişiklik yapıldığı veya yeni ilaç tedavileri başlandığı için vitamin B12 tedavisi sonrasındaki kontrol analizlerinden çıkarıldı. Kontrole gelenler arasından üç katılımcı, tedavi sonrası serum vitamin B12 seviyesi 300 pg/ml altında olduğu için çalışmadan çıkarıldı. Tedavi sonrası kontrol analizlerinde elde kalan 27 katılımcıya ait veriler dikkate alındı.

3.3. Veri toplama gereçleri

1. Laboratuvar işletim sistemi; ALİS
2. Hastane bilgi sistemi; Probel
3. Katılımcı kayıt formları (Ek-2)
4. Hastalara ait kan serum örnekleri

3.4. Veri toplama yöntemi

Serum örneklerinin hazırlanması

Hastalara ait kan numuneleri önce kırmızı kapaklı vakumlu tüplere alındı. Santrifüj işlemi 2500 rpm devirde 10 dakika uygulandı. DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi klinik ve poliklinikleri tarafından istenen tetkikler çalışıldı. Kalan kısımlar saklama raflarına yerleştirildi. Aynı gün sonunda ALİS programı yardımıyla belirlenen vitamin B12 eksikliği olan hastalara ait serum örnekleri raflardan bulunarak “Efendorf” tüplerine alındı. Ayrılan örnekler -40 °C soğurma yapabilen derin dondurucuya koyuldu. Ölçüm yapılacağı zaman dondurulmuş örnekler 30 dakika içinde çözündürülerek analiz işlemine alındı.

Vitamin B12 ölçümü

Merkez laboratuardaki vitamin B12 ölçümü Abbott Architect C16000 otoanalizörde kemilüminizan mikropartikül intrinsik faktör yöntemiyle yapıldı. Uygulanan ölçüm yönteminde kullanılan ayıraç kitine ait önerilen normal değerler 187-883 pg/ml olarak rapor edilmiştir. Serum örneklerinin oda sıcaklığında 3 gün, 2-8 °C'de 7 gün, -20 °C'de uzun süre bozulmadan saklanabileceği önerilmiştir.

Dış laboratuardaki Vitamin B12 ölçümü Roche/Hitachi Cobas-e analizör sistemlerinde elektrokemilüminizan immünolojik test yöntemiyle yapıldı. Uygulanan ölçüm yönteminde kullanılan ayıraç kitine ait önerilen normal değerler 191-663 pg/ml olarak rapor edilmiştir. Ölçüm belirsizliği %19 olarak belirtilmiştir. Serum örneklerinin 2-8 °C'de 2 gün, -20 °C'de 2 ay bozulmadan saklanabileceği önerilmiştir.

Alfa-1-antitripsin ölçümü

Merkez laboratuardaki Alfa-1-antitripsin ölçümü Abbott Architect C8000 otoanalizörde immunotürbidimetrik yöntemiyle yapıldı. Uygulanan ölçüm yönteminde kullanılan ayıraç kitine ait önerilen normal değerler 90-200 mg/dl olarak rapor edilmiştir. Serum örneklerinin 2-8 °C'de 2 gün, -20 °C'de uzun süre bozulmadan saklanabileceği önerilmiştir.

Dış laboratuardaki Alfa-1-antitripsin ölçümü Roche/Hitachi Cobas C analizör sistemlerinde immunotürbidimetrik yöntemiyle yapıldı. Uygulanan ölçüm yönteminde kullanılan ayıraç kitine ait önerilen normal değerler 90-200 mg/dl olarak rapor edilmiştir. Serum örneklerinin 15-25 °C'de 7 gün, 2-8 °C'de 3 ay, -20 °C'de uzun süre saklanabileceği önerilmiştir.

3.5. Veri Analizi

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) ve Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corporation) programları kullanılmıştır.

Tanımlayıcı veriler değerlendirilirken katılımcıların yaşları; alt ve üst değerleri 18-34, 35-51, 52-68 ve 69+ olacak şekilde dört ayrı gruba ayrılarak incelenmiştir. Hesaplanan vücut kütle indeksi (VKİ); 25 ve üzerindeki değerlerde çıkanlar obez olarak kabul edilmiştir. Katılımcılar obez ve obez olmayanlar diye iki ayrı gruba

ayrılarak incelenmiştir. Çalışmaya alınan 169 hastaya ait serum vitamin B12 ve alfa-1-antitripsin seviyelerinin karşılaştırmalı istatistiksel analizleri yapılmıştır. İlave olarak tedavi sonrası kontrol analizleri için gelen 27 katılımcıya ait iki farklı serum alfa-1-antitripsin ölçüm değerlerinin karşılaştırmalı istatistiksel analizleri yapılmıştır. Yüzdelerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Korelasyon analizlerinde Spearman's Korelasyon analizi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm ortalamalarının karşılaştırılmasında bağımsız değişkenlerde Mann Whitney U testi, bağımlı değişkenlerde Wilcoxon testi uygulanmıştır. Çoklu grup ölçüm ortalamalarının karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Tanımlayıcı Veriler

Çalışmaya 100 (%59,2) kadın 69 (%40,8) erkek olmak üzere 169 katılımcı alındı. Katılımcıların cinsiyet, yaş, obezite, sigara kullanım, alkol kullanım, kronik hastalık, kronik hastalık nedeniyle ilaç kullanım durumlarına göre dağılımları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Demografik veriler

		n (kişi)	%
Cinsiyet	kadın	100	59,2
	erkek	69	40,8
Yaş	18-34	41	24,3
	35-51	61	36,1
	52-68	49	29,0
	69+	18	10,6
Obezite	Yok	77	45,6
	Var	92	54,4
Sigara kullanımı	Yok	115	68
	Var	54	32
Alkol kullanımı	Yok	150	88,8
	Var	19	11,2
Kronik hastalık	Yok	50	29,6
	Var	119	70,4
İlaç kullanımı	Yok	66	39,1
	Var	103	60,9

Oranların Karşılaştırılması

Katılımcıların cinsiyetine göre alkol kullanım durumlarında istatistiksel ($P=0,009$) olarak anlamlı bir farklılık bulundu. Alkol kullanan erkeklerin oranı kadınlara göre üç kat daha fazlaydı. Katılımcıların cinsiyetine göre obezite, sigara kullanımı, kronik hastalık ve kronik hastalık nedeniyle ilaç kullanımı durumlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Cinsiyete göre demografik verilerin dağılımları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Cinsiyete göre demografik verilerin dağılımları

Cinsiyet		Kadın		Erkek		Toplam		P değeri
		n	%	n	%	N	%	
Obezite		100	100	69	100	169	100	>0,05
	Yok	47	47,0	30	43,5	77	45,6	
	Var	53	53,0	39	56,5	92	54,4	
Sigara kullanımı		100	100	69	100	169	100	>0,05
	Yok	71	71,0	44	63,8	115	68	
	Var	29	29,0	25	36,2	54	32	
Alkol kullanımı		100	100	69	100	169	100	0,009
	Yok	94	94,0	56	81,2	150	88,8	
	Var	6	6,0	13	18,8	19	11,2	
Kronik hastalık		100	100	69	100	169	100	>0,05
	Yok	25	25,0	25	36,2	50	29,6	
	Var	75	75,0	44	63,8	119	70,4	
İlaç kullanımı		100	100	69	100	169	100	>0,05
	Yok	33	33,0	33	47,8	66	39,1	
	Var	67	67,0	36	52,2	103	60,9	

Katılımcıların yaş gruplarına göre obezite varlığında istatistiksel olarak anlamlı ($P=0,000$) bir farklılık bulundu. Katılımcıların yaş gruplarına göre kronik hastalık varlığında istatistiksel olarak anlamlı ($P=0,000$) bir farklılık bulundu. Katılımcıların yaş gruplarına göre ilaç kullanım durumlarında istatistiksel olarak anlamlı ($P=0,001$) bir farklılık bulundu. İleri yaş gruplarında obezite, kronik hastalık ve kronik hastalık sebebiyle ilaç kullanım sıklığının arttığı bulundu. Katılımcıların yaş gruplarına göre cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı durumlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Yaş gruplarına göre demografik verilerin dağılımları Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5: Yaş gruplarına göre demografik verilerin dağılımları

Yaş	18-34		35-51		52-68		69+		Toplam		P değeri
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	41	100	61	100	49	100	18	100	169	100	>0,05
Kadın	27	65,9	40	65,6	22	44,9	11	61,1	100	59,2	
Erkek	14	34,1	21	34,4	27	55,1	7	38,9	69	40,8	
Obezite	41	100	61	100	49	100	18	100	169	100	0,001
Yok	30	73,2	21	34,4	17	34,7	9	50,0	77	45,6	
Var	11	26,8	40	65,6	32	65,3	9	50,0	92	54,4	
Sigarakullanımı	41	100	61	100	49	100	18	100	169	100	>0,05
Yok	26	63,4	38	62,3	36	73,5	15	83,3	115	68	
Var	15	36,6	23	37,7	13	26,5	3	16,7	54	32	
Alkol kullanımı	41	100	61	100	49	100	18	100	169	100	>0,05
Yok	34	82,9	56	91,8	43	87,8	17	94,4	150	88,8	
Var	7	17,1	5	8,2	6	12,2	1	5,6	19	11,2	
Kronik hastalık	41	100	61	100	49	100	18	100	169	100	0,001
Yok	23	56,1	20	32,8	6	12,2	1	5,6	50	29,6	
Var	18	43,9	41	67,2	43	87,8	17	94,4	119	70,4	
İlaç kullanımı	41	100	61	100	49	100	18	100	169	100	0,001
Yok	25	61,0	28	45,9	12	24,5	1	5,6	66	39,1	
Var	16	39,0	33	54,1	37	75,5	17	94,4	103	60,9	

Ortalamalarının Karşılaştırılması

Katılımcıların cinsiyetine göre serum vitamin B12 ve alfa-1-antitripsin değerlerinde istatistiksel olarak (Mann Whitney U testi) anlamlı bir farklılık bulunamadı. Cinsiyete göre serum vitamin B12 ve alfa-1-antitripsin değerlerinin dağılımları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Cinsiyete göre serum alfa-1-antitripsin ve serum vitamin B12 değerleri

Cinsiyet	n	Alfa-1-antitripsin			Vitamin B12		
		Ortalama	S*	P değeri	Ortalama	S*	P değeri
Kadın	100	129,67	21,722	0,176	204,17	46,766	0,722
Erkek	69	125,48	16,278		206,78	46,770	

*S: Standart Sapma

Katılımcıların yaş gruplarına göre serum vitamin B12 ve alfa-1-antitripsin değerlerinde istatistiksel olarak (Kruskal-Wallis testi) anlamlı bir farklılık bulunamadı. Yaş gruplarına göre serum vitamin B12 ve alfa-1-antitripsin değerlerinin dağılımları Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Yaşa göre serum alfa-1-antitripsin ve serum vitamin B12 değerleri

Yaş	n	Alfa-1-antitripsin			Vitamin B12		
		Ortalama	S*	P değeri	Ortalama	S*	P değeri
18-34	41	132,63	26,183	0,451	213,12	49,143	0,284
35-51	61	125,69	18,820		206,54	42,742	
52-68	49	127,51	16,650		202,12	48,363	
69+	18	126,22	11,368		191,33	48,780	

*S: Standart Sapma

Katılımcıların obezite durumlarına göre serum vitamin B12 ve alfa-1-antitripsin değerlerinde istatistiksel olarak (Mann Whitney U testi) anlamlı bir farklılık bulunamadı. Ancak ilave olarak yapılan alt grup analizlerde farklılık olduğuna dair bulgulara ulaşıldı. Örneğin kronik hastalığı olmayanlarda yapılan analizlerde serum alfa-1-antitripsin değerlerinde istatistiksel olarak (Mann Whitney U testi) anlamlı ($P=0,009$) bir farklılık bulundu. Obezlerde serum alfa-1-antitripsin değerlerinin ortalaması obez olmayanlara göre daha düşük bulundu. Katılımcıların obezite durumlarına göre serum vitamin B12 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Obezite durumlarına göre serum vitamin B12 ve alfa-1-antitripsin değerlerine ait veriler Tablo 8'de ve Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 8. Obezite durumlarına göre serum alfa-1-antitripsin ve serum vitamin B12 değerleri

Obezite	n	Alfa-1-antitripsin			Vitamin B12		
		Ortalama	S*	P değeri	Ortalama	S*	P değeri
Yok	77	129,31	18,794	0,178	203,08	48,637	0,635
Var	92	126,83	20,528		207,04	45,101	

*S: Standart Sapma

Tablo 9. Kronik hastalığı olmayanlarda obezite durumlarına göre serum alfa-1-antitripsin ve serum vitamin B12 değerleri

Obezite	n	Alfa-1-antitripsin			Vitamin B12		
		Ortalama	S*	P değeri	Ortalama	S*	P değeri
Yok	27	125,78	12,903	0,009	229,70	37,271	0,100
Var	23	117,35	8,537		210,35	38,745	

*S: Standart Sapma

Serum alfa-1-antitripsin değerlerinin ortalamaları dikkate alınarak yapılan analizlerde de sigara içenlerle içmeyenler arasında istatistiksel olarak (Mann Whitney U testi) anlamlı ($P=0,002$) bir farklılık bulundu. Sigara içenlerde serum alfa-1-antitripsin değerlerinin ortalaması sigara içmeyenlere göre daha yüksek bulundu. Ancak yapılan ilave alt grup analizlerde söz konusu bulguyu destekler sonuçlara ulaşılamadı. Örneğin kronik hastalığı olmayanlarda serum alfa-1-antitripsin değerlerinin ortalamaları dikkate alınarak yapılan analizlerde sigara içenlerle içmeyenler arasında istatistiksel olarak (Mann Whitney U testi) anlamlı bir farklılık bulunamadı. Sigara kullanım durumuna göre serum alfa-1-antitripsin ve serum vitamin B12 değerlerine ait veriler Tablo 10'da ve Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 10. Sigara kullanım durumuna göre serum alfa-1-antitripsin ve serum vitamin B12 değerleri

Sigara Kullanımı	n	Alfa-1-antitripsin			Vitamin B12		
		Ortalama	S*	P değeri	Ortalama	S*	P değeri
Yok	115	124,43	16,243	0,002	205,42	49,638	>0,05
Var	54	135,46	24,147		204,85	42,527	

*S: Standart Sapma

Tablo 11. Kronik hastalığı olmayanlarda sigara kullanım durumuna göre serum alfa-1-antitripsin ve serum vitamin B12 değerleri

Sigara Kullanımı	n	Alfa-1-antitripsin			Vitamin B12		
		Ortalama	S*	P değeri	Ortalama	S*	P değeri
Yok	31	119,81	10,235	>0,05	222,29	43,294	>0,05
Var	19	125,32	13,569		218,37	31,078	

*S: Standart Sapma

Katılımcıların alkol kullanım durumlarına göre serum vitamin B12 ve alfa-1-antitripsin değerlerinde istatistiksel olarak (Mann Whitney U testi) anlamlı bir farklılık bulunamadı. Alkol kullanım durumlarına göre serum vitamin B12 ve alfa-1-antitripsin değerlerine ait veriler Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Alkol kullanım durumuna göre serum alfa-1-antitripsin ve serum vitamin B12 değerleri

Alkol Kullanımı	n	Alfa-1-antitripsin			Vitamin B12		
		Ortalama	S*	P değeri	Ortalama	S*	P değeri
Yok	150	127,33	19,014	0,735	204,67	46,414	0,497
Var	19	132,89	24,790		209,68	49,522	

*S: Standart Sapma

Katılımcıların kronik hastalık durumlarına göre serum vitamin B12 değerlerinde istatistiksel olarak (Mann Whitney U testi) anlamlı ($P=0,005$) bir farklılık bulundu. Kronik hastalığı olanlarda serum vitamin B12 değerlerinin ortalaması kronik hastalığı olmayanlara göre daha düşük bulundu. Katılımcıların kronik hastalık durumlarına göre serum alfa-1-antitripsin değerlerinde istatistiksel olarak (Mann Whitney U testi) anlamlı ($P=0,016$) bir farklılık bulundu. Kronik hastalığı olanlarda serum alfa-1-antitripsin değerlerinin ortalaması kronik hastalığı olmayanlara göre daha yüksek bulundu. Kronik hastalık durumlarına göre serum vitamin B12 ve alfa-1-antitripsin değerlerine ait veriler Tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13. Kronik hastalık durumuna göre serum alfa-1-antitripsin ve serum vitamin B12 değerleri

Kronik hastalık	n	Alfa-1-antitripsin			Vitamin B12		
		Ortalama	S*	P değeri	Ortalama	S*	P değeri
Yok	50	121,90	11,793	0,016	220,80	38,808	0,005
Var	119	130,50	21,791		198,70	48,236	

*S: Standart Sapma

Katılımcıların ilaç kullanım durumlarına göre serum alfa-1-antitripsin değerlerinde istatistiksel olarak (Mann Whitney U testi) anlamlı ($P=0,001$) bir farklılık bulundu. Kronik hastalığı nedeniyle ilaç kullananlarda serum alfa-1-antitripsin değerlerinin ortalaması ilaç kullanmayanlara göre daha yüksek bulundu. Katılımcıların ilaç kullanım durumlarına göre, serum Vitamin B12 değerlerinde istatistiksel olarak (Mann whitney-U testi) anlamlı ($P=0,009$) bir farklılık bulundu. Kronik hastalığı nedeniyle ilaç kullananlarda serum vitamin B12 değerlerinin ortalaması ilaç kullanmayanlara göre daha düşük bulundu. Katılımcıların ilaç kullanım durumlarına göre serum vitamin B12 ve alfa-1-antitripsin değerlerinin dağılımları Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. Kronik hastalığı nedeniyle ilaç kullananlarda serum alfa-1-antitripsin ve serum vitamin B12 değerleri

İlaç kullanımı	n	Alfa-1-antitripsin			Vitamin B12		
		Ortalama	S*	P değeri	Ortalama	S*	P değeri
Yok	66	119,05	10,633	0,001	216,86	41,626	0,009
Var	103	133,67	22,029		197,79	48,333	

*S: Standart Sapma

Korelasyon analizleri

Serum vitamin B12 düzeyleri ile alfa-1-antitripsin düzeyleri arasında Spearman's Korelasyon (SK) analizine göre ilişki bulunamadı. Ancak alkol kullananlarda, kronik hastalığı olmayanlarda ve herhangi bir ilaç kullanmayanlarda serum vitamin B12 ile alfa-1-antitripsin arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşük düzeyde bir korelasyon bulundu. Ayrıca ilave olarak yapılan alt gruplara ait analizlerde serum vitamin B12 ile alfa-1-antitripsin arasında korelasyon varlığını destekler sonuçlara ulaşıldı. Demografik özelliklere göre serum vitamin B12 ile alfa-1-antitripsin arasındaki korelasyon analizleri Tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 15: Demografik özelliklere göre serum vitamin B12 ile alfa-1-antitripsin arasındaki korelasyon analizleri

Vitamin B12		n	Alfa-1-antitripsin	
			SK	P değeri
Bütün katılımcılar		169	0,004	>0,05
Cinsiyet	Kadın	100	-0,035	>0,05
	Erkek	69	0,059	>0,05
Obezite	Yok	77	-0,057	>0,05
	Var	92	0,043	>0,05
Sigara kullanımı	Yok	115	-0,005	>0,05
	Var	54	0,033	>0,05
Alkol kullanımı	Yok	150	-0,015	>0,05
	Var	19	0,233	>0,05
Kronik hastalık	Yok	50	0,181	>0,05
	Var	119	0,001	>0,05
İlaç kullanımı	Yok	66	0,187	>0,05
	Var	103	0,020	>0,05

Kronik hastalığı olmayan ve alkol alanlarda serum vitamin B12 ile serum alfa-1-antitripsin arasında istatistiksel olarak anlamlı olan yüksek düzeyde bir korelasyon (Spearman's 0,638, P=0,047 ve n=10) bulundu.

Yaş ile serum vitamin B12 ve alfa-1-antitripsin değerleri arasında korelasyon bulunamadı. Ancak ilave olarak yapılan alt grup analizlerde korelasyon varlığını destekler bulgulara ulaşıldı. Örneğin Kadınlarda yaş ile serum alfa-1-antitripsin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olan düşük düzeyde ters bir korelasyon (Spearman's -0,210 ve P=0,036) bulundu. Kadınlarda yaş artıkça serum alfa-1-antitripsin seviyeleri azalıyordu. Erkeklerde ise yaş ile serum alfa-1-antitripsin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olan orta düzeyde bir korelasyon (Spearman's 0,340 ve P=0,004) bulundu. Ancak yapılan ilave analizde ilaç kullanmayan erkeklerde yaş ile serum alfa-1-antitripsin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamsız da olsa ters bir korelasyon (Spearman's -0,031 n=33) bulundu. Demografik özelliklere göre yaş ile serum vitamin B12 ve alfa-1-antitripsin değerleri arasındaki korelasyon analizleri Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16: Demografik özelliklere göre yaş ile serum vitamin B12 ve alfa-1-antitripsin arasındaki korelasyon analizleri

Yaş		n	Alfa-1antitripsin		Vitamin B12	
			SK	P değeri	SK	P değeri
Bütün katılımcılar		169	-0,005	>0,05	-0,124	>0,05
Cinsiyet	Kadın	100	-0,210	0,036	-0,070	>0,05
	Erkek	69	0,340	0,004	-0,239	0,048
Obezite	Yok	77	-0,082	>0,05	-0,126	>0,05
	Var	92	0,126	>0,05	-0,096	>0,05
Sigara kullanımı	Yok	115	0,044	>0,05	-0,134	>0,05
	Var	54	0,011	>0,05	-0,074	>0,05
Alkol kullanımı	Yok	150	-0,002	>0,05	-0,112	>0,05
	Var	19	-0,002	>0,05	-0,127	>0,05
Kronik hastalık	Yok	50	-0,189	>0,05	0,111	>0,05
	Var	119	-0,075	>0,05	-0,118	>0,05
İlaç kullanımı	Yok	66	-0,155	>0,05	-0,066	>0,05
	Var	103	-0,205	0,038	-0,103	>0,05

VKİ ile serum vitamin B12 ve alfa-1-antitripsin değerleri arasında korelasyon bulunamadı. Ancak ilave olarak yapılan alt grup analizlerde VKİ ile serum vitamin B12 ve alfa-1-antitripsin değerleri arasında korelasyon varlığını destekler bulgulara ulaşıldı. Demografik özelliklere göre VKİ ile serum vitamin B12 ve alfa-1-antitripsin değerleri arasındaki korelasyon analizleri Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17: Demografik özelliklere göre VKİ ile serum vitamin B12 ve alfa-1-antitripsin değerleri arasındaki korelasyon analizleri

VKİ		n	Alfa-1-antitripsin		Vitamin B12	
			SK	P değeri	SK	P değeri
Bütün katılımcılar		169	-0,083	>0,05	-0,012	>0,05
Cinsiyet	Kadın	100	-0,093	>0,05	0,014	>0,05
	Erkek	69	-0,053	>0,05	-0,054	>0,05
Obezite	Yok	77	-0,187	>0,05	-0,048	>0,05
	Var	92	0,167	>0,05	-0,111	>0,05
Sigara kullanımı	Yok	115	0,024	>0,05	-0,033	>0,05
	Var	54	-0,266	0,051	0,036	>0,05
Alkol kullanımı	Yok	150	-0,022	>0,05	-0,030	>0,05
	Var	19	-0,592	0,008	0,126	>0,05
Kronik hastalık	Yok	50	-0,285	0,045	-0,205	>0,05
	Var	119	-0,056	>0,05	0,106	>0,05
İlaç kullanımı	Yok	66	-0,221	>0,05	-0,152	>0,05
	Var	103	-0,119	>0,05	-0,111	>0,05

Sigara içenlerde VKİ ile serum alfa-1-antitripsin arasında istatistiksel olarak anlamlı olan düşük düzeyde ters bir korelasyon (Spearman’s -0,266 ve P=0,051) bulundu.

Alkol alanlarda VKİ ile serum alfa-1-antitripsin arasında istatistiksel olarak anlamlı olan orta düzeyde ters bir korelasyon (Spearman’s -0,592 ve P=0,008) bulundu.

Kronik hastalığı olmayanlarda VKİ ile serum alfa-1-antitripsin değerleri arasında düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen ters bir korelasyon (Spearman’s -0,285 ve P=0,045) bulundu.

Kronik hastalığı olmayan ve sigara içenlerde VKİ ile serum alfa-1-antitripsin değerleri arasında orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen ters bir korelasyon (Spearman's -0,556, P=0,013 ve n=19) bulundu.

Kronik hastalığı olmayan ve alkol alanlarda VKİ ile serum alfa-1-antitripsin arasında istatistiksel olarak anlamlı olan yüksek düzeyde ters bir korelasyon (Spearman's -0,632, P=0,05 ve n=10) bulundu.

Tedavi Öncesi İle Tedavi Sonrası Verilerin Analizi

Tedavi sonrası 16 (%59,3) kadın, 11 (%40,7) erkek olmak üzere toplam 27 katılımcı kontrol analizlerine alındı. Katılımcıların obez olanları 21 (%77,8), olmayanları 6 (%22,2) kişiydi. Sigara kullananlar 9 (%33,3), kullanmayanlar 18 (%66,7) kişiydi. Alkol kullananlar 5 (%18,5), kullanmayanlar 22 (%81,5) kişiydi. Kronik hastalığı olanlar 16 (%59,3), olmayanlar 11 (%40,7) ve kronik hastalığı sebebiyle ilaç kullanımı olanlar 14 (%51,9) olmayanlar 13 (%48,1) kişiydi. Serum alfa-1-antitripsin değerleri dikkate alınarak yapılan analizlerde tedavi öncesi değerlerin ortalaması 121,67±13,884 mg/dl, tedavi sonrası değerlerin ortalaması 138,04±16,922 mg/dl bulundu. Vitamin B12 tedavisi sonrasında serum alfa-1-antitripsin değerlerinde istatistiksel olarak (Wilcoxon testi) anlamlı (P=0,001) bir artışın olduğu gözlemlendi. Serum vitamin B12 değerlerinde de benzer bulgulara ulaşıldı.

Tablo 18: Tedavi öncesi ile tedavi sonrası değerlerin karşılaştırılması

		n	Ortalama	S*	P değeri
Alfa-1-antitripsin	Tedavi öncesi	27	121,67	13,884	0,001
	Tedavi sonrası	27	138,04	16,922	
Vitamin B12	Tedavi öncesi	27	208,78	43,292	0,001
	Tedavi sonrası	27	489,00	127,599	

*S: Standart Sapma

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza katılanlar arasında alkol⁴⁰ kullanan erkeklerin oranının kadınlara göre üç kat daha fazla olması, yaşla birlikte obezitede,^{41,42} kronik hastalık^{43,44} yükünde ve ilaç kullanım sıklığında artış bulunması: çalışma deseninin normal nüfusa uyumlu olarak şekillendiğini göstermektedir. Yaşla birlikte hastalık yükünde ve serum vitamin B12 seviyeleri düşük olanlarda kronik hastalık sıklığında artış bulunması; ileri yaşlarda vitamin B12 eksikliğinin daha fazla olduğunu söyleyen çalışmalarla²⁵ benzer bulgulara ulaşıldığını göstermektedir.

Serum alfa-1-antitripsin seviyesi gerek genetik gerekse organizmaya ait birçok fizyolojik etkenden etkilenir. İşte bu yüzden serum alfa-1-antitripsin ile serum vitamin B12 arasında bir ilişki olsa bile söz konusu ilişki kişiden kişiye farklılık göstereceği için korelasyonun olmaması ilişki olmadığı anlamına gelmez. Bizim çalışmamızda ise bütün katılımcılar dikkate alındığında serum vitamin B12 değerleri ile serum alfa-1-antitripsin değerleri arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Ancak; ilave olarak yapılan alt gruplara ait analizlerde alfa-1-antitripsin ile serum vitamin B12 arasında korelasyon varlığını destekler bulgulara ulaşılmıştır. Örneğin kronik hastalığı olmayanlarda serum vitamin B12 ile serum alfa-1-antitripsin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmeyen düşük düzeyde bir korelasyon bulunmuştur. Yine herhangi bir ilaç kullanmayanlarla alkol kullanımı olanlarda da benzer bulgulara ulaşılmıştır. Nihayetinde kronik hastalığı olmayıp alkol kullananlarda serum vitamin B12 ile serum alfa-1-antitripsin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olan yüksek düzeyde bir korelasyon bulunmuştur. Elde edilen bu bulgular bazı durumlarda ya da belli özelliklere sahip gruplarda, serum vitamin B12 seviyeleri ile serum alfa-1-antitripsin seviyeleri arasında bir ilişki bulunduğu anlamına gelmektedir. Bazı çalışmalarda alfa-1-antitripsin eksikliğinde hepatoselüler kanser gelişme riskinin arttığının belirtilmesi,⁴⁵ hepatoselüler kanser tedavisinde S-adenozil metiyonin kullanımının yararlı olduğuna işaret edilmesi⁴⁶ alfa-1-antitripsin ile S-adenozil metiyonin arasında bir bağlantı olduğunu, bu bağlantının da vitamin B12 ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. Bu nedenle çalışmamızda; alt gruplara ait analizler de yapılarak elde edilen bulgular yorumlanmaya çalışılmıştır.

Yaş ile serum alfa-1-antitripsin değerleri arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Ancak yapılan alt grup analizlerde korelasyon olduğunu destekler bulgulara ulaşılmıştır. Özellikle kadınlarda yaş arttıkça serum alfa-1-antitripsin değerlerinde bir azalma bulunmuş olması; yaş ile serum alfa-1- antitripsin değerleri arasında bir ilişki olduğu anlamına gelmektedir. Erkeklerde ise yaş arttıkça serum alfa-1-antitripsin değerleri artmasına rağmen ilaç kullanmayan erkeklerde artış gözlenmemesi; söz konusu artışın kullanılan ilaçlarla ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. Söz konusu bu bulgular eşliğinde yaş arttıkça serum alfa-1- antitripsin değerlerinin azaldığını ileri sürebiliriz. Yaşla birlikte hastalık yükünün artması ve alfa-1-antitripsin eksikliğinin pek çok hastalığa eşlik etmesi^{2,3,7,12,13} ya da bazı hastalıkların etiopatogenezinde rol oynaması;^{3,7} elde ettiğimiz bu bulgunun doğru olabileceğine işaret etmektedir.

Kronik hastalığın eşlik etmediği katılımcıların obez olanlarında serum alfa-1-antitripsin değerlerinin ortalaması obez olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. İlave olarak yapılan alt grup analizlerinde kronik hastalığı olmayanlarda, sigara kullanımı olanlarda ve alkol kullanımı olanlarda VKİ artışına karşılık serum alfa-1-antitripsin değerlerinde azalma bulunmuştur. Vitamin B12 eksikliği olanlarda obezite sıklığının artmış bulunduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur.^{47,48} Literatürde alfa-1-antitripsin ile obezite arasında herhangi olumlu ya da olumsuz bir ilişkiye atıfta bulunan bir çalışmaya ulaşılammış olması neticesinde; çalışmamızda söz konusu ilişkinin olabileceğine dair elde ettiğimiz bu bulgunun yeni bir bilgi olduğunu söyleyebiliriz. Obez olanlarda serum alfa-1-antitripsin seviyelerinde düşüklük olduğunun gösterilmesi; vitamin B12 eksikliğinde sıklığı arttığı belirtilen obezite nedenini açıklayabilir. Bu bilgiler ışığında hem vitamin B12 hem de alfa-1-antitripsin, birbirinden bağımsız olarak veya serum vitamin B12 seviyesinde meydana gelen azalma alfa-1-antitripsin sentezini etkileyerek obezite etiopatogenezinde rol üstlenmiş olabilir.

Sigara içenlerde serum alfa-1-antitripsin değerlerinin ortalaması içmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak yapılan ilave alt grup analizlerde söz konusu bulguyu destekler sonuçlara ulaşılammıştır. Örneğin kronik hastalığı olmayanlarda serum alfa-1-antitripsin değerlerinin ortalamaları dikkate alınarak yapılan analizlerde sigara içenlerle içmeyenler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sigara kullanımı

ile serum alfa-1-antitripsin değerleri arasındaki bu çelişkili bulguların; katılımcıların kronik hastalık sebebiyle kullandıkları ilaçlardan ve yaş ılerledike serum alfa-1-antitripsin değerlerinin azalmasından kaynaklandığını dşşnmekteyiz. Bu bulgular ışığında sigara kullanımının serum alfa-1-antitripsin seviyelerinde belirgin bir değişikliğe neden olduğunu söyleyemeyiz. Nihayetinde elde ettiğimiz bulgular, sigara kullanımının serum alfa-1-antitripsin değerlerinde azalmaya neden olduğunu ileri siren çalışmaları desteklememektedir.^{6,11} İşte bu yüzden tek basına sigaranın serum alfa-1-antitripsin değerlerinde değişikliğe neden olamayacağını, başka etkenlerinde devrede olabileceğini iddia edebiliriz.

Kronik hastalığı olanların serum vitamin B12 değerleri daha dşşk bulunmuştur. Bu bulgu; vitamin B12 eksikliğinde ortaya çıktığı belirtilen hastalıkların^{16,19,20,21,22,23} varlığını desteklemektedir. Ayrıca kronik hastalığı olanların serum alfa-1-antitripsin değerleri daha yüksek bulunmuştur. Serum alfa-1-antitripsin ile vitamin B12 değerleri arasında ters ilişki varmış gibi görünen bu durum kronik hastalığı olanların ilaç kullanımından kaynaklanmaktadır. Çünkü kronik hastalığı nedeniyle ilaç kullanımı olanların serum alfa-1-antitripsin değerleri ilaç kullanımı olmayanlardan daha yüksek bulunmuştur. Alfa-1-antitripsin eksikliğinin pek çok hastalığa eşlik ettiğini^{2,3,7,12,13} veya bazı hastalıkların etiyopatogenezinde rol oynadığını^{3,7} belirten çalışmaları dikkate aldığımızda; kronik hastalığı sebebiyle ilaç kullananların serum alfa-1-antitripsin değerlerinde artış bulunması nedeniyle söz konusu ilaçların bir kısmının tedavi edici etkilerini alfa-1-antitripsin seviyelerinde artış sağlayarak gösterdiklerini iddia edebiliriz.

Çalışmamızda, tedavi protokolüne uyan ve kontrole gelen 27 katılımcının serum alfa-1-antitripsin değerlerinde artış bulunmuştur. Bu bulgu bize; vitamin B12 tedavisiyle sağlanan kararlı bir plazma metiyonin düzeyi sayesinde alfa-1-antitripsin sentezinin arttığını göstermektedir. İşte bu yüzden sigara içiciliği gibi çevresel etmenlere maruz kalanların tümünde KOAH geliřmemesinin⁹ ya da genetik olarak alfa-1-antitripsin yetersizliği olanların çok büyük bir kısmında amfizem geliřmemesinin¹ nedenlerinden birinin de serum vitamin B12 değerlerinin yeterli seviyelerde olması dşşnlebilir. Sonuç olarak başta KOAH olmak üzere alfa-1-antitripsin yetersizliğinde görülen birçok hastalığın etiyopatogenezinde vitamin B12 eksikliğinin önemli bir rol oynadığını söyleyebiliriz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaş ve VKİ arttıkça alfa-1-antitripsin seviyelerinin azaldığı bulundu. Kronik hastalık nedeniyle ilaç kullananlarda alfa-1-antitripsin seviyeleri yüksek bulundu. Vitamin B12 tedavisi sonrasında alfa-1-antitripsin seviyelerinde artış olduğu bulundu.

Araştırmamız sonucunda alt gruplarda bulunan yaş ile alfa-1-antitripsin arasındaki ters korelasyon ilişkisinin; tüm evreni yansıtabilecek şekilde ortaya konulabilmesi için daha geniş katılımlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Söz konusu çalışmaları planlarken başta vitamin B12 ve kronik hastalığı sebebiyle ilaç kullanımı olmak üzere serum alfa-1-antitripsin seviyelerini etkileyen başka faktörlerin de dikkate alınması gerekmektedir.

Obezlerde alfa-1-antitripsin seviyelerinin obez olmayanlara göre daha düşük bulunması ve VKİ ile alfa-1-antitripsin arasında ters korelasyon varlığına dair bulguların olması nedeniyle obezite etiyopatogenezinde alfa-1-antitripsinin rolünün araştırılmasına yönelik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Vitamin B12 eksikliğinin obeziteye eşlik ettiği bilgisini ve vitamin B12 tedavisinin alfa-1-antitripsin seviyelerini arttırdığı bulgusunu dikkate aldığımızda söz konusu çalışmalara katılımcılara ait vitamin B12 değerlerinin de ilave edilmesi gerekmektedir.

Kronik hastalığı sebebiyle ilaç kullanımı olanlarda alfa-1-antitripsin seviyelerinin ilaç kullanımı olmayanlara göre daha yüksek bulunması; söz konusu bazı ilaçların alfa-1-antitripsin sentezini arttırarak tedavi edici etkilerini oluşturduklarını göstermektedir. İşte bu yüzden başta alfa-1-antitripsin ile ilişkili hastalıklar olmak üzere kronik hastalıkların tedavilerinde kullanılan ilaçların; serum alfa-1-antitripsin seviyeleri üzerine etkilerini konu alan çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Vitamin B12 tedavisi ile serum alfa-1-antitripsin değerlerinde artış bulunması; başta KOAH olmak üzere alfa-1-antitripsin yetersizliğinde görülen birçok hastalığın etiyopatogenezinde vitamin B12 eksikliğinin önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir. Sonuç olarak; alfa-1-antitripsin yetersizliğinde görülen hastalıklarda, vitamin B12 yerine koyma tedavisinin etkilerine yönelik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

-
- ¹ Plazma proteinleri, immünglobülinler ve kan pıhtılaşması. Harper Biyokimya 2004; Bölüm 59:744-5.
 - ² Teckman JH, Lindblad D. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Diagnosis, pathophysiology and management. Current Gastroenterology Reports 2006; 8:14-20.
 - ³ Ertekin V. Alfa-1-antitripsin eksikliği. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2007; 3(7):89-94.
 - ⁴ Perlmutter DH, Daniels JD, Auerbach HS, The Alpha-1-antitrypsin gene is expressed in a human intestinal epithelial. J Biol Chem 1989; 269:15957-60.
 - ⁵ Cichy J, Potempa J, Travis J. Biosynthesis of alpha-1-proteinase inhibitor by human lung-derived epithelial cells. J Biol Chem 1997; 272(13):8250-55.
 - ⁶ Büyükbaş S, İnal A. Erkeklerde aşırı alkol kullanımının C reaktif protein ve alfa-1-antitripsin üzerine olan etkileri. Van Tıp Dergisi 2007; 14(1):19-24.
 - ⁷ The Merck Manual Health Care Professionals. Pulmonary Disorders. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Related Disorders. Alpha-1-antitrypsin deficiency. Last Full Review/revision January 2010 By Wise Robert A.
 - ⁸ Lomas DA, Parfrey H. Alfa-1-antitripsin. 4: Moleculer pathophysiology. Thorax 2004; 59:529-35.
 - ⁹ Senn O, Russi EW, Imboden M. Alfa-1-antitrypsin deficiency and lung disease: Risk modification by occupational and environmental inhalants. Eur Respir J 2005; 26:909-17.
 - ¹⁰ Alves CC, Santos C. Alpha-1-antitrypsin deficiency. The experience of Pulido Valente Hospital with augmentation therapy. Rev Port Pneumol. 2009; 15(3):473-82.

-
- ¹¹ Taggart C, Cervantes-Laurean D, Kim G, McElvaney NG. Oxidation of either methionine 351 or methionine 358 in alpha-1-antitrypsin causes loss of anti-neutrophil elastase activity. *The Journal of Biological Chemistry* 2000; 275(35):27258-65.
- ¹² Gross B, Grebe M, Wencker M, Stoller JK. New findings in PiZZ alpha-1-Antitrypsin deficiency-related panniculitis demonstration of skin polymers and high dosing requirements of intravenous augmentation therapy. *Dermatology* 2009; 218(4):370-5.
- ¹³ Takii Y, Inoue H, Karashima E, Akahoshi M. Systemic vasculitis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Intern Med* 2003; 42(7):619-23.
- ¹⁴ Gadek JE, Fulmer JD, Gelfand JA, Frank MM. Danazol-induced augmentation of serum alpha-1-antitrypsin levels in individuals with marked deficiency of this antiprotease. *The Journal of Clinical Investigation* 1980; 66:82-87.
- ¹⁵ Micronutrients: Vitamins & Minerals. *Harper's Illustrated Biochemistry*, 28e. Ch. 44.
- ¹⁶ Maralcan M, Ellidokuz E. Vitamin B12 eksikliği. *Güncel Gastroenteroloji* 2004; 8(3):199-204.
- ¹⁷ Dharmarajan TS, Adiga GU, Norkus EP. Vitamin B12 deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults. *Geriatrics* March 2003; 58(3):30-38.
- ¹⁸ Soysal T. Anemiler. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu* 2001; 33-47.
- ¹⁹ Dharmarajan TS, Norkus EP. Approaches to vitamin B12 deficiency; early treatment may prevent devastating complications. *Postgraduate Med* 2001; 110:99-105.
- ²⁰ Oh RC, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2003; 67(5):993-4.
- ²¹ Avcı Z, Turul T, Aysun S. Involuntary movements and magnetic resonance imaging findings in infantile cobalamin. *Pediatrics* 2003; 112(3):684.

-
- ²² Zhang T, Xin R, Gu X, Wang F. Maternal serum vitamin B12, folate and homocysteine and the risk of neural tube defects in the offspring in a high-risk area of China. *Public Health Nutrition* June 2008;12(5):680-6.
- ²³ Buchman N, Mendelsson E, Lerner V, Kotler M. Delirium associated with vitamin B12 deficiency after pneumonia. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22(6):356-8.
- ²⁴ Dali-Youcef N, Andres E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM* 2009; 102(1):17-28.
- ²⁵ Allen LH. How common is vitamin B12 deficiency. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:693-6.
- ²⁶ Pagan K, Hau J, Goldenberg RL, Cliver SP et al. Effect of smoking on serum concentrations of total homocysteine and B vitamins in mid-pregnancy. *Clinica Chimica Acta* 2001; 306:103-9.
- ²⁷ Pivathilake HJ, Macaluso M, Hine RJ, Richards EW et al. Local and systemic effects of cigarette smoking on folate and vitamin B12. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:559-66.
- ²⁸ McGarry JM, Andrews J. Smoking in pregnancy and vitamin B12 metabolism. *British Medical Journal* 1972; 2:74-77.
- ²⁹ Linnell JC, Smith ADM, Smith CL, Wilson J et al. Effects of smoking on metabolism and excretion of vitamin B12. *British Medical Journal* 1968; 2:215-6.
- ³⁰ Takemoto C, Spremulli LL, Benkowski LA, Ueda T et al. Unconventional decoding of the AUA codon as methionine by mitochondrial tRNA^{Met} with the anticodon f5CAU as revealed with a mitochondrial in vitro translation system. *Nucleic Acids Res* 2009; 37(5):1616-27.
- ³¹ Weir DG, Scott JM. Brain function in the elderly: Role of vitamin B12 and folate. *British Medical Bulletin* 1999; 55(3):669-82.
- ³² Challem J, Doldy V. Homocysteine the secret killer. *Keats Publishing Inc New Canaan* 1997; 92:165-8.

-
- ³³ Lentz SR. Does homocysteine promote atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1385-6.
- ³⁴ Mansoor MA, Bergmark C, Svoldal AM. Redox status and protein binding of plasma homocysteine and other aminothiols in patients with early-onset peripheral vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:232-40.
- ³⁵ Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91:308-18.
- ³⁶ Nappo F, De Rosa N, Marfella R. Impairment of endothelial functions by acute hyperhomocysteinemia and reversal by antioxidant vitamins. *JAMA*1999;281:2113-8.
- ³⁷ Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* 1991; 88:1906-14.
- ³⁸ Lin PY, Yang TH, Lin HG, Hu ML. Synergistic effects of S-adenosylhomocysteine and homocysteine on DNA damage in a murine microglial cell line. *Clin Chim Acta* 2007; 379:139-44.
- ³⁹ Andres E, Kaltenbach G, Noel E, Noblet-Dick M et al. Efficacy of short-term oral cobalamin therapy for the treatment of cobalamin deficiencies related to foodcobalamin malabsorption: a study of 30 patients. *Clin Lab Haematol* 2003; 25:161-6.
- ⁴⁰ Evren EC, Saatcioğlu Ö, Evren B, Yapıcı A ve ark. Gender differences in alcohol use disorder: evaluation the inpatient treatment data. *Journal of Dependence* 2003; 4:96-100.
- ⁴¹ Picard F, Guarente L. Molecular links between aging and adipose tissue. *International Journal of Obesity* 2005; 29:36-39.

-
- ⁴² De Wintera CF, Bastiaanse LP, Hilgenkampa TIM, Evenhuisa HM et al. Overweight and obesity in older people with intellectual disability. *Research in Developmental Disabilities* 2012; 33(2):398-405.
- ⁴³ Naughton C, Bennett K, Feely J. Prevalence of chronic disease in the elderly based on a national pharmacy claims database. *Age Ageing* November 2006; 35(6):633-6.
- ⁴⁴ Caughey GE, Vitry AI, Gilbert AL, Roughead EE. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC Public Health* 2008; 8:221.
- ⁴⁵ Perlmutter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment. *Clin Liver Dis* 2004; 8(4):839-59.
- ⁴⁶ Lu SC, Mato JM. S-Adenosylmethionine in cell growth, apoptosis and liver cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(1):73-77.
- ⁴⁷ Pinhas-Hamiel O, Doron-Panush N, Reichman B, Nitzan-Kaluski D et al. Obese children and adolescents, a risk group for low vitamin B₁₂ concentration. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160:933-6.
- ⁴⁸ Karatela RA, Sainani GS. Plasma homocysteine in obese, overweight and normal weight hypertensives and normotensives. *Indian Heart J* 2009; 61(2):156-9.

EKLER

EK 1: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Vitamin B12 karaciğer, böbrek, süt, peynir, et ve balık gibi hayvansal gıdalarda bulunur. Vücutta başlıca karaciğerde olmak üzere depolanır. Vücut depoları 400 günde yarılanır. Toplumda ortalama %12 oranında gözlenen vitamin B12 eksikliğinde; uyku bozukluğu, unutkanlık, ağrı gibi nörolojik hastalıklar, depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik hastalıklar ve kansızlık gibi hematolojik hastalıklar görülür. Ayrıca iltihabi hastalıklara yatkınlık artar. Vücudumuzda yapılan önemli bir madde olan Alfa-1-antitripsin eksikliğinde ise amfizem, bronşektazi gibi akciğer hastalıklarının ve siroz gibi karaciğer hastalıklarının görülme sıklığı artar.

Bu araştırmada; vitamin B12 eksikliği nedeniyle tedavi başlanan hastaların kanlarında ölçümü yapılacak olan tedavi öncesi ve sonrasına ait serum alfa-1-antitripsin değerlerinin karşılaştırılması yapılarak vitamin B12 ile alfa-1-antitripsin arasında bir ilişki var olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Hastanesi laboratuvarında yapılan tahliller neticesinde vitamin B12 eksikliği saptanan kişilerden gönüllü olanların saklanmış kan örneklerinde alfa-1-antitripsin düzeylerine bakılması, tedavinin ikinci ayı tamamlandıktan sonra vitamin B12 ölçümlerinin kontrolü için alınan kan örneklerinde alfa-1-antitripsin düzeylerine tekrar bakılması planlanmıştır.

Katılımcı/hastanın beyanı

Sayın Dr. Yılmaz SEZGİN tarafından DEÜTF Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda "İntramüsküler vitamin B12 tedavisi alan hastalarda serum alfa-1-antitripsin seviyelerinin değerlendirilmesi" isimli gözlemsel tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine özen gösterileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılacağını biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi

bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir sorumluluk altına girmiyorum. Bu araştırmaya katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye bir zarar getirmeyecek. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım.

Katılımcı/hasta

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Olur, alma işlemine tanıklık eden kuruluş görevlisi

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı/hasta ile görüşen hekim

Araştırma Görevlisi Dr. Yılmaz SEZGİN

Adres: DEÜTF Aile Hekimliği Anabilim Dalı 35340 Balçova-İZMİR

Tel: 0232 4124951-63 GSM: 0538 3425644

İmza:

EK 2: KATILIMCI KAYIT FORMU

KATILIMCI KAYIT FORMU

Tarih:

İsim:

Adres:

Telefon:

1. Boy:
2. Ağırlık:
3. Yaş:
4. Cinsiyet:
 - a) Kadın
 - b) Erkek
5. Sigara kullanımı
 - a) Yok
 - b) Var
6. Alkol kullanımı
 - a) Yok
 - b) Var
7. Kronik Hastalık:
 - a) Yok
 - b) Var
8. Kronik hastalık nedeni ile sürekli ilaç kullanımı:
 - a) Yok
 - b) Var
9. Serum vitamin B12 değerleri:
 - a) İlk:
 - b) Son:
10. Serum alfa-1-antitripsin değerleri:
 - a) İlk:
 - b) Son:

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2011/07-19	Tarih: 10.03.2011
	Prof.Dr.Mehtap KARTAL ve Prof.Dr.Dilek GÜLDAL'ın sorumlusu Dr.Yılmaz SEZGİN proje yürütücüsü olduğu "İntramüsküler Vitamin B-12 Tedavisi Alan Hastalarda Serum Alfa-1-Antitripsin seviyelerinin değerlendirilmesi" simli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurullar Yönetmeliği , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Ph.D.Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E ☐	H ☒	Toplantı'da
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Ph.D..Z.Candan ALGUN	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek okulu	Kadın	E ☐	H ☒	izlenir
Prof.Ph.D.Zuhal BAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire, Halk Sağlığında doktora	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ömer Selahattin TOPALAK	İç Hastalıkları (Gastroenteroloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	Toplantı'da
Doç.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.İşıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.PhD.Meltem Kutlu GÜRSEL	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Ders'te
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐	H ☒	