

**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Prof. Dr. Rahmi ÖRS
ANABİLİM DALI BAŞKANI**

KONYA BÖLGESİNDE VİTAMİN B 12'NİN NORMAL SERUM DEĞERLERİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih AKIN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Halûk YAVUZ

KONYA - 2007

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Vitamin B12'nin tanımı	2
2.2. Vitamin B12'nin molekül yapısı ve genel özellikleri	2
2.3. Vitamin B12'nin kaynakları	3
2.4. Vitamin B12'nin gereksinimi	4
2.5. Vitamin B12'nin vücuttaki seyri	5
2.6. Vitamin B12'nin fizyolojik önemi ve fonksiyonu	7
2.7. Vitamin B12'nin normal serum değerleri	8
2.8. Vitamin B12 eksikliği	8
2.9. Vitamin B12 eksikliğinin belirti ve bulguları	11
2.10. Vitamin B12 eksikliğinde teşhis	12
2.11. Vitamin B12 eksikliğinin tedavisi	15
3. KATILIMCILAR VE YÖNTEM	17
3.1. Katılımcılar	17
3.2. Araştırmaya Katılma Şartları	17
3.3. Anket	18
3.4. Kan numunelerinin toplanması ve değerlendirilmesi	19
3.5. İstatistiksel Analiz	19
4. BULGULAR	20
4.1. Katılımcıların özellikleri	20
4.2. Vitamin B12 ile ilgili bulgular	22
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	43
7. ÖZET	44
8. SUMMARY	45
9. KAYNAKLAR	46
10. TEŞEKKÜR	50
11. EKLER	51

KISALTMALAR

AdoCbl	: Adenozil kobalamin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
İF	: İntrensik Faktör
MeCbl	: Metilkobalamin
MMA	: Metilmalonik Asit
OHCbl	: Hidroksikobalamin
OAH	: Ortalama Alyuvar Hacmi
TC	: Transkobalamin
THF	: Tetrahidrofolat
VKD	: Vücut Kitle Değeri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitamin B12, vücutta önemli tepkimelerde koenzim olarak görev gören, bilhassa hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli olan DNA yapımında rol alan, suda eriyen bir vitamindir. Eksikliği özellikle kan, sinir ve sindirim sisteminde ciddi hastalıklara yol açabilir. Etkilenen çocuklarda halsizlik, yorgunluk, ağız içinde yara, dilde düzleşme, ishal, kansızlık görülür. Tanısı geç konulan hastalarda ağır kansızlık ile birlikte gelişme geriliği, salıklık, bellek kaybı, kişilik değişikliği, bunama, çökkünlük, anormal hareketler, huzursuzluk, okul başarısında azalma gibi bulgular ortaya çıkar. Bebeklerdeki vitamin B12 eksikliği zekâ geriliği gibi ömür boyu devam edecek, kişinin hayatını etkileyecek bir bozukluğa yol açabilmektedir (1).

Bu vitamin sadece hayvanlardan elde edilen ürünlerin alınmasıyla sağlanmaktadır. Vitamin B12 eksikliğini ülkemizde görülme sıklığı tam bilinmemektedir. Fakat gördüğümüz vakalar sebebiyle yaygın olduğunu sanıyoruz. Hastanemizde yapılan bir araştırmada megaloblastik kansızlığı olan 123 erişkin hastanın 109'unda sebebin vitamin B12 eksikliği olduğu bulunmuştur (2). Şanlıurfa'da yapılan bir çalışmada, yenidoğmuş bebeklerin %41'inde, annelerinin ise %72'sinde vitamin B12 eksikliğini olduğu gösterilmiştir (3). Bütün bunlar ülkemizde vitamin B12 eksikliğini yaygın olduğunu gösteren düşündürücü hususlardır.

Bu vitaminin seviyesinin ırklar arasında farklılık gösterdiği belirtilmiştir (4-6). Bu durumda, bulunulan toplum için geçerli olacak, normal değerlerin tespiti gerekir. Yabancı toplumlardan elde edilen normal değerleri kullanmak yanıltıcı sonuçlara yol açabilir. Araştırdığımız kadarıyla toplumumuzda özellikle çocukluk yaş gruplarını ilgilendiren normal değerler tespit edilmemiştir. Bu sebeple bölgemizde vitamin B12'nin normal değerleri ile ilgili bir çalışmanın faydalı olacağını düşündük.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitamin B12'nin tanımı

Vitamin B12 suda eriyen, molekül ağırlığı 1355.42 dalton olan, esas olarak mikroorganizmalar tarafından üretilen, DNA yapımında ve vücutta önemli tepkimelerde yer alan, merkezinde kobalt atomunun bulunduğu, karmaşık korrin halkasından oluşan kırmızı renkli ve çeşitli türleri bulunan bir vitamindir (7).

Çok şiddetli kansızlığa yakalanmış hastaların karaciğer yemekle tedavi olduğu 1926 yılında Minot GR ve Murphy WP'nin dikkatini çekmiştir. Karaciğerdeki bu etkili maddenin tespit edilmesi uzun yılları bulmuştur. Nihayet 1948 yılında Smith EL, Rickes E ve Karlfalkers kobalamini kristal halde elde etmeyi başarmışlar ve bu maddeye vitamin B12 adını vermişlerdir (8).

2.2. Vitamin B12 molekül yapısı ve genel özellikleri

Vitamin B12'nin yapısı ilk kez 1956 yılında Hodgkin tarafından bildirilmiştir (9). Yapısında korrin halka yapısı bulunmaktadır. Hemoglobinin porfirin halkasını andıran bir halka olup, porfirinden farkı, indirgenmiş dört pirol halkasından ikisi birbirine metan köprüsü olmadan doğrudan bağlanmıştır ve halkanın merkezinde kobalt bulunmaktadır. İkinci önemli yapısı ise ribonükleotid (5,6 dimetil benzimidazol) kısmıdır. 5,6 dimetil benzimidazol hem kobalt atomuna hem de fosfat ester bağıyla pirol halkalarından birine bağlanmıştır. Kobalta koordinasyon tipi bağlarla bağlanmış olan bir de R grubu bulunmaktadır. Vitamin B12'nin isimlendirilmesi bu gruba göre yapılmaktadır. Bu son ek kısma -CN gelirse siyanokobalamin, -OH grubu gelirse hidrosikobalamin (OHCbl), -CH₃ grubu gelirse metilkobalamin (MeCbl) ve S-deoksiadenozil grubu gelirse adenzil kobalamin (AdoCbl) oluşur (8,10-13).

Siyanobolamindeki -CN grubu bir bulaşmadır ve üretim aşamalarında kullanılan kömürden gelmektedir. İlk bulunan vitamin B12 türü olan siyanokobalamin yapısındaki bu -CN grubu sayesinde en sabit olan vitamin B12 türüdür ve bu sebeple de vitaminin en sık kullanılan ticari şeklidir. Siyanokobalamin vücutta yapısındaki siyanid ayrılmadan insan için aktif bir vitamin değildir (14). MeCbl ve AdoCbl vücutta koenzim olarak kullanılan şekilleridir. Her ikisi de ışık temasıyla bozulmakta fakat in vitro olarak daha sabit kobalamin şekillerine dönüşebilmektedir OHCbl vücutta en fazla bulunan vitamin B12 türüdür ve aktif koenzim türlerinin öncüsüdür (11).

2.3. Vitamin B12 Kaynakları

B vitaminleri bitkiler tarafından yapılabildiği halde, vitamin B12 bitki kaynaklı gıdalarda yok denecek kadar azdır. Aktive edilmiş lağım çamuru vitamin B12'nin en zengin kaynağıdır. Gramında 50 µg vitamin B12 bulunmaktadır (8). Vitamin B12 bazı küfler, mantarlar ve birçok bakteri tarafından üretilir ve sonuç olarak toprak, kirlenmiş sular, hayvan barsağında bulunur. Hayvanlarda sindirim sistemindeki fermentasyon vitamin B12 üretecek mikroorganizmaların çoğalmasını sağlar ve emilen vitamin B12 dokularda birikir. Vitamin B12 en çok hayvan karaciğerinde bulunur. İnce bağırsakta klebsiella, pseudomonas, laktobasiller, streptokoklar, bakteroides, bifidobakteri, klostridium, veillonella, fuzobakteri gibi sindirim sistemi bakterileri vitamin B12 üretmektedir (15). Bakterilerce insan kalın bağırsağında üretilir fakat emilemez. İnce bağırsakta da üretilir. Fakat burada emilen miktar çok azdır. Bu sebeple insanlar gıda kaynaklı kobalamine bağımlıdır. Devamlı tam etyemezlerde vitamin B12 eksikliği görülme sıklığı fazladır (16).

Karaciğerle birlikte, böbrek, et, süt, yumurta, peynir, yağ, balık eti ve kümes hayvanlarının eti de vitamin B12 kaynağıdır. Beslenmeyle alınan et daha çok hidroskobalamin ve adenoskobalamin içerirken, sütte esas olarak metil ve hidroskobalamin bulunmaktadır. Geviş getiren hayvanlar ve tavşan, kümes hayvanlarından daha iyi kaynaklardır. İnek sütünün vitamin B12 içeriği, koyun sütünden 5-10 kat fazladır ve muhtemelen diğer ürünleri de böyledir.

İnsan vücudunda vitamin B12 depolarının günde yaklaşık %0,1-0,2'si tüketilir. Süt çocukluğunun en önemli vitamin B12 kaynağı olan anne sütünde ortalama 0.42 µg/L bulunmaktadır ve anne sütü içeriğindeki haptokorrin sayesinde yüksek vitamin B12 bağlama kapasitesine sahiptir (17,18).

Mikroorganizmalarla etkileşince bitkilerde de bulunma ihtimali vardır. Bira mayası, soya, deniz yosunları, bazı taze yeşil bitkiler de vitamin B12 içerir (19).

Vitamin B12 kolaylıkla depo edilen bir vitamindir ve fazla alınması durumunda karaciğer ve diğer dokularda depo edilir. Tablo 1'de gıdalarda bulunan vitamin B12 miktarları özetlenmiştir (17,20).

2.4. Vitamin B12 Gereksinimi

Ortalama bir diyetin vitamin B12 içeriği 1-15 µg /gün olmakla birlikte Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) birçok ülkede günlük vitamin B12 alımının 1 µg'ın altında olduğunu tespit etmiştir ve normal erişkinlerin 1 µg /gün vitamin B12 almasını önermektedir. Ayrıca emziren ve hamile bayanların fazladan 0,4-0,5µg/gün, süt çocuğunun ise fazladan 0.1µg /gün almasını önermektedir. Gebelik sırasında kobalamin seviyeleri belirgin düşer ve doğum sonrası tekrar yükselir. Beslenme ile alınması gereken vitamin B12 miktarları Tablo 2'de belirtilmiştir (7,11,21-24).

İnsan vücudundaki toplam kobalamin miktarı günlük ihtiyaçlarla yakından ilişkilidir. Otopsi çalışmalarında 3900µg (800-11000) olduğu tespit edilmiş. Karaciğer tek başına yaklaşık 1600µg (500-4500) içerirken, diğer dokular ise düşük miktarlarda içerir. Vücut kobalamininin günde yaklaşık %0.1'i kaybedilir. Bu, birçok insanda 1-4µg'a tekabül eder ve vücut düzeyinin korunabilmesi için yerine konulması gereklidir (11).

Tablo 1. Gıdalardaki Vitamin B12 Miktarları

Gıda	Miktar	Vit B12 içeriği (mcg)
Karaciğer	100gr	50-130
Sığır karaciğeri	100gr	83,1
Sığır eti	100gr	2,5
Kuzu eti	100gr	3
Koyun eti	100gr	1,19
Tavşan eti	100gr	8,3
Hindi eti	100gr	0,37
Ördek eti	100gr	0,3
Deve kuşu eti	100gr	2,2
Güvercin	100gr	0,47
İnek sütü	1 su bardağı	0,48
Koyun sütü	1 su bardağı	0,19
Tavuk eti	100gr	0,22
Yoğurt	250gr	1,385
Peynir	100gr	1,3-3,6
Yumurta	Büyük (50gr)	0,64
Yumurta Sarısı	100gr	1-1,2
Balık	100gr	2-8
Balık yumurtası	100gr	10,0
Böbrek	100gr	20-50
Yürek	100gr	15-30

2.5. Vitamin B12'nin vücuttaki seyri

Vitamin B12'nin vücuttaki seyri başlıca beş basamaktan oluşur;

1. Kobolaminin gıdadan ayrılması
2. Kobalofilinlere bağlanma
3. Üst sindirim sisteminde kobalofilinlerin pankreas enzimlerince sindirilmesi ve intrinsik faktöre (İF) bağlanma
4. B12-İF birleşiminin ince bağırsakta tutamaklara bağlanması ve B12-İF birleşiminin endositoz ile hücre içine alınması
5. Transkobalamin II'ye (TCII) bağlı vitamin B12nin portal dolaşım ile ana depo bölgesi olan karaciğere taşınması

Tablo 2. Beslenmeye alınması önerilen Vitamin B12 miktarları

	Yaş	Kilo(kg)	Önerilen Miktar (mcg)
Süt Çocuğu	0-2,9 ay	4,5	0,3
	3-5,9 ay	6,6	0,4
	6-11,9 ay	8,8	0,5
Çocuk	1-1,9 yaş	11	0,7
	2-5,9 yaş	16	1,0
	6-9,9 yaş	25	1,5
Erkek	10-11,9yaş		2,0
	11-17,9 yaş		2,0
	18-24,9 yaş	73	2,0
	25-49,9 yaş	79	2,0
	50-69,9 yaş	77	2,0
	70+ yaş	74	2,0
Kız	10-11,9yaş		2,0
	11-17,9 yaş		2,0
	18-24,9 yaş		2,0
	25-49,9 yaş	62	2,0
	50-69,9 yaş	65	2,0
	70+ yaş	64	2,0
Gebelik	0-2,9 ay		+0
	3-5,9ay		+0,5
	6-9 ay		+0,5
Emzirme	0-5,9 ay		+0,5
	6+ ay		+0,5

Pişirme veya çiğnemeyle gıdalardaki proteinlerden ayrılan vitamin B12 tükürük ve midede haptokorrine (R bağlayıcı-kobalofilin) bağlanır. Bu madde tükürük, anne sütü, gözyaşı, safra gibi birçok vücut sıvısında bulunur. Düşük mide pH'sında haptokorrinin vitamin B12'ye bağlanma oranı İF'den daha yüksektir. pH'nın 2 olduğu ortamda haptokorrinin vitamin B12'ye ilgisi 50 kat daha fazladır (25).

İnce barsağın üst kısımlarında, pankreas enzimlerinin varlığıyla birlikte daha yüksek pH ortamında haptokorrinler sindirilir ve vitamin B12 mide paryetal hücrelerinden salınan İF'ye bağlanır. İF molekül ağırlığı 45000 dalton olan alkali ortamda dayanıklı bir glikoproteindir. Asit ortamda dayanıksız ve pepsin tarafından sindirilebilirken, tripsin tarafından sindirilmez. Her 1mg İF yaklaşık 30 µg vitamin B12 bağlayabilir. İF'ye bağlı olan vitamin B12'nin %70'i emilebilirken, bağlı olmayanın ise ancak %2'si basit difüzyonla emilebilmektedir.

İF-Vitamin B12 birleşigi, ince bağırsaktaki özel tutamaklar tarafından tanınarak ileumun son kısmından içeri alınır. Burada tutamalara bağlanma için ortamda pH'nın 6.4-7.4 ve özellikle Ca⁺⁺ gibi +2 değerlikli iyonların olması gerekir. Birleşik enterosit içinde ayrılır ve serbest kalan vitamin, vitamin B12'yi dokulara taşıyan TC II'ye bağlanarak portal dolaşıma girer. İF ise barsağa geri salınır. Gıdalarla alınan vitamin B12 yaklaşık 8 saat sonra portal dolaşımda belirir.

Plazmaya geçen vitamin B12, TC adı verilen taşıyıcı proteinlere bağlanır. Bunlardan biri vitamin B12'yi ince bağırsaktan veya depolandığı dokulardan gereksinim olan dokulara taşıyan gerçek taşıyıcı protein olan TC II'dir. Bu fizyolojik önemine rağmen TC II, plazmadaki toplam vitamin B12'nin sadece %10-30'unu bağlamaktadır. Geriye kalan ise kobalofilinlere bağlanır. Bu kobalofilinler de TC olarak isimlendirilse de (TC 1 ve TC 3 gibi) bunların taşıma görevi yoktur.

TC II Yaklaşık olarak 38000 molekül ağırlıklı karbonhidrat içermeyen bir globulindir. Özellikle hepatosit, fibroblast, makrofaj ve endotel hücresi gibi birçok vücut hücresi tarafından yapılır. Karaciğer, böbrek, plasenta, dalak, kalp, retikülositler ve fibroblastlara hızlı kobalamin naklini sağlar. Bu dokulardaki hücrelerde TC II-kobalamin birleşigine karşı tutamaklar bulunur. Karaciğerdeki tutamaklar endotel hücreler üzerindedir ve bunlara bağlanma geri dönüşümlü, doyurulabilir ve kalsiyum bağımlıdır; ısı veya enerji bağımlı değildir. Bağlanmayı takiben birleşik geri dönüşümsüz olarak endositoz yolu ile ısı ve enerji bağımlı bir yol ile hücre içine alınır ve lizozomlarda

parçalanır. Serbestleşen vitamin B12 mitokondrilerde koenzim formuna dönüştürülür. Sonra TC I veya III'e bağlanarak hücrede kalır (26).

Serum kobalofilinleri molekül ağırlığı 56000-66000 civarında olan değişik miktarda karbonhidrat içeren glikoproteinlerdir. TC II gibi taşıyıcı görevleri yoktur. TC I'in kobalamine olan ilgisi ve doygunluğu TC II'den daha fazladır. Plazmadaki kobalaminin büyük çoğunluğu (%90'ı) TC I'e bağlıdır. TC II'ye hem MeCbl hem AdoCbl bağlanırken, TC I daha çok MeCbl bağlanmaktadır.

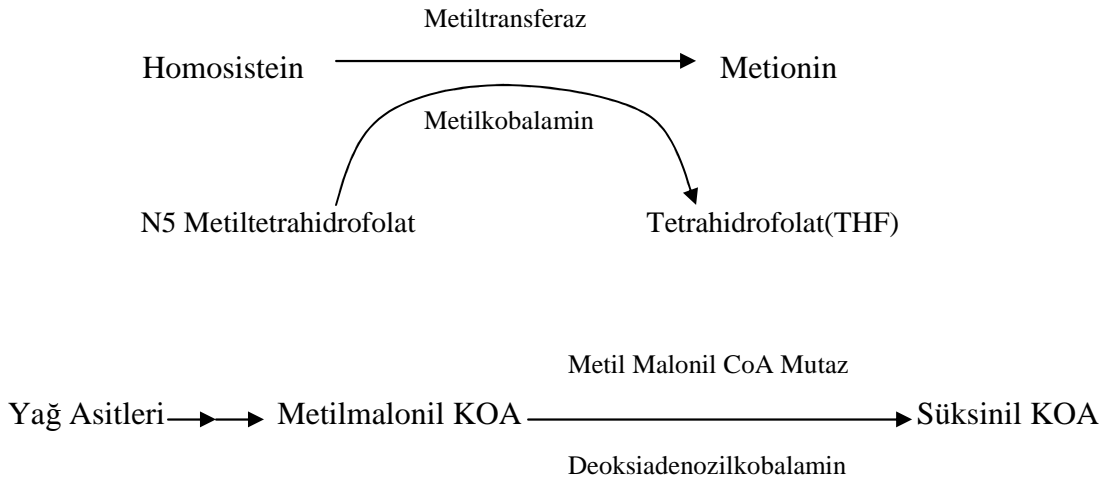
Vitamin B12 idrar, safra ve gayta ile atılır. Normal bireylerde günde 1-4µg (~%0.1) vitamin B12 kaybı olmaktadır. Başlıca atılış safra yoluyla olmaktadır (ort 1.4µg). Bunun bir kısmı enterohepatik dolaşım ile yeniden emilirken az bir kısmı da feçesle atılmaktadır. Normal bireylerde safrayla salınan miktarın %50'si tekrar emilir. İdrarla atılan miktar oldukça değişken olup yaklaşık 150 ng/gün atılım olmaktadır. İdrarla atılan miktarın, sigara içenlerde içmeyenlere göre daha fazla olduğu bildirilmektedir (11,21,25,13).

2.6. Vitamin B12'nin Fizyolojik Önemi ve Fonksiyonu

Vitamin B12 başta sinir ve kan sistemleri olmak üzere vücudun çeşitli görevleri için gerekli olan bir vitamindir. En önemli görevi folik asitle birlikte hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli olan DNA yapımının desteklenmesidir. Vitamin B12 eksikliğinde özellikle sinir sistemi ve kan yapımı başta olmak üzere çeşitli bozukluklar oluşur. Eğer tedavide geç kalınırsa sinir sisteminde kalıcı hasar gelişir.

Vitamin B12 başlıca iki biyokimyasal tepkime için gereklidir; homosisteinden metionin yapımı ve metilmalonil KOA'dan süksinil KOA yapımı (Şekil 1).

Şekil 1. Metilkobalamin ve deoksiadenozilkobalaminle metionin ve süksinil KOA yapımı



Homosisteinden metionin dönüşümünde rol alan MeCbl buradaki homosistein metil transferaz(metionin sentetaz) enziminin kofaktörüdür. Bu tepkime için ayrıca folik asit de gerekir. MeCbl eksikliğinde folik asit metil-THF formunda kalır bunun sonucu da timidilik asit yapımında kullanılan N5-10 metilen THF yapımı azalır. Metionin eksikliğiyle birlikte purin yapımı ve dolayısıyla DNA yapımı gecikir. RNA ve protein yapımı (hemoglobin de dahil) devam etmekte olduğundan kemik iliği (k.i.), testis, sindirim sistemi, bronş epiteli gibi hızlı çoğalan hücrelerde tipik hücre değişikliklerine sebep olur. Hücrelerde büyüme görülür. Büyük hücreli kansızlık ortaya çıkar. Ayrıca artmış homosistein damar endotelini zedeler, koroner kalp hastalığı ve inme ihtimalini kolaylaştırır (11,27,28).

AdoCbl ise metilmalonil KOA'dan Süksinil KOA yapımında kofaktör olarak görev alır. Eksikliğinde Metil Malonil KOA Süksinil KOA'ya dönüşemez, anormal yağ asitleri birikir ve hücre yapısına girerek, özellikle sinir sisteminde miyelin bozulmasına sebep olur ve sinir bulgularına yol açar. Fakat deney hayvanlarının nitroz oksite maruz bırakılması ile oluşturulan kobalamin nöropatisi çalışmaları, metilkobalamine bağlı metionin sentez reaksiyonunun nöropati oluşumunda daha önemli olduğunu göstermiştir (11).

MeCbl eksikliğinde homosistein birikir ve idrarda bunun yanma ürünü olan homosistin çıkar. AdoCbl eksikliğinde ise metilmalonik asidüri gelişir.

2.7. Vitamin B12'nin Normal Serum Değerleri

Bu vitaminin seviyesi ırklar arasında farklılık göstermekle birlikte genellikle ortalama normal değeri 200-900 pg/ml arasında değişmektedir (4-6). Ortalama vitamin B12 seviyelerinin siyahlarda beyazlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunması genetik ve çevresel faktörlerin etkisini akla getirmektedir (4,5,29). Ayrıca yapılan çalışmalarda vitamin B12 düzeyinin yaşla azaldığı, cinsiyet, eğitim durumu ve VKD'nin vitamin B12 düzeyini etkilemediği bildirilmiştir (6). Hicks JM ve ark; 0-1 yaş grubunda vit B12 düzeyleri (erkeklerde 216-891, kızlarda 168-1116), 13-18 yaş grubundan (erkeklerde 134-605, kızlarda 158-637) yaklaşık 2 kat fazla bulunmuştur (30). Yılmaz M ve arkadaşları ise Türk populasyonunda referans aralığını 120-635 pg/ml olarak belirlemişlerdir (31).

2.8. Vitamin B12 Eksikliği

Herbert V'ye göre bir kişide vitamin B12 eksikliği gelişmesi için 6 yol vardır. Bunların 3'ü yetersizlik; yetersiz alım, yetersiz emilim, yetersiz yararlılık (vitamin B12 kullanan enzimlerde eksiklik) 3'ü ise artma; gebelik ve hipertiroidide ihtiyaç artar,

alkoliklerde atılımın artması, artmış yıkılım (aşırı doz C vitamini alımında olduğu gibi) sebebiyledir (32). Çocuklarda vitamin B12 eksikliği sebepleri genellikle aşağıdaki gibi 3 grupta incelenir (7,11,13).

1. Vitamin B12'nin yetersiz alınması

- a. Tam etyemezlik, makrobiyotik perhiz, yetersiz beslenme
- b. Vitamin B12 eksikliği olan annenin sütüyle beslenme-annedeki eksiklik: Bebeklik döneminde vitamin B12 eksikliğinin en önemli sebebi annedeki vitamin B12 eksikliğidir. Vitamin B12 eksikliği olan annelerden doğan bebeklerde, hem doğum öncesi annenin vitamin B12'nin eksik olması, hem de doğum sonrası anne sütü ile vitamin B12 alımının yetersiz olması sebebiyle, bebeklerde erken dönemde vitamin B12 eksikliği görülebilir.
- c. Anormal beslenme: Fakirlikten, Kötü perhiz uygulamaları: kötü kontrollü fenilketonüri perhizi, kötü perhiz vb

2. Vitamin B12'nin yetersiz emilimi:

- a. İF yokluğu veya bozukluğu
 - i. Doğuştan pernisiyöz kansızlık (doğuştan İF eksikliği ve/veya fonksiyon bozukluğu)
 - ii. Mide çıkarılması
 - iii. Otoimmün pernisiyöz kansızlık
 - iv. Yakıcı madde alımı(koroziv gastrit)
 - v. Atrofik gastrit
- b. Azalmış mide asit salgısı: Mide asit salgısını azaltan ilaçların uzun süreli kullanımı
- c. Pankreas yetmezliği
- d. İnce bağırsakta Vitamin B12 için kullanım yarışması
 - i. Bakterilerin aşırı çoğalması
 1. İnce bağırsak divertikülü
 2. Kör bağırsak hastalık tablosu
 3. Anastomozlar
 4. Fistüller
 5. Aklorhidri

- ii. Parazit enfeksiyonu
 - 1. Difilobotrium Latum
 - 2. Giardia intestinalis
 - 3. Sıtma
 - 4. Strongiloides stercoralis
- e. İleumdan emilimin bozulması
 - i. Crohn hastalığı
 - ii. Tropikal ve nontropikal sprue
 - iii. İleumu ilgilendiren cerrahi girişimler veya bypass
 - iv. İleumda anormal tutamak (İmersland-Grasbek hastalığı)
 - v. İnfiltratif hastalıklar
 - 1. Whipple sendromu
 - 2. Lenfoma
 - 3. Liposarkom
 - vi. İleum veremi
 - vii. Emilimi azaltan ilaçlar
 - 1. Kolşisin
 - 2. PAS
 - 3. Neomisin
 - 4. Metformin
 - viii. Megaloblastik kansızlığa bağlı gelişen mukoza hasarı
 - ix. Zollinger Ellison sendromu
 - x. H.Pylori enfeksiyonu
- 3. Vitamin B12 taşınma ve metabolizma bozuklukları
 - a. Taşınma bozuklukları
 - i. TCII eksikliği
 - ii. R-Bağlayıcı protein eksikliği
 - b. Metabolizma Bozuklukları
 - i. Doğuştan
 - 1. AdoCbl eksikliği: cblA ve cblB hastalığı
 - 2. MeCbl Eksikliği: cblE ve cblG hastalığı
 - 3. AdoCbl ve MeCbl'nin birlikte eksikliği: cblC, cblD ve cblF hastalığı
 - 4. Metilmalonil Coa Mutaz eksikliği

ii. Sonradan gelişen

1. Nitrik oksite maruziyet
2. Karaciğer hastalıkları ve protein enerji malnütrisyonu

2.9. Vitamin B12 Eksikliğinin Belirti ve Bulguları

Karaciğerdeki vitamin B12 depoları eksiklik ve klinik bulgularının ortaya çıkmasını 5-10 yıl kadar geciktirir (33). Vitamin B12 eksikliğinin belirti ve bulgularını genel, kan bilimine ait, sinir ve ruh sağlığına ait ve diğerleri olmak üzere 4 gruba ayırabiliriz (7,34).

1. Genel Bulgular

- a. Yorgunluk-Halsizlik-Huzursuzluk
- b. İştahsızlık-Büyüme Geriliği

2. Kan Bilimine Ait Bulgular

- a. Büyük Hücreli kansızlık -Akyuvar azlığı-Pansitopeni
- b. Pıhtı hücresi azlığı-Nötrofillerde lop sayısı artışı

3. Sinir ve Ruh Sağlığına Ait Bulgular

- a. Titreşim-pozisyon duyularında bozukluk
- b. Kas güçsüzlüğü- Gelişmede gerilik-Gelişmede gerileme
- c. Havale-Ataksi-Felç
- d. Anormal Hareketler-Hafıza kaybı-Kişilik değişikliği
- e. Çökkünlük-Demans-Parestezi
- f. Okul başarısında Azalma

4. Diğer Bulgular

- a. Glossit-Yutma güçlüğü-İştah Kaybı
- b. Kabızlık/ishal-Sarıklık-Tromboz
- c. Kısırlık-Düşük

Kan bilimi ile ilgili önde gelen bulguları kansızlık, ortalama alyuvar hacminde artış, k.i.'nde megaloblastların görülmesidir. Çocuklardaki kobalamin eksikliğinde nütropeni, pıhtı hücresi azlığı, pansitopeni görülebileceği bilinmektedir. Bu hastalarda k.i.'nin incelenmesi ekseri hücrelerde büyüme gösterir. Fakat bazen pansitopeni olsa bile k.i. normal bulunabilir. Teşhis konusunda bazı hastalarda belirgin kansızlık bulunmaz. Bu bize kan bilimi ile ilgili bozuklukların hastalığın ileri döneminde ortaya çıktığını göstermektedir.

Kobalamin eksikliğinin sinir sistemine ait belirti ve bulguları, kan ile ilgili olanlardan daha erken ortaya çıkabilmektedir. Eksiklik olan tüm süt çocuklarında etrafa ilginin azalması, gelişme geriliği, özellikle başını dik tutma, oturma ve dönme gibi ulaşılan gelişmede gerileme görülür. Koreatetoik hareketler, salıklık ve refleks kaybı oluşabilir. Daha büyük çocuklarda el ve ayaklarda duyu bozukluğu, yürümede ve elleri kullanmada zorlanma gibi omuriliğin arka yan kısmının yozlaşmasına bağlı bulgular görülür. Bu yozlaşmaya bağlı gelişen periferik sinir bozukluğu sebebiyle de duyu bozukluğu ve uyuşma hissi oluşabilir. Duruş ve titreşim duyusu kaybı, ataksik yürüyüş ve Romberg belirtisinin varlığı, arka sütun ve periferik sinir hasarına bağlı gelişen bulgulardır. Yan yollardaki hasara bağlı olarak ise, diz ve ayak bileği reflekslerinde artışla birlikte spastik kuvvet kaybı görülür. Bazen de hastalarda babinski müspetliğiyle birlikte, bu reflekslerin kaybı ve gevşek güçsüzlük gözlenebilir. Nadiren bu hastalarda optik atrofi de görülebilir. MR'de ise beyinde küçülme ve miyelinleşmede gecikme dikkati çekebilir.

Bu hastalarda serumda homosistein yüksekliğine bağlı olarak tromboza eğilim de artmıştır. Ayrıca karaciğerde büyüme, dilde düzleşme ve kızarma, ciltte koyulaşma, saçta ağarma, kısırlık, düşük, infeksiyonlara meyil, ishal, kabızlık, sarılık da görülebilir (11,13,34,35).

2.10. Vitamin B12 Eksikliğinde Teşhis

Açıklanamayan özellikle büyük hücreli kansızlığı, sinir bulguları, yaşı ve ruh ve sinir sağlığına ait belirtileri, iştahsızlığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda, mide veya ince bağırsak cerrahisi geçirenlerde, uzun zamandır H2 tutamak karşıtı veya proton pompa engelleyici ilaç kullananlarda, uzun süreli etyemezlik durumu olanlarda, ishal, ağırlı dil gibi şikâyeti olanlarda vitamin B12 eksikliğinden şüphelenilmelidir (36,37).

Vitamin B12 eksikliğinden şüphelenilen hastalardan öncelikle ayrıntılı bir beslenme hikâyesi alınmalıdır. Ayrıca cerrahi müdahale, hastalık ve parazit olup olmadığı sorgulanmalıdır.

İlk tetkik olarak kan değerleri öğrenilmelidir. Hemoglobın değeri genellikle düşüktür ve ortalama alyuvar hacminde artış mevcuttur (OAH>100fl). OAH'ndeki artış kansızlık olsun veya olmasın sık görülen bir bulgudur. Fakat bazı miyelodisplastik hastalıklarda ve DNA yapımını engelleyen kemoterapi ilaçlarının da benzer görünüme neden olacağı unutulmamalıdır. Kobalamin düşüklüğu olanlarda hemoglobinde anlamlı bir düşme olmadan OAH'nin arttığı bildirilmektedir. Beraberinde demir eksikliği ve Akdeniz

kansızlığı gibi durumlar olduğunda OAH'nin normal seviyelerde olabileceği unutulmamalıdır (38). Yapılan bir çalışmada OAH'si>115 olan 100 hastanın %50'sinde kobalamin seviyesi düşük bulunmuş (39). W.P.Oosterhuis ve arkadaşları ise sadece OAH'ye bakılarak ileri tetkike karar verilirse vakaların %84'ünün atlanacağını bildirmişlerdir (40). Vitamin B12 eksikliğinde akyuvar sayısı 1500–4000/mm³, pıhtı hücreleri sayısı da genellikle 50000–180000/mm³ düzeyine düşmüştür. Periferik kan yaymasında hücrelerde büyüme, anizositoz, poikilositoz, nötrofillerde lop artışı, Hovel-Joli cisimcikleri görülebilir. K.i.'ndeki her 3 seri hücrelerinde büyüme görülür. Hücreler geniş, çekirdekleri dantel görünümündedir. Sitoplazmaları ise daha iyi geliştiğinden çekirdekleri daha küçük kalır ve çekirdek-sitoplazma uyumsuzluğu denilen durum oluşur. Metamiyelositler aşırı büyüktür (dev metamiyelosit) ve çekirdekleri at nalı şeklindedir. Megakaryositler de çok parçalıdır (35).

Serum kobalamin ölçümünün duyarlılık ve özgüllüğü hakkında değişik görüşler olmakla birlikte teşhiste en çok kullanılan tetkiktir (41). Metilmalonikasit (MMA) ve homosistein seviyelerinin vitamin B12 eksikliğini göstermede daha duyarlı oldukları düşünülmektedir. MMA ve homosisteinin artmış seviyeleri ve bu seviyelerin vitamin B12 tedavisiyle normale dönmesi tanı koydurucudur ve böyle hastaların %50'sinde vitamin B12 seviyeleri 200pg/ml'nin üzerinde bulunmuştur. Bu da bize tanıda serum vitamin B12 seviyesinin kullanılmasının aslında doku düzeyinde eksiklik olan %50 hastanın tanısının atlanılabileceğini gösterir. Diğer bazı çalışmalarda ise bu oran %10-26 arasında değişmektedir. Pernisiyöz kansızlığı olan hastaların idrarlarında MMA varlığı 1961 yılında tanımlanmıştır. Kobalamin eksikliği olan hemen hemen tüm hastaların (>%90) plazmasında MMA'nın arttığı gösterilmiştir. Hücrelerde büyüme ve kansızlık henüz gelişmeden plazmada MMA artışı oluşmaktadır. Homosistein ise kobalamin eksikliği olanların %80'inden fazlasında plazmada artmıştır. Homosistein folik asit eksikliği olanlarda da arttığından MMA ölçümü vit B12 eksikliği tanısında daha özgül ve hassas bir tetkiktir (13,34,37). Karademir ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde homosistein düzeyinin serum vitamin seviyesini yansıtmada daha güvenilir olduğunu bildirmişlerdir (42). MMA ölçümünün pahalı olması ve ölçümde kullanılan maddenin karmaşık olması homosistein düzeyinin folik asit eksikliğinden de etkilenmesi uzmanları yeni biyokimyasal göstergeler araştırmaya yöneltmiştir ve TCII'ye bağlı kobalamin (holotranskobalamin) (holoTC) ölçümünün duyarlı bir gösterge olabileceği düşünülmüş ve yapılan çalışmalarda holoTC düzeyinin vit B12 eksikliğinin

erken bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir. Azalmış holoTC vitamin B12'nin emilim yetersizliğinin bir işareti olabilir (13,37,38). Herrmann ve arkadaşları da holoTC ve MMA ölçümünün, kobalamin düzeyini belirlemede vitamin B12'den daha iyi sonuç verdiğini ve holoTC'nin en duyarlı gösterge olduğunu bildirmişlerdir (43).

Laboratuvar bulgularının normal olduğu veya tetkiklerin yeterli olmadığı hastalarda deneme tedavisi önerilmektedir. Tedaviye alınan cevaptan teşhise gidilebilmektedir. Burada 100-1000 µg siyankobalamin veya hidroskobalamin kas içine yapıldıktan sonra eritroid serideki megaloblastik değişikliklerin k.i.'nde 48 saat sonra kaybolması veya aşağıdakilerden ikisinin olması tanıyı doğrular (13).

- OAH'de 2 hafta veya sonrasında 5fl düşme
- 4 hafta sonra nötrofillerde çok parçalılığın düzelmesi
- 24 saat sonra serum demirinde %50 düşme
- Kansızlığın 2-4 hafta içinde düzelmesi
- Pıhtı hücresi azlığının 2 haftadan sonra düzelmesi
- Nötropenin 2 haftadan sonra düzelmesi
- Ölçülen retikülositin 5-10 gün içinde artması

Tanı konulduktan sonra, vitamin B12 eksikliğinin sebebi araştırılmalıdır. Et alamadığından etle beslenemeyenler, tam etyemezlik gibi durumu olanlar, annesinde mide hastalığı olan bebekler, mide-bağırsak ameliyatı olanlar ve klinik bulgu ve ilk laboratuvar tetkikleriyle tanı konulan yaşlılara ileri araştırma önerilmemektedir. Diğer tüm hastalara önerilmektedir. Paryetal hücre ve İF'ye karşı antikör araştırması, şiling testi, gastrin ve pepsinojen seviyelerinin ölçümü, fekal atılım testi, aminoasit araştırması yapılabilir.

Paryetal hücrelere karşı antikör gelişimi pernisiyöz anemide otoimmün gastrite sebep olmaktadır ve bu hastaların %85'inde antikör mevcuttur. Fakat otoimmün endokrin hastalıklarda ve sağlıklı insanların %3-10'unda da müsbet olabileceğinden özgül değildir. İF'ye karşı gelişen antikörler pernisiyöz kansızlıkta tanı koydurucu olmakla birlikte hastaların sadece %50-70'inde bulunduğundan çok duyarlı bir tetkik değildir. Pepsinojen ve gastrin seviyeleri midenin görevi hakkında bilgi verir ve atrofik gastritte artarlar, fakat duyarlılığı yüksek olsa da özgüllükleri düşüktür (37,38).

Şiling Testi: Yıllardır vitamin B12 emilimini araştırmada kullanılan en güvenilir tetkiktir. 3 basamaktan oluşur. Birinci basamakta işaretli 0.5-1µg radyoaktif vitamin B12 açlık sonrası ağız yoluyla hastaya verilir. Bu vitaminin bağlanma bölgelerini doyurmak ve

dokularca tutulumunu önlemek amacıyla 2 saat sonra radyoaktif olmayan vitamin B12 kas içine yapılır. İlk testten 72 saat sonra ikinci basamağa geçilir. İşaretli vitamin B12 İF ile birlikte verilir. Üçüncü basamak ise çok ender olarak yapılır. Burada da vitamin B12 kullanan bağırsaktaki mikroorganizmaları yok etmek için 5 gün süreyle antibiotik tedavisi uygulanır ve ikinci basamaktaki gibi test uygulanır. Sonucu değerlendirmek için her aşamada 24 saatlik idrar toplanır. Birinci basamak testte normal bireylerde ağızdan verilen radyoaktif işaretli vitamin B12 idrarla atılımı %15'in üzerindeyken, pernisiyöz kansızlığı olanlarda %5'in altındadır. Eğer sebep İF eksikliği ise ikinci basamakta vitamin B12 itrahının normal seviyelere gelmesi gerekir. Eğer sebep bağırsak mikroorganizmalarının çoğalması veya parazit ise üçüncü basamaktaki testte normal sonuçlar elde edilir (13,37).

2.11. Vitamin B12 Eksikliğinin Tedavisi

Hafif, belirtisiz vakalarda beslenmenin veya altta yatan sebebin düzeltilmesi yeterli olabilir. Şiddetli kansızlıkla hastaneye başvuranlarda kalp yetmezliği ve buna bağlı nabız artışı, dokuların oksijenlenmesinde yetersizlik, artmış kalp atımı ve sodyum birikmesi görülebilir. Bu hastaların idrar artırıcılar, sınırlı kan verilmesi ve oksijen tedavisi ile normal hale getirilmesi gerekir. Kalp yetmezliğinde aşırı kan verilmesinden de kaçınılmalıdır. Hasta normal hale gelince tedavi başlanabilir. Şiddetli kansızlığı olan pernisiyöz kansızlıklı hastalarda %14 ölüm oranı bildirilmiştir (13,44). Fakat yeni yapılan çalışmalar bunu teyit etmemektedir (45). Bu ölümlerin sebebinin pıhtı olayları ve potasyum azlığı olabileceği düşünülmektedir. Potasyum azlığının sebebi, şiddetli kansızlığı olup da yüksek doz vitamin B12 tedavisi verilmesiyle, potasyumun hücrel kaybıdır (13). Buna engel olmak için başlangıç tedavisinde ilk 2 gün düşük dozda(0.2µg/kg) 2-7. günler arasında 1000µg/gün, bunu izleyen 1 aylık sürede ise 100µg/hafta cilt altından siyanokobalamin verilmesi önerilmektedir (13). Daha sonra idame tedavisinde ise ayda bir 100 µg, 3 ayda bir 1000 µg veya 6-12 ayda bir 1-2 hafta 1000 µg/gün gibi seçenekler uygulanabilir. Verilme dozu ve sıklığı hastanın yanıtı, laboratuvar değerlerine göre ayarlanmalıdır.

Erişkinlerde 1000-2000 µg/gün ağızdan tedavi ağızdan yapılacak tedavinin ciltaltından yapılan kadar etkili olduğu bildirilmektedir. Bu dozlarda az fakat yeterli miktarda vitamin B12, İF olmasa bile emilmektedir. 2000 yılında İsveç'te hastaların %70'inden fazlasına uygulanmıştır. Birçok vakada ciltaltı tedavi kadar etkili olmuştur. Bazı çalışmalarda 1000 µg/gün ağızdan tedavinin hematolojik bulguları düzelttiği

bulunmuştur. Fakat sinir bozukluklarını düzeltmesiyle ilgili yeterli veriler olmadığından hâlâ parenteral tedavi önerilmektedir. Bu hastalarda başlangıçta ciltaltı sonrasında ağızdan tedavi ile devam etme gibi bir yol seçilebilir (33,37,46,47,48).

Tedavi ile k.i. 24 saat sonra normoblastik hale gelir. 2-3. günlerde retikülositoz görülür, 1. hafta sonunda hemoglobin yükselmeye başlar. Nörolojik düzelme ise daha ilk 2 gün içinde kendini gösterir. Hasta daha canlı, hareketli hale gelir, ilgisi artar.

3. KATILIMCILAR VE YÖNTEM

Bu araştırma, 29 Aralık 2005 tarihinde Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı'ndan birer öğretim üyesinin proje danışmanı olarak çalışmaya dâhil edilmesi şartıyla kabul edildi ve Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nce desteklendi. Araştırmaya katılan 18 yaşından büyük tüm bireyler ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş, 18 yaş altında olan bireyler ise ebeveynlerinin izni alındıktan sonra bilgileri ve kan örnekleri alınmıştır.

3.1. Katılımcılar

1109 kişiyi kapsayan bu araştırma 1 Mayıs 2006 – 31 Mart 2007 tarihleri arasında yapıldı. Bunlardan kordon kanı incelemesi yapılan 54 bebek Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Doğum kliniğinde dünyaya gelmişti. Diğerleri Konya il merkezindeki 5, 10, 24, 25 no'lu sağlık ocaklarına müracaat eden ve yaşları 0-24 yaş arasında değişen kişilerdi. Enfeksiyon belirtileri v.s. gibi sebeplerle getirilen ve herhangi bir sebeple kan verecek, araştırmaya alınma kriterlerine uygun kişiler araştırmaya alındı. Kordon kanı alınanların 28'i erkek, 26'sı kız, yenidoğan dönemindekilerin 23'ü erkek, 22'si kız, 2-12 aylık olanların 17'si erkek 21'i kız idi. Diğer tüm yaş gruplarından ise 20'ser erkek ve 20'ser kız çalışmaya dahil edildi. Kişiler araştırmaya, vitamin B12 seviyesini etkilemesi muhtemel durumları belirten sorular sorulup alınan cevaplara göre dâhil edildi. Katılımcıların bilgileri kişilerin kendileriyle ya da ebeveynleri ile görüşülerek elde edildi. Vitamin B12 seviyesini etkileyen durumların gerçekte var olup olmadığı incelenmedi. Çünkü bu durumların varlığını tam olarak anlamak için pek çok tetkik gerekmektedir ki, böyle bir işlem projeyi zaman ve masraf açısından yapılamaz hale getirecekti. Bunun için kan veren kişilerin veya yakınların sözleri esas alındı. Benzer birçok çalışma da bu şekilde yapılmıştır (49,50,51). Ayrıca araştırmayı yapan hekim gerekli gördüğünde kan veren kişiyi muayene ederek kişinin araştırmaya dâhil edilip edilmemesine karar verdi.

3.2. Araştırmaya Katılma Şartları

Araştırma toplumdaki normal değerleri tespit etmek için yapıldığından, beslenme yetersizliği düşünülenler çalışmaya alınmadı. Bu maksatla, vitamin B12'nin en önemli kaynağı kırmızı et olduğundan dolayı, yeterli beslenme kistası olarak haftada en az 2 kere kırmızı et yeme şartı konuldu. Haftada iki kereden az et tüketenler çalışmaya alınmadı.

Anne sütü ile beslenen çocuklarda annenin et tüketme durumu dikkate alındı. Diğer şartlar ise aşağıda belirtilmiştir;

1. Böbrek, kan, sindirim sistemi hastalığı, mide ameliyatı hikâyesi, malnutrisyon, büyüme geriliği (günsüzler alınmadı) malabsorbsiyon, doğuştan metabolik hastalık ve diğer sistemik hastalıkların (lösemi, polisitemi, hipereozinofili, kistik fibrozis, hepatit, siroz, kanser, v.s.) olmaması
2. Katılımcının vitamin almıyor olması. Eğer vitamin alıyorsa ilacının vitamin B12 ihtiva edip etmediği öğrenildi. İhtiva edenler çalışmaya katılmadı
3. Kordon kanından vitamin bakılanlarda annenin hamilelikte vitamin B12 içeren ilaç almamış olması
4. Bebeklik dönemindekilerde formül mama ile beslenmemesi, annenin hamileliğinde ve halen, bebeğin ise halen vitamin B12 bulduran vitamin ilaçları almıyor olması
5. Sara ilacı ve mümkün olduğunca herhangi bir ilaç almıyor olması
6. Gebe olmaması
7. İçki-sigara alışkanlığı olmaması
8. Parazit hikâyesi olmaması

3.3. Anket

Vitamin B12 düzeyleri için kan alınmadan önce tüm hastalara anket uygulanmıştır. Anket kağıdında 16 soru bulunmaktadır (ek-1). Kâğıdın ilk bölümünde bireylerin yaşları, cinsiyetleri, boy ve ağırlıkları, VKD ($VKD=Ağırlık(kg)/Boy(m^2)$), ebeveynlerinin eğitim durumları ve meslekleri ile ekonomik gelirleri ile ilgili sorular bulunmaktadır. İkinci bölümde ise çalışmaya dâhil edilebilmek için gerekli olan geçirilmiş operasyonlar ya da hastalık durumu, paraziter enfeksiyonların varlığı ve herhangi bir ilaç ya da vitamin kullanıp kullanmadığına dair sorular yer almaktadır. Son bölümde ise haftada en az iki kez et yiyen katılımcıların diğer beslenme ürünlerini tüketme sıklıkları ve alışkanlıkları sorulmaktadır.

Araştırmaya katılanlar gelirlerine göre 599 YTL ve altı, 600-1199 YTL arası ve 1200 YTL ve üzeri olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Ebeveynlerin öğrenim durumları okur-yazar olmayan, ilkokul, ortaokul, lise ve üniversite mezunu olmak üzere 5 gruba ayrılarak değerlendirildi.

Anketin beslenme sıklık ve alışkanlığına ilişkin bölümünde deniz ürünlerini hangi sıklıkta tükettikleri, son üç gün içerisindeki balık, tavuk ya da kırmızı et yeyip yemedikleri,

sakatat türü et ürünlerini tüketip tüketmedikleri, tüketiyorsa ne kadar sıklıkta olduğu, son olarak da kahvaltılarda sıklık sırasına göre tükettikleri yiyecek ve içecekler sorgulanmıştır. Anne sütü alan bebeklerde, beslenme ile ilgili sorulara (et, balık tüketimi gibi) verilen cevaplar, annenin kendi tüketimini göstermektedir.

3.4. Kan numunelerinin toplanması ve değerlendirilmesi

Çalışma grubunu oluşturan tüm bireylerden kan örnekleri saat 08:00–16:00 arası alındı. Vitamin B12 seviyeleri gün içinde değişiklik göstermediğinden ve beslenmeden etkilenmediğinden kanlar kısıtlı bir zaman aralığında alınmadı. (52). 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumlar -20°C 'de vitamin B12 düzeyleri analiz süresine kadar saklandı. Vitamin B12 ölçümleri Konya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Vitamin B12 düzeyleri Unicel DXI 800 Access (Beckman Coulter, Kaliforniya-ABD) immünoassay cihazında orijinal Beckman kitleri kullanılarak kemiluminesans yöntemle çalışılmıştır. Üretici firmanın önerdiği referans aralığı 180-914pg/ml idi. Kullanılan kitin çalışma içi presizyonu 88pg/ml için %5, 975pg/ml için ise %11.4'dü. Çalışmalar arası presizyon ise 88pg/ml için %8.5, 975pg/ml için ise %11.4'dü. Kitlerin analitik duyarlılığı 50pg/ml, analitik özgüllüğü ise %99.5 idi.

3.5. İstatistik analizi

Elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 13.0 istatistik programına aktararak istatistik çözümleri yapıldı. Veriler ortalama, \pm standart sapma ve ortanca olarak özetlendi. İki'den fazla grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi, iki grup arası karşılaştırmalarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arası ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Yaşa ve cinsiyete göre vitamin B12 düzeylerinin yüzdelerine dayanarak %5'lik, %50'lik ve %95'lik eğrileri 4. dereceden polinom yardımıyla elde edildi. Bu polinom eğrilerine göre her yaş ve cinsiyet için yüzdeler (5, 50, 95) grafikler üzerinden milimetrik olarak yeniden belirlendi ve tablo 6 bu şekilde elde edildi. Anlamlılık seviyesi 0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Katılımcıların özellikleri

Çalışmaya alınan çocukların 560'ı (%50.1) erkek 549'u (%49.9) kız idi. Erkekler yeni doğan döneminde 23 (%2), süt çocukluğunda 17 (%1,5), 1-2 yaş arasında 32 (%2,8), diğer yaş gruplarında ise 20'şer (%1,8) kişi olarak dağılmaktaydı. Kordon kanı alınan erkek bebek sayısı ise 28(%2,5) idi. Kızlar ise yeni doğan döneminde 22 (%1,9), süt çocukluğunda 21 (%1,8), 1-2 yaş arasında 20 (%1,8), diğer yaş gruplarında da 20'şer (%1,8'er) kişi olarak dağılmaktaydı. Kordon kanı alınan kız sayısı ise 26 kişiydi (%2,3).

Tablo 3. Katılımcıların anne, baba ve aileleriyle ilgili özellikler

Özellik	Sayı	Yüzde (%)
Anne Eğitim Durumu		
Okur-yazar değil	49	4,4
İlkokul mezunu	744	67
Ortaokul mezunu	95	8,5
Lise mezunu	146	13,1
Üniversite mezunu	75	6,7
Baba Eğitim Durumu		
Okur-yazar değil	7	0,6
İlkokul mezunu	526	47,4
Ortaokul mezunu	147	13,2
Lise mezunu	247	22,2
Üniversite mezunu	182	16,4
Anne Mesleği		
Ev hanımı	1007	90
Memur-İşçi	64	5,7
Esnaf+serbest	38	3,4
Baba Mesleği		
Çiftçi	59	5,3
Memur	191	17,2
İşçi	241	21,7
Esnaf+Serbest	618	55,7
Ortalama Aylık Gelir		
<600 YTL	246	22,1
600-1200YTL	538	48,5
1200YTL ve üzeri	325	29,3
TOPLAM	1109	100

Tablo 4. Araştırmaya Katılanların Beslenme Durumları

	Sayı	Yüzde (%)
Et Yeme Sıklığı		
Haftada birkaç kere	1057	95,3
Hemen her gün	52	4,6
Son 3 günde et yeme durumu		
Yemeyen	174	15,6
Yiyen	935	84,3
Kırmızı et yiyen	538	48,5
Balık yiyen	177	15,9
Tavuk eti yiyen	220	19,8
Balık Yeme Sıklığı		
Hiç yemeyen	165	6,7
Nadir yiyen	338	30,4
Ayda bir yiyen	344	31
Haftada bir veya daha çok yiyen	262	23,6
Sakatat yeme durumu		
Hiç yemeyen	752	67,8
Nadiren yiyen	268	24,1
Ayda birkaç kere yiyen	89	8
Kahvaltıda En Çok Tüketilen Gıda		
Kahvaltı yapmayan	24	2,1
Reçel/Bal	60	5,4
Tereyağı	45	4
Peynir-Yoğurt-Yumurta	613	55,2
Zeytin	152	13,7
Anne Sütü	59	5,3
Anne sütü+Ek gıda	52	4,6
Diğer	104	9,3
Kahvaltıda En Çok Tüketilen İçecek		
Hiçbir şey içmeyen	31	2,7
Çay	783	70,6
Süt	239	21,5
Meyve suyu-diğer	56	5

Ebeveynlerinin eğitim durumları sorulduğunda annelerin %67'sinin babaların %48'inin ilköğretim mezunu olduğu tespit edildi. Anneleri çoğunluğu (%90) ev hanımı, babaların ise %55,7 si esnaf veya serbest meslek sahibi olarak bulundu. Aylık gelir olarak ailelerin yarıya yakını (%48,5) 600-1200 YTL aylık geliri olduğunu söylemişti (Tablo 3).

Katılımcıların kırmızı et, balık, sakatat tüketme sıklıkları, son 3 gün içinde et yiyip yemedikleri, yedilerse ne tür et yedikleri ve kahvaltıda ne tükettikleri sorulduğunda balık ve sakatat tüketiminin az olduğu, kahvaltıda en fazla peynir-yoğurt-yumurta gibi hayvani gıdaların yendiği tespit edildi (Tablo 4).

4.2. Vitamin B12 ile ilgili bulgular

Araştırmada elde edilen veriler değerlendirildiğinde vitamin B12 değeri süt çocuğu-24 yaş arası erkeklerde ortalama 262.7 ± 130 pg/ml, kızlarda ortalama 263 ± 124 pg/ml, olmak üzere genelde 263 ± 127 pg/ml olarak bulundu (Tablo 5). Kord kanı ve yenidoğan döneminde elde edilen sonuçlar ise Tablo 6'da özetlenmiştir. Her yaş için cinsiyete göre vitamin B12 değerleri Tablo 7'de ve vitamin B12 eğrileri ise şekil 2,3 ve 4'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Süt çocuğu-24 yaş arası tespit edilen Vitamin B12 Düzeyleri

	Sayı	Ortalama	S.Sapma	Ortanca	P ₁₀ -P ₉₀	P ₅ -P ₉₅	P _{2.5} -P _{97.5}
Erkek	509	262.7	130	226	147-410	135-465	127-576
Kız	501	263	124	231	148-400	134-506	127-606
Genel	1010	263	127	230	147-408	135-470	127-590

Tablo 6. Kord kanı ve yenidoğan döneminde tespit edilen vitamin B12 Düzeyleri

		Sayı	Ortalama	S.Sapma	Ortanca	P ₁₀ -P ₉₀	P ₅ -P ₉₅	P _{2.5} -P _{97.5}
Kord Kanı	Erkek	28	259.3	211.6	181	127-613	121-740	119-1060
	Kız	26	240.1	261.8	170	148-300	147-1089	147-1500
	Genel	54	250.1	235	174	147-417	126-793	121-1335
Y.D.*	Erkek	23	239	118.6	181	132-429	119-700	116-532
	Kız	22	287.3	262.9	206	137-750	127-1178	126-1230
	Genel	45	262.6	201.5	194	135-446	127-775	121-1178

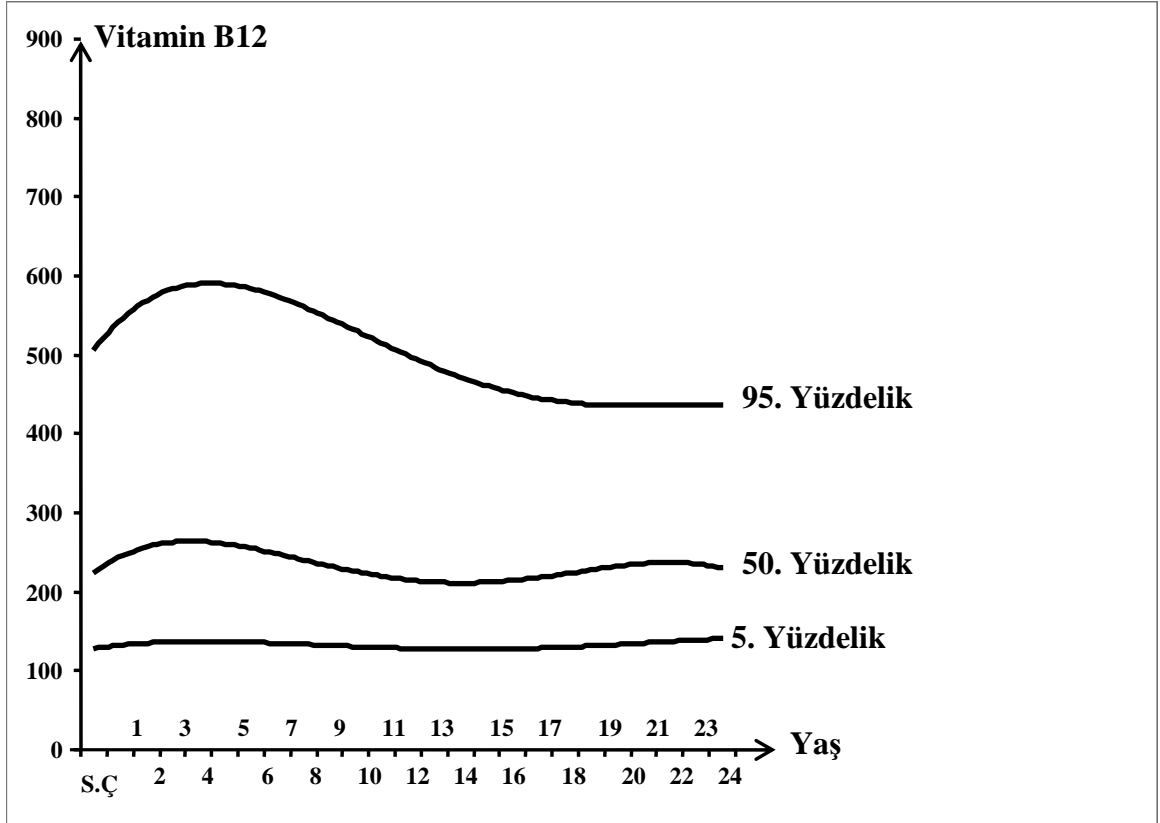
* Yenidoğan

Tablo 7. Yaşa ve Cinsiyete Göre Vitamin B12 Değerleri

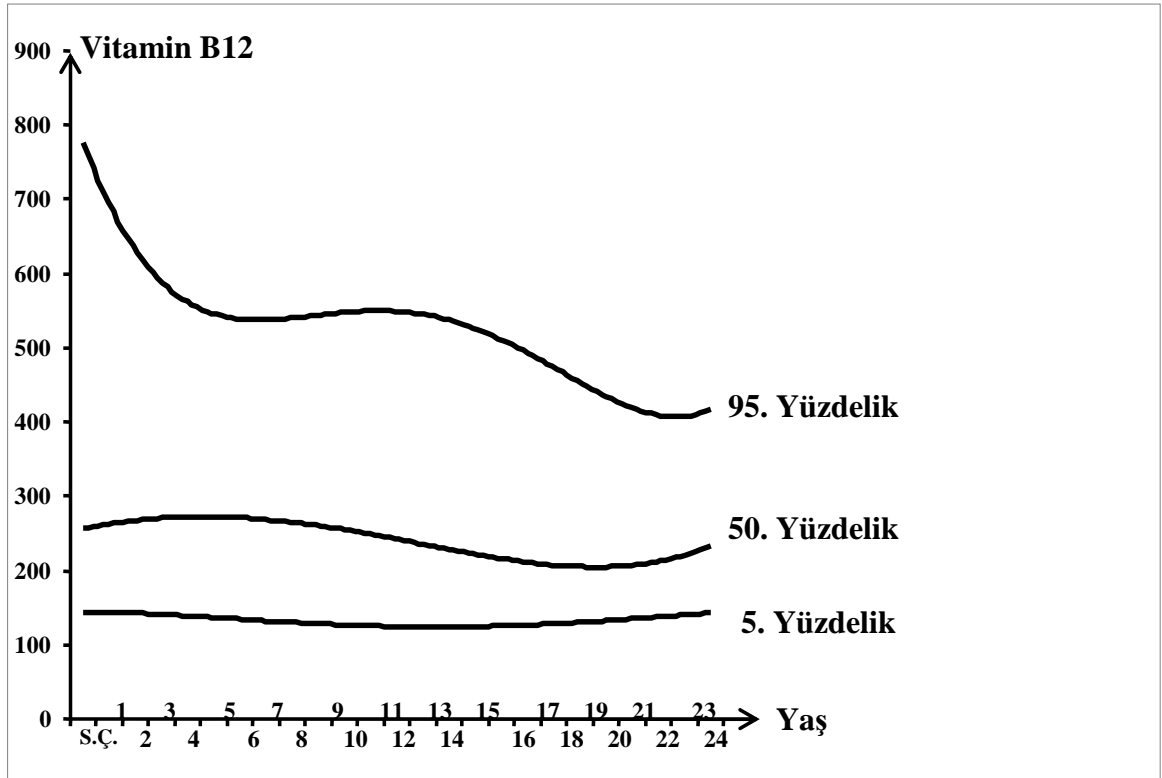
Yaş		Sayı	Ortalama	St. Sapma	50. yüzdilik	P ₅ -P ₉₅
Kord Kanı	E	28	259.3	211,6	181	121-740
	K	26	240.1	261,8	170	147-1089
	T	54	250.1	235.0	174	126-793
Yenidoğan	E	23	239.0	118,6	181	119-700
	K	22	287.3	262,9	206	127-1178
	T	45	262.6	201.5	194	127-775
Süt çocuğu	E	17	229.7	84,4	214	122-485
	K	21	276.8	156,0	256	140-780
	T	38	255.7	129.6	239	138-639
1	E	32	305.8	131,9	238	130-530
	K	20	322.1	190,5	260	142-730
	T	52	312.1	155.4	254	138-620
2	E	20	312.2	156,9	255	136-556
	K	20	370.0	159,4	265	142-658
	T	40	341.1	158.8	262	140-598
3	E	20	319.0	235,3	260	138-578
	K	20	266.7	115,0	270	138-610
	T	40	292.8	184.7	266	140-580
4	E	20	281.1	156,6	263	138-590
	K	20	270.2	138,4	275	138-575
	T	40	275.6	146.0	270	140-570
5	E	20	294.6	90,2	260	140-596
	K	20	261.4	83,6	275	137-556
	T	40	278.4	87.5	269	140-562
6	E	20	263.8	103,5	258	140-590
	K	20	305.9	142,8	275	135-542
	T	40	285.4	125.4	263	140-558
7	E	20	246.3	88,9	255	138-580
	K	20	305.0	95,0	273	134-540
	T	40	275.6	95.3	260	140-550
8	E	20	270.5	89,4	242	137-570
	K	20	278.8	96,6	265	132-543
	T	40	274.2	91.4	258	139-543
9	E	20	273.6	120,3	238	131-556
	K	20	272.7	85,4	262	130-544
	T	40	273.1	101.5	245	138-538
10	E	20	296.9	152,1	230	131-540
	K	20	249.7	91,9	258	130-546
	T	40	273.3	126.3	238	138-527
11	E	20	232.3	84,4	222	128-522
	K	20	280.2	136,3	256	126-552
	T	40	256.3	114.5	237	138-519
12	E	20	347.1	302,9	219	128-509
	K	20	332.9	155,4	248	124-551
	T	40	340.0	237.7	225	138-506
13	E	20	237.6	90.26	217	125-497

	K	20	236.4	116.8	240	124-545
	T	40	237.0	103.0	220	136-494
14	E	20	198.3	59.0	216	125-480
	K	20	297.9	229.1	232	124-542
	T	40	248.1	172.6	218	136-475
15	E	20	255.7	108.8	214	125-465
	K	20	211.7	64.6	227	124-532
	T	40	233.7	91.1	214	136-460
16	E	20	185.6	48.2	216	126-457
	K	20	211.7	72.8	220	124-520
	T	40	198.6	62.4	214	136-440
17	E	20	232.9	83.6	218	127-449
	K	20	206.8	67.0	215	126-504
	T	40	219.8	75.9	210	136-420
18	E	20	236.4	82.4	221	130-440
	K	20	254.6	141.1	210	126-483
	T	40	245.5	114.4	210	136-407
19	E	20	280.6	174.4	226	130-438
	K	20	215.5	58.2	205	130-462
	T	40	248.0	132.5	216	136-400
20	E	20	222.7	64.4	232	132-436
	K	20	221.4	86.0	202	132-444
	T	40	222.0	75.0	218	140-390
21	E	20	254.7	87.6	238	136-436
	K	20	201.9	72.5	205	137-428
	T	40	228.3	83.7	220	140-390
22	E	20	281.0	79.2	240	138-436
	K	20	258.5	88.6	210	138-416
	T	40	269.7	83.7	222	142-399
23	E	20	220.4	69.2	239	140-436
	K	20	241.4	73.4	218	140-410
	T	40	230.9	71.2	224	143-408
24	E	20	263.8	106.5	236	141-436
	K	20	224.2	65.1	223	142-416
	T	40	244.0	89.4	226	144-432

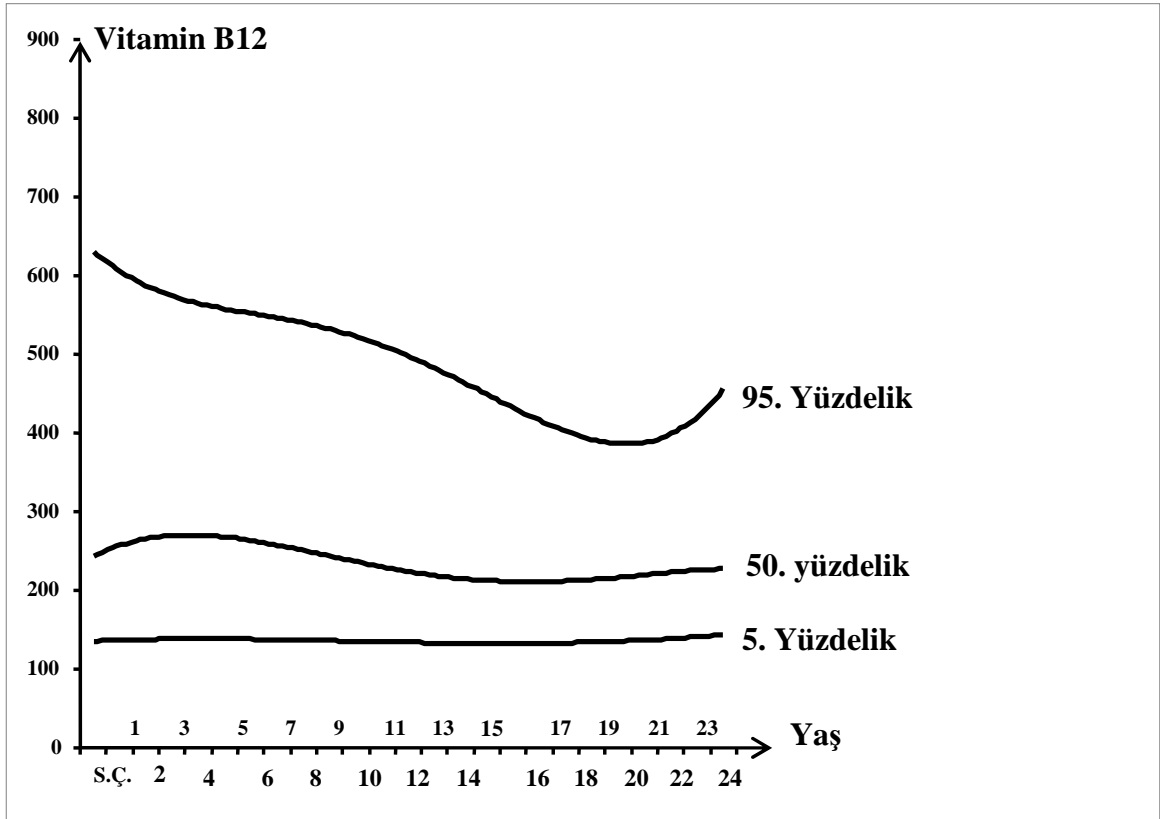
Şekil 2. Erkek çocuklarının yaşa göre Vitamin B12 eğrisi



Şekil 3. Kız çocuklarının yaşa göre Vitamin B12 eğrisi



Şekil 4. Genel toplumun yaşa göre Vitamin B12 eğrisi



Her yaş grubunu kendi içinde cinsiyete göre değerlendirdiğimizde, 7. ve 14. yaşta kızların, 21. yaşta ise erkeklerin vitamin B12 değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi (her biri için $p < 0.05$). Vitamin B12 düzeyleri ile çocukların yaş, boy, ağırlık ve VKD'leri arasındaki korelasyona bakıldı. Her biriyle zayıf ancak anlamlı negatif ilişkiler saptandı (Tablo 8).

Tablo 8 . Vitamin B12 düzeylerinin yaş, ağırlık, boy ve VKD ile korelasyonu

	Erkek		Kız		Toplam	
	r	p	r	P	r	P
Yaş	-0.127	<0.01	-0.243	<0.001	-0.182	<0.001
Ağırlık	-0.153	AD*	-0.268	<0.001	-0.203	<0.001
Boy	-0.188	<0.001	-0.243	<0.001	-0.210	<0.001
VKD	-0.085	<0.01	-0.232	<0.001	-0.155	<0.001

*Anlamlı değil

Vitamin B12 değerleri annenin eğitim durumuna göre değerlendirildiğinde niversite mezunu annelerin çocuklarının vitamin B12 değerleri, okur-yazar olmayan annelerin çocuklarına göre anlamlı olarak fazlaydı ($p<0.05$). Babanın eğitim durumuna göre inceleme yapıldığında ise lise mezunu babaların çocuklarının vitamin B12 değerleri, okur-yazar olmayan veya ilkokul mezunu olan babaların çocuklarına göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Ebeveynlerin eğitim durumuna göre Vitamin B12 değerleri

		Annelerin eğitim durumuna göre		Babaların eğitim durumuna göre	
Eğitim Durumu	Sayı	Ortalama \pm St. Sapma	Sayı	Ortalama\pmSt. Sapma	
Okur-yazar değil	49	275.1 \pm 197.6 (116 - 1500)*	7	248.2 \pm 133.7** (100 - 1524)	
İlkokul	744	250.3 \pm 120.2 (99 - 1200)	526		
Ortaokul	95	276.2 \pm 194.5 (114 - 1524)	147	255.8 \pm 140.5 (116-1200)	
Lise	146	282.3 \pm 132.5 (121 - 790)	247	286.6 \pm 147.5 (99 - 1060)	
Üniversite	75	316.4 \pm 160.0 (121 - 930)	182	276.0 \pm 128.2 (114 - 806)	
TOPLAM	1109	262.3 \pm 137.7 (99 - 1524)	1109	262.3 \pm 137.7 (99 - 1524)	

* En az – en çok değerler

** Babalarda okur-yazar sayısı az olduğundan istatistik çalışması ilkokulla birlikte yapıldı.

Vitamin B12 değerleri anne ve baba mesleklerine göre farklılık göstermedi($p>0.05$) (Tablo 10). Ailenin ortalama aylık gelir düzeyine bakıldığında da Vitamin B12 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 10. Anne ve babanın mesleğine göre Vitamin B12 değerleri

Annelerin mesleğine göre			Babaların mesleğine göre		
Meslek	Sayı	Ortalama ± St.Sapma	Meslek	Sayı	Ortalama ± St. Sapma
Ev Hanımı	1007	260.1 ± 138.7 (99 - 1524)*	Çiftçi	59	230.3 ± 78.6 (105 - 466)
Memur+İşçi	64	281.5 ± 123.6 (121 - 806)	Memur	191	276.2 ± 165.4 (114 - 1500)
Esnaf+Serbest	38	288.3 ± 132.7 (124 - 700)	İşçi	241	258.5 ± 147.4 (100 - 1524)
			Esnaf+Serbest	618	262.6 ± 128.2 (99 - 1230)
TOPLAM	1109	262.3 ± 137.7 (99 - 1524)	TOPLAM	1109	262.3 ± 137.7 (99 - 1524)

* En az – en çok değerler

Tablo 11. Aylık ortalama gelir düzeyine göre Vitamini B12 düzeyleri

Gelir düzeyi	Sayı	Ortalama ± Standart Sapma
<600YTL	246	257.9 ± 119.1 (105 – 1200)*
600-1200YTL	538	262.0 ± 153.2 (99 – 1524)
1200YTL ve üzeri	325	266.2 ± 123.3 (102 – 880)
TOPLAM	1109	262.3 ± 137.7 (99 – 1524)

* En az – en çok değerler

Et yemeği yeme sıklığına göre veriler değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamazken (Tablo 12), balık tüketme sıklığına bakıldığında ise hiç balık yemeyenlerle ayda en az 1 kere veya daha sıklıkla yiyenler arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 13).

Tablo 12. Et yemeği yeme sıklığına göre Vitamin B12 Değerleri

Sıklık	Sayı	Ortalama ± St. Sapma
Haftada birkaç kere	1057	261.9 ± 137.4 (100 - 1524)*
Hemen her gün	52	270.3 ± 144.6 (99 - 880)
TOPLAM	1109	262.3 ± 137.7 (99 - 1524)

* En az – en çok değerler

Tablo 13. Balık Yeme Sıklığına göre Vitamin B12 Değerleri

Sıklık	Sayı	Ortalama ± St. Sapma
Hiç yemeyen	165	238.7 ± 111.9 (116 - 930)*
Nadir yiyen	338	248.0 ± 127.5 (99 - 1230)
Ayda bir yiyen	344	270.4 ± 144.7 (102 - 1524)
Haftada bir veya daha çok yiyen	262	285.0 ± 151.4 (100 - 1500)
TOPLAM	1109	262.3 ± 137.7 (99 - 1524)

* En az – en çok değerler

Son 3 gün içinde et yemeği yeme durumuna göre veriler değerlendirildiğinde yiyenlerle yemeyenler arasında Vitamin B12 değerleri açısından anlamlı fark bulunamadı. Fakat son 3 günde et yemeği yiyenler arasında bir karşılaştırma yapıldığında balık yiyenlerde vitamin düzeyi tavuk yiyenlere göre anlamlı olarak yüksek çıktı ($p<0.05$) (Tablo 14). Sakatat yeme sıklığına göre de gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 15).

Tablo 14. Son 3 gün içinde et yemeği yeme durumuna göre Vitamin B12 değerleri

Son 3 gün içinde et yeme durumu	Sayı	Ortalama ± Standart Sapma
Yemeyenler	174	263.4 ± 158.3 (112 - 1230)*
Kırmızı et	538	260.7 ± 134.8 (100 - 1524)
Balık	177	290.9 ± 146.9 (110 - 1500)
Tavuk	220	242.4 ± 115.0 (99 - 1200)
TOPLAM	1109	262.3 ± 137.7 (99 - 1524)

* En az – en çok değerler

Tablo 15. Sakatat yeme sıklığına göre Vitamin B12 değerleri

Sakatat yeme sıklığı	Sayı	Ortalama ± Standart Sapma
Hiç yemeyen	752	257.2 ± 132.4 (99 - 1524)*
Nadiren yiyen	268	271.1 ± 157.6 (103 - 1500)
Ayda birkaç kere yiyen	89	278.8 ± 114.6 (128 - 790)
TOPLAM	1109	262.3 ± 137.7 (99 - 1524)

* En az – en çok değerler

Kahvaltıda en çok tercih edilen besin açısından vitamin B12 değerleri karşılaştırıldığında, tereyağı tüketenlerde vitamin B12 düzeyi hiç kahvaltı yapmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo16).

Tablo 16. Kahvaltıda en fazla tercih edilen gıdaya göre Vitamin B12 değerleri

Tür	Sayı	Ortalama± St.Sapma
Kahvaltı Yapmayan	24	220.0 ± 89.1 (130 – 481)*
Reçel/Bal	60	263.6 ± 134.6 (108 – 938)
Tereyağı	45	303.9 ± 187.9 (140 – 1200)
Yoğurt-Peynir-Yumurta	613	263.0 ± 130.8 (99 – 1524)
Zeytin	152	237.0 ± 134.2 (103 – 1500)
Anne sütü	59	248.3 ± 179.2 (116 – 1230)
Anne sütü+ ek gıda	52	288.5 ± 136.1 (140 – 655)
Diğer	104	281.2 ± 136.4 (120-1135)
TOPLAM	1109	262.3 ± 137.7 (99 – 1524)

* En az – en çok değerler

Yenidoğan ve 25. ayağa kadar olan (ilk 2 yaş grubu) 135 çocuğun anne sütü, ek gıda alma veya almama durumuna göre vitamin B12 değerleri kıyaslandığında sadece ek gıda ile beslenenlerde vitamin B12 seviyesi sadece anne sütü ile beslenenlere göre önemli derecede yüksekti ($p<0.05$) (Tablo17).

Tablo 17. İlk 2 yaşta beslenme durumuna göre Vit B12 değerleri

Beslenme durumu	Sayı	Ortalama \pm St. Sapma
Sadece ek gıda alanlar	26	344.0 \pm 190.1 (137 - 938)*
Sadece Anne sütü alanlar	58	249.5 \pm 180.6 (116 - 1230)
Anne sütü + Ek gıda alanlar	51	281.3 \pm 127.1 (140 - 655)
TOPLAM	135	279.7 \pm 166.8 (116 - 1230)

* En az – en çok değerler

Kahvaltıda içilen içeceğe göre veriler değerlendirildiğinde süt içen çocukların vitamini B12 düzeyi, çay içen veya hiçbir şey içmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Kahvaltıda içilen içeceğe göre Vitamin B12 değerleri

Tür	Sayı	Ortalama \pm St.Sapma
İçmeyenler	31	244.8 \pm 75.3 (152 – 451)*
Çay	783	252.6 \pm 136.8 (99 – 1524)
Süt	239	297.5 \pm 145.1 (101 – 1135)
Meyve suyu/Diğer	56	257.4 \pm 121.76 (133 – 707)
TOPLAM	1109	262.3 \pm 137.7 (99 – 1524)

* En az – en çok değerler

5. TARTIŞMA

Sağlık hizmetlerinin yaygınlaşması, halkın bilgi seviyesinin yükselmesi koruyucu sağlık hizmetlerinden faydalanan kitleyi artırmış, önceden sık rastlanan A ve D avitaminozları gibi birçok hastalığın sıklığının azalmasına yol açmıştır. Bu arada vitamin B12 eksikliği gibi hastalıklar dikkati çekmeye başlamıştır. Meksika'nın bazı bölgelerindeki okul çocuklarının %22'sinde vitamin B12 eksikliği tespit edilmiştir (53).

Ülkemizdeki durum ise belli değildir. Fakat son zamanlarda konuya ait yayınların dikkati çekecek kadar artmış olması, ülkemizde de vitamin B12 eksikliğinin önemli bir sağlık meselesi haline geldiğini göstermektedir (3,54-56). Bölgemizde de durumun yurdumuzun diğer kısımlarından farklı olmadığı söylenebilir (1).

Vitamin B12 vücutta önemli tepkimelerde koenzim olarak görev gören, bilhassa hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli olan DNA yapımında rol alan bir vitamindir. Eksikliği özellikle kan ve sinir sisteminde ciddi bozukluklara yol açmaktadır. Tanısı geç konulan hastalarda ağır kansızlık ile birlikte gelişme geriliği, salıklık, bellek kaybı, kişilik değişikliği, bunama, çökkünlük, anormal hareketler, huzursuzluk, okul başarısında azalma gibi bulgular ortaya çıkar. Bebeklerdeki vitamin B12 eksikliği ise zeka geriliği gibi ömür boyu devam edecek, kişinin hayatını etkileyecek bir bozukluğa yol açabilmektedir (57-61).

Çocuklarda vitamin B12 eksikliğinin sebepleri yetersiz alım, yetersiz emilim, vitaminin taşınması ve metabolizması ile ilgili doğuştan olan bozukluklardır (7,11,13). Sebepler içinde en sık rastlanılanının yetersiz alım olduğu söylenebilir. Vitamin B12 eksikliği tespit edilen bebeklerin hemen hemen sadece anne sütüyle beslenmesi (54,56,62,63), etyemez annelerin bebeklerinde sıklıkla vitamin B12 eksikliğinin görülmesi, bebekteki eksikliğin annedeki eksikliğe bağlı olduğunun göstergesidir (64). Bunun başlıca sebebi yoksulluğa bağlı olarak hayvani gıdaların yeterince alınamamasıdır (3,56).

Vitamin B12 fetusa aktif olarak taşınır. Yenidoğanın serum kobalamin seviyesi annenin yaklaşık iki mislidir (24). İyi beslenmiş bir annenin yeni doğmuş bebeğinde 25 mcg vitamin B12 vardır. Anne sütündeki vitamin B12 az bile olsa 1 yıl yetebilir (65). Vitamin B12 eksikliği olan anneden doğan bebeklerde, serum ve doku vitamin B12 seviyesi düşük olmasına rağmen, bu bebekler ekseri normal kan sayımı değerlerine sahiptir ve vitamin eksikliği belirtisi göstermezler. Fakat vitamin B12 depoları yeterli değildir. Eğer doğumdan sonra annede vitamin B12 eksikliği devam ederse ve bebeğin yegâne besin kaynağı anne sütü ise bebekte zamanla eksiklik belirmeye başlar. Çünkü anne sütündeki

vitamin seviyesi anne serumundakinin aynısıdır. İlk 2 haftada anne sütünde bulunan vitamin B12 seviyesi giderek azalır, 35. hafta civarında yarı seviyeye iner (66). Annede kobalamin eksikliği esas olarak ya anne diyetinde vitaminin eksik olmasına veya annede gizli veyahut belirgin pernisiyöz anemi bulunmasına bağlıdır. Annede vitamin eksikliğine yol açabilecek diğer sebeplerin olma ihtimali daha düşüktür. Diyetteki vitamin eksikliğinin başlıca sebebi ise fakirlik sebebiyle et alınamamasıdır.

Vitamin B12'nin bir özelliği normal değerlerinin ırklar, toplumlar arasında farklar göstermesidir (4,68,69). Bu özellik bulunulan toplum için geçerli normal değerlerin tespitini gerektirir. Aksi halde sonuçların yorumlanmasında yanlışlıklar ortaya çıkacaktır. Tablo 19, 20 ve 21'de konuyla ilgili çeşitli yabancı çalışmalar özetlenmiştir (4,6,30,49,50,67-81). Bu tablolar incelendiğinde araştırılan gruplarda sayı, yaş yönünden büyük farklılıklar görülmektedir. Hatta birçok araştırmanın hangi yaştakilerde yapıldığı belirtilmemiştir. Ayrıca yöntemler arasında da farklılıklar vardır. Bu durum sağlıklı karşılaştırmayı engellemektedir. Ortega da (70) ülkesi İspanya'daki çalışmaları topluca değerlendirdiğinde aynı hususu belirtmiştir. Carmel (5), en yüksek vitamin B12 düzeylerinin siyah ırkta, en düşük düzeylerin ise Hindistan, Afrika ve Pakistan'da olduğunu bildirmiştir. Son yayınlar ise Avrupa toplumlarındaki seviyelerin oldukça yüksek olduğunu göstermektedir (70,81).

Çocuklarda vitamin B12 seviyesi ile yapılan yabancı çalışmalar gözden geçirildiğinde Davis ve arkadaşlarının (76) çalışmasında, 4-37 haftalık bebeklerde %5 sınırın bizim sonucumuzdan düşük, %95 sınırın ve ortalamanın ise yüksek olduğu (bizim çalışmamızda 138-635 pg/ml, Davis'in çalışmasında 120-800 pg/ml) görülmektedir. Bunun dışındaki diğer çalışmalarda ise bulunan değerlerin (ortalama ve yüzdeler sınırlar olarak) bizim sonuçlarımızdan yüksek olduğu görülmektedir (30,50,70,74,75,77-80). Bu farklılığa çalışmaya alınma şartları başta olmak üzere çeşitli sebepler yol açmış olabilir. Davis ve arkadaşları (76) bebeklerde sadece sağlıklı ve anne sütü alıyor olmayı şart olarak kabul etmiştir. Bebek ve kordon kanındaki seviye annedeki seviye ile yakından ilişkilidir (65,82). Halbuki annenin hamileliğinde ve doğum sonrasında kullanabileceği vitamin B12 bulunduran ilaçlar, bebeğe verilebilecek benzer ilaçlar seviyeyi artırıcı tesir yapar. Diğer araştırmacılarından da sadece Huemer ve arkadaşları (78) vitamin kullanmamayı çalışmasında

Tablo 19. Erişkinlerde Vitamin B12 ile ilgili yapılan yabancı çalışmalardan örnekler

Araştırmacı, Yayın Yılı	Yapıldığı yer	Çalışmaya alınma şartları	Kişi sayısı	Vitamin B12 Seviyesi	Sonuç
Hansen PK, 1980	Danimarka		147	Grönland Eskimolarında : 560 Danimarka halkında : 315	
Nexo E, 1983	Danimarka	Rastgele seçilmiş	39	21-30Y : δ 425 (225-620) pmol/L	Yaş ile düzey giderek azalmış
Kwee H.G, 1985	ABD	Sağlıklı olmak, gebe olmamak, vitamin B12 ilacı almamak	98	18-65Y : Beyazlar : η 382±131.3 (127-632) pg/ml 18-65Y :Siyahlar : 546±197.5 (195-943) pg/ml	Siyahlarda beyazlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş
Saxena S, 1987	ABD	Sağlıklı olmak, düzenli doğum kontrol ilacı-sara ilacı-vitamin kullanmamak	233	Siyahlar : β 577 (208-1272) pg/ml Beyazlar: 427 (155-840) pg/ml Latin-Amerikalılar : 483 (253-965) pg/ml	Siyahlarda ve Latin Amerikalılarda beyazlara göre anlamlı yükseklik saptanmış, grupların kendi içlerinde cinsiyet farkı saptanmamış
Estrada DA, 2000	ABD	Sağlıklı olmak	100	25-35Y : Siyahlar : α 490.8±153.1 pg/ml 25-35 Y : Beyazlar : 382.8±115.8 pg/ml	Siyahlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuş
Ortega, 2001	İspanya	76 çalışma taranmış	280	65-89 Y : α 627.3±94 pg/ml	Bu ülkede alınması önerilen günlük B12 miktarı 0.9-2.2mcg iken alınan 8-9mcg imiş. İnsanların %0-18'inde kan seviyesi düşükmüş.
Wahlin A, 2002	İsveç	Betula projesinde yer almak, şiddetli duyu bozukluğu-zeka geriliği-organik beyin hastalığı olmamak ve vitamin B12 düzeyini etkileyen ilaç almamak	961	Genel : α 312.88±135.98 (13-1770) pmol/L 35-40Y : 332.1±111.9 pmol/L 75-80Y : 287.9±173.5 pmol/L	Vitamin B12 düzeyleri yaşla azalıyor; cinsiyet, eğitim durumu, sigara-alkol kullanımı ve VKD vitamin B12 düzeyini etkilemiyor
Kim MK, 2003	Kosta Rika	Rastgele seçilmiş	240	19-65Y : Şehirli : α 498±320 pmol/L 19-65Y : Köylü : 438±260 pmol/L	Aradaki fark anlamlı bulunmamış
Nilsson K, 2003	İsveç	Sağlıklı olmak ve vitamin kullanmıyor olmak	117	32-65 Y : γ 232 (147-405) pmol/L 66-95 Y : 233 (95-407) pmol/L	
Tovar AR, 2003	Meksika	Sağlıklı olmak, adet döneminde olmamak, en az 6 aydır ilaç veya vitamin kullanmamak	33	18-49Y : Şehirli : α 414.8±90.9 pmol/L 18-49Y : Köylü : 457.1±137.4 pmol/L	Sonuçlar 2 grupta da benzer çıkmış

α Ortalama±s.sapma, β Ortanca (P_{2.5}-P_{97.5}), γ Ortanca (P₅-P₉₅), δ Ortanca(en az-ençok), η Ortalama±s.sapma (en az-en çok).
Uluslararası birim sistemine göre pg/ml'yi pmol/L'ye çevirim katsayısı 0.74'tür (pmol/L=pg/ml X 0.74)

Tablo 21. Avrupa’da vitamin B12 ile ilgili yapılan bazı çalışmalardan örnekler *

Araştırmacı, YayınYılı	Yapıldığı yer	Çalışmaya alınma şartları	Kişi sayısı	Vitamin B12 Seviyesi ^α
Alfthan, 2003	Finlandiya	Sağlıklı olmak	643	25-74 Y: Erkek : 371 pmol/L Kadın : 391 pmol/L
Hartman, 2001	Finlandiya	Sağlıklı olmak	300	50-69 Y : 460 pmol/L
Nurk, 2004	Norveç	Sağlıklı olmak	7031	41-42 Y : Erkek : 370 pmol/L Kadın : 337 pmol/L 65-67 Y : Erkek : 360 pmol/L Kadın : 391 pmol/L
Hultdin, 2005	İsveç	Sağlıklı olmak	514	40,50,60 Y : Erkek :300 pmol/L
Van Guelpen, 2005	İsveç	Sağlıklı olmak	671	30,40,50,60 Y : 316 pmol/L
Chambers, 2000	İngiltere	Sağlıklı olmak	507	35-60 Y : 357 pmol/L
de Bree, 2003	Hollanda	Sağlıklı olmak	2051	20-65 Y : 284 pmol/L
Verhoef, 1997	Hollanda	Sağlıklı olmak	100	25-65 Y : 248 pmol/L
Durga, 2005	Hollanda	Sağlıklı olmak	801	50-70 Y : 289 pmol/L
Rauh, 2001	Almanya	Sağlıklı olmak	172	26-50 Y : 345 pmol/L
Wolters, 2003	Almanya	Sağlıklı olmak	178	60-70 Y : 290 pmol/L
Dierkes, 2001	Almanya	Sağlıklı olmak	336	0-65 Y : Erkek : 222 pmol/L Kadın : 230 pmol/L
Mayer, 2001	Çek Cumh.	Sağlıklı olmak	543	35-65 Y : Erkek : 359 pmol/L Kadın : 397 pmol/L
Vesela, 2005	Çek Cumh.	Sağlıklı olmak	511	18-65 Y : 278 pmol/L
Cafolla, 2000	İtalya	Sağlıklı olmak	201	20-60 Y : Erkek : 434 pmol/L Kadın : 422 pmol/L
Sofi, 2005	İtalya	Sağlıklı olmak	520	20-60 Y : Erkek : 281 pmol/L Kadın : 294 pmol/L
Girelli, 2003	İtalya	Sağlıklı olmak	222	57.5±13 Y : 304 pmol/L
Planel, 2003	İspanya	Sağlıklı olmak	652	25-60 Y : Erkek :367 pmol/L Kadın : 376 pmol/L 25-39 Y : Genel: 396 pmol/L 40-49 Y : Genel : 314 pmol/L 50-60 Y : Genel : 364 pmol/L
Henriquez, 2004	İspanya	Sağlıklı olmak	601	18-75 Y : 326 pmol/L
Vrentzos, 2004	Yunanistan	Sağlıklı olmak	152	40-77 Y : 326 pmol/L

* Dhonukshe-Rutten’in çalışmasından (81) özetlenmiştir.

α Ortalama

Tablo 20. Çocuklarda Vitamin B12 ile ilgili yapılan yabancı çalışmalardan örnekler

Araştırmacı, Yayın Yılı	Yapıldığı yer	Çalışmaya alınma şartları	Kişi sayısı	Vitamin B12 Seviyesi	Sonuç
Hages M, 1984	Almanya		165	1-5Y : κ 591.7 (257-1349) pg/ml 6-10Y : 556.4 (234.4-1349) pg/ml 11-15Y : 468.1 (204.2-1071.5) pg/ml	
Osifo B.O.A,1985	Nijerya	Sağlıklı olmak ve kızlar için adet döneminde olmamak	240	12-17Y : Genel : η 615±258 (280-1400) pmol/L 12-17Y : Erkeklerde: 554±202 (290-1150) pmol/L 12-17Y : Kızlarda : 687±298 (280-1400) pmol/L	Kızlarda erkeklere göre yüksek ve bu da B12 seviyesinin hormonların kontrolünde olabileceğini düşündürüyor
Davis R.E,1986	Avustralya	Sağlıklı olmak, Anne sütü almak	223	4-37 hafta : θ 334 (120-800)pg/ml	Anne sütüyle beslenenlerde mama veya inek sütü ile beslenenlere göre düşük bulunmuş
Hicks JM,1993	ABD	Rastgele seçilmiş	1486	0-1Y : Kızlarda : π 168-1116 pmol/L 0-1Y : Erkeklerde: 216-891 pmol/L 13-18Y : Kızlarda : 158-637 pmol/L 13-18Y : Erkeklerde: 134-605 pmol/L	
Ortega,2001	İspanya	76 çalışma taranmış	1490	0-15 yaş: η 679.7±127 pg/ml	Bu ülkede alınması önerilen günlük B12 miktarı 0.9-2.2 iken alınan 8-9mcg imiş. İnsanların %0-18'inde kan seviyesi düşükmüş.
Shen M-H, 2002	Tayvan	Son 3 gün içinde normal diyetine devam etmek	1235	12-15Y : Erkekler : κ 444.8±158.4 pg/ml 12-15Y : Kızlar : 495.0±181.3 pg/ml	Erkeklerde daha düşük bulunmuş
Leoncini R,2004	Mozambik	Standart bir diyetle beslenen sağlıklı çocuklar	173	6-16Y : η 782.7±537.1 pg/ml *	Benzer yaş grubundaki İtalyanlarda 520±190 bulunmuş
Huemer M, 2006	Avusturya	Sağlıklı olmak, vitamin veya başka ilaç kullanmamak	264	2-5Y : κ 572 (202-1345) pg/ml 6-9Y : 559 (201-1050) pg/ml 10-13Y : 437 (163-889) pg/ml 14-17Y : 355 (142-736) pg/ml	Cinsiyet göre fark yok ve yaşla düzey azalmış
Obeid R, 2006	Almanya	17 yaş üzeri sağlıklı gebelerin çocukları, erken doğum-anne karnında büyüme geriliği olan bebekler de dahil edilmiş	92	Kord kanı : κ 268(88-1018) pmol/L	Kord kanındaki seviyeler anneninkinden daha yüksek çıkmış
McLean ED, 2007	Kenya	Okul çocuklarından rastgele seçilmiş	120	6-14 Y : η 292±144 pmol/L	Hayvani gıdalarla beslenme seviyeyi yükseltmiş

α Ortalama±s.sapma, η Ortalama±s.sapma (En az-En çok), θ Ortalama (P₅-P₉₅), κ Ortalama (En az-En çok) π P_{2.5}-P_{97.5}.

* Yazıda folik asit ve kobalamin birimleri karıştırılmış olabilir.

Uluslararası birim sistemine göre pg/ml'yi pmol/L'ye çevirim katsayısı 0.74'tür (pmol/L=pg/ml X 0.74)

bir şart olarak belirtmiştir. Çalışmaya alınma şartlarındaki farklılıklar, bu sebeple sonuçları etkileyebilecek bir husus olarak belirtilebilir.

Yabancı araştırmalarla bizim sonuçlarımız arasındaki farklılığın bir sebebi de beslenme alışkanlıkları olabilir. Besin öğelerinin toplumumuzdaki günlük alım miktarıyla ilgili bir çalışmadan haberdar değiliz. Batı toplumlarında marasmus, kwashiorkor gibi beslenme bozukluklarına rastlanmaması, aksine şişmanlık gibi aşırı beslenmeyle ilgili hastalıkların fazla görülmesi, o toplumların iyi, hatta fazla beslendiğini gösteren özelliklerdir. Mesela Finlandiya’da günlük 2mcg vitamin B12 alınması tavsiye edilmişken günlük alım 7.4-11mcg olarak hesaplanmıştır (81). Acaba haftada 2 kere kırmızı et yemeyi vitamin B12’den yeterli beslenme şartı olarak kabul etmemiz yanlış bir kabul olabilir mi? Katılımcılara haftada en az 2 kere kırmızı et yeme dışında beslenme ile ilgili başka bir şart söylenmedi. Beslenme alışkanlıklarıyla ilgili elde edilen değerler katılımcıların haftada en az 2 kere kırmızı et yediğini dolaylı olarak doğrulamaktadır. Eğer katılımcılar öğün olarak az et yemelerine rağmen, haftada en az 2 kere kırmızı et yediklerini söylemiş olsalar, vitamin B12 seviyesinin düşük olması beklenir. Bu durumda her gün et yediğini, balığı, kahvaltıda hayvani gıdaları tercih ettiğini belirtenlerde bulunacak seviye bunları tercih etmeyenlere göre önemli seviyede farklılık göstermelidir. Halbuki sonuçlar gözden geçirildiğinde önemli farklılık görülmemektedir. Bu miktarda yenilen et, ayrıca diğer hayvani gıdaların tüketilmesiyle, fark çıkarmayacak kadar yeterli vitamin B12 seviyesini sağlamıştır. Bu da haftada en az 2 kere kırmızı et yediğini ifade edenlerin sözlerine güvenilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu durumda araştırmamızdaki düşük değerleri açıklayacak 2 husus akla gelmektedir;

- 1) **Etnik Farklılık:** Bazı araştırmacılar (4,68,69) siyah ve beyaz ırk arasında vitamin B12 seviyeleri yönünden farklılıklar olduğunu belirtmişlerdir. Mesela Kwee ve arkadaşları (4), sağlıklı, gebe olmayan, vitamin B12 ilacı almayan 18-65 yaş grubu beyazlarda vitamin B12 seviyesini 382 ± 131.3 pg/ml, siyahlarda 546 ± 197.5 pg/ml olarak bulmuş ve aradaki farkın önemli olduğunu belirtmiştir. Benzer bir özellik diğer toplumlar arasında da olabilir. Acaba bizim sonuçlarımızı da etkileyen etnik bir özellik olabilir mi? Bu soruya kesin bir cevap vermek konuyla ilgili araştırmalar az olduğu için yanlış olacaktır. Fakat bunun aksini düşündüren deliller de söz konusudur. Avusturya’da yapılan, sağlıklı olma ve vitamin B12 kullanmama şartının olduğu, 2-17 yaşındaki vakaların incelendiği bir çalışmaya katılanların 56’sı Türk olarak belirtilmiştir (78). Oradaki Türk çocuklarının vitamin B12

seviyesi 592 ± 70 pg/ml iken Avusturyalı çocukların seviyesi 469 ± 79 pg/ml bulunmuştur. Bu durum Avusturyalılarla aynı bölgede, benzer beslenme imkânlarına sahip Türk'lerin vitamin B12 seviyelerinin düşük olmadığını göstermektedir.

- 2) **Gıdaların vitamin B12 içeriği:** Vitamin B12'nin kaynağı hayvani gıdalardır. Hayvanlar ise bu vitamini kendileri üretmemektedir. Vitamin B12 ihtiva eden minidirileri beslenirken besin maddeleriyle birlikte alarak vitamin B12 ihtiyaçlarını karşılamaktadırlar (83). Acaba bölgemiz topraklarında kobalt, kobaltı kullanarak vitamin B12 üreten minidiriler gibi öğeler az olduğu için, bölge hayvanlarında dolayısıyla bunların ürünlerinde ve onlarla beslenen halkımızda vitamin B12 miktarı az olabilir mi? Böyle bir varsayımı doğrulayacak veya reddettirecek bilgiye sahip değiliz.

Ülkemizde vitamin B12 ile ilgili yapılan yayınlar sınırlı sayıdadır (Tablo 22). Sayı, yaş ve yöntem açısından ülkemizdeki yayınlar arasında da önemli farklılık görülmektedir. (31,42,84-87). Bu çalışmalar gözden geçirildiğinde Yılmaz (31), Aköz (86) ve Karademir (42) gruplarının çalışmalarında elde ettiği sonuçlar bizimkine benzemektedir. Yılmaz ve arkadaşları sadece kansızlığı olmama şartının arandığı Ankara'da yaptıkları çalışmada referans aralığını 118-635 pg/ml ($P_{2.5}$ - $P_{97.5}$) olarak bulmuşlar ve kullandıkları kitin 180-900 pg/ml olan referans aralığının, Türk toplumu için 118-635 pg/ml olarak değiştirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Her ne kadar çalışmaya alınma şartlarımız aynı olmasa da katılımcılarının sayısının oldukça yüksek (1120 kişi) olması sebebiyle biz Yılmaz'ın sonuçlarının Ankara bölgesini Zamani'nin (84) çalışmasından daha iyi yansıtacağını düşünüyoruz. Çünkü Zamani'nin çalışması 40 kişide yapılmıştır. Aköz'ün (86) Konya'da 5400 kişide yaptığı çalışmanın sonuçlarının da, kişi sayısının çok olması sebebiyle güvenilir olduğunu düşünüyoruz. Karademir ve arkadaşlarının (42) İstanbul'da 204 bebekte, doğumda, 2 aylıkken ve 4 aylıkken buldukları vitamin B12 sonuçları, bizim çalışmamızla oldukça benzerdir. Yiğitoğlu (85) ve Öncel'in (87) araştırmalarının sonuçları ise bizimkinden yüksektir. Bunun sebebi başta çalışmaya alınma şartları olmak üzere, o bölgelerdeki beslenme alışkanlıkları, çalışma yöntemlerinin farklılığı gibi sebepler olabilir. Mesela Öncel ve arkadaşları (87), Diyarbakır il merkezinde öğrenim gören 12-22 yaş grubu okul çocuklarında vitamin B12 düzeylerini araştırmış, çalışmaya alınan öğrenciler rasgele seçilmiştir. Yiğitoğlu da (85) Erzurum'da yaptığı çalışmada, alınma şartı olarak

Tablo 22. Vitamin B12 ile ilgili yapılan ülkemizdeki çalışmalar

Araştırmacı, Yayın yılı	Yapıldığı yer	Çalışmaya Alınma Şartları	Kişi sayısı	Vitamin B12 Seviyesi	Sonuç
Zamani V,1986	Ankara	Sağlıklı ve Hb>10g/dl Olmak	40	6ay-18Y: ${}^{\eta}$ 558±268 (200-1250) pg/ml	Cinsiyet farkı yok Seviye yaş ile azalıyor
Yılmaz M, 2003	Ankara	Kansızlığı olmamak	1120	${}^{\pi}$ 118-635 pg/ml	Sonuçlar kullanılan kitteki referans aralığından düşük bulunmuş.
Yığıtoğlu R, 1990	Erzurum	Sağlıklı olmak	348	Genel : ${}^{\eta}$ 5-9Y : 419±170 pg/ml (200-800) 10-14Y : 445±164 pg/ml (200-955) Erkekler : 5-9Y : 434±195 pg/ml (200-880) 10-14Y : 456±169 pg/ml (217-955) Kızlar : 5-9Y : 402±135 pg/ml (200-790) 10-14Y : 433±160 pg/ml (200-753)	10-14 yaş grubundaki değerler 5-9 yaş grubundan yüksektir, fakat fark önemsizdir. Seviye erkeklerde istatistik açıdan önemli olmasa da yüksektir.
Aköz M, 2003	Konya	Laboratuvara gelen tüm vitamin B12 istekleri	5400	${}^{\xi}$ 293±211.7 pg/ml (81.29-504.71)	
Öncel K, 2004	Diyarbakır	Şart belirtilmemiş, rastgele seçilmiş çocuklarda yapılmış	889	12-20Y : Genel : ${}^{\eta}$ 331.5±144 pg/ml (107.9-1070) 12-20Y : Erkekler:325.6±138,9 pg/ml (107.9-1070) 12-20Y : Kızlar : 343.4±153,4 pg/ml (111.3-1006)	Önemli cinsiyet farklılığı yok
Karademir F, 2007	İstanbul	Doğuştan anomali-metabolik hastalık olmaması,Annelerinin et yemez olmaması ve gebeliklerinde folik asit desteği almış olması	204	Doğumda : ${}^{\kappa}$ 238 (94-706) pg/ml 2 aylıkken : 243 (141-615) pg/ml 6 aylıkken : 263(110-958) pg/ml	Homosistein yenidoğan ve sütçocukluğunda vitamin B12 düzeyini göstermede idrar MMA'inden daha güvenilirdir.
Bizim çalışmamız	Konya	Sistemik hastalığı olmamak, Haftada en az 2 kez kırmızı etle besleniyor olmak, vitamin ya da ilaç kullanmamak, sigara-alkol kullanmamak	1106	Kord Kamı: Genel : ${}^{\zeta}$ 250.1±235 (126-793)pg/ml Yenidoğan:Genel : 262.6±201.5(127-775)pg/ml 1 ay-24Y : Genel : 263±127 (135-470) pg/ml 1 ay-24Y : Erkekler: 263±124 (134-506) pg/ml 1 ay-24Y : Kızlar :264±132.5(135-470) pg/ml	Cinsiyet farkı yok, Seviye yaş, ağırlık, boy, VKD arttıkça azalıyor

${}^{\eta}$ Ortalama±s.sapma (En az-En çok), ${}^{\chi}$ Ortalama±s.sapma (P₅-P₉₅), ${}^{\xi}$ Ortanca±s.sapma (P₅-P₉₅), ${}^{\pi}$ P_{2,5}-P_{97,5}, ${}^{\kappa}$ Ortalama (En az-En çok)
Uluslararası birim sistemine göre pg/ml'yi pmol/L'ye çevirim katsayısı 0.74'tür (pmol/L=pg/ml X 0.74)

sadece sağlıklı olma şartını koymuştur. Çalışmaya alınma şartları ve beslenme koşulları dışında yine daha önce yukarıda belirttiğimiz bölgelerarası hayvani gıdalardaki vitamin B12 düzeyini farklılığının da sonuçların farklı çıkmasında önemli bir sebep olabileceğini düşünüyoruz. Bizimki de dâhil olmak üzere ülkemizde yapılan 4 çalışmanın sonuçlarının benzerliği, toplumumuz için referans değerlerinin daha düşük olması gerektiğini telkin etmektedir.

Konuyla ilgili yerli, yabancı araştırmalarda değişik sonuçların elde edilmesinin bir diğer sebebi de çalışma yöntemlerinin farklılığı olabilir. Yapılan tüm çalışmalarda farklı yöntemlerin kullanıldığını görüyoruz. Biz çalışmamızda vitamin seviyelerinin ölçümü için hastanemiz biyokimya laboratuvarında kullanılmakta olan Beckman kitlerini kullandık. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz 127-590 pg/ml referans aralığı, kullandığımız kitlerin referans aralığından (180-914 pg/ml) farklı çıkmıştır. Özellikle %2.5 çizgisinde 53 pg/ml'lik fark olması dikkat çekicidir. Amerika'da sadece 160 kişide çalışılarak piyasaya verilen bu kitin referans aralıklarını doğru kabul ettiğimiz takdirde, vitamin B12 düzeyi 127 ile 180 pg/ml arasında çıkanların vitamin seviyelerini yetersiz olarak düşünmek gerekecektir. Çalışmamızda bu aralıkta 190 (%16.3) hasta bulunmaktadır. Yani bu kit %16.3 hastamızda vitamin B12 eksikliği olmadığı halde, eksiklik varmış gibi (yalancı pozitiflik) göstermektedir. %16.3 gibi bir yalancı pozitiflik oranı olan bir kitin kullanılması ne derece doğrudur? Christenson ve arkadaşları (88) 154 sağlıklı vakada yaptıkları referans çalışmasında 2 farklı kitle vitamin B12 referans değerlerini araştırmış ve SimulTRAC-S kiti ile referans aralığını 116-817 ng/L, Quantaphase kiti ile ise 205-810ng/L olarak bulmuşlardır. Sonuçlar arasındaki farklılığın büyüklüğü dikkat çekicidir. Kitlerin kendi referans aralıkları ise sırasıyla 180-960 ve >200 ng/L olduğu için ayrıca ilk kitle %9 vakada yanlış pozitiflik oranı tespit edilmiştir. Christenson ve arkadaşları bu sebeple hastaların değerlendirilmesinde bir kitin kullanılmaya başlamadan önce o toplumda normal aralık çalışmalarının yapılmasını önermişlerdir. Kumar ve arkadaşları da (89) Hintlilerde yaptığı çalışmada 3 yöntemi karşılaştırmışlar ve radyoizotop dilüsyon usulünün vitamin B12 tayininde diğer usullere göre tercih edilebileceğini bildirmişlerdir. Ülkemizde kullanılan diğer bazı kitlere de bakıldığında, referans aralıklarının (Abbott: 189-883 pg/ml, DPC-İmmulite 2000: 193-882 pg/ml, Roche: 203.3-891 pg/ml) çalışmada kullandığımız kitten çok da farklı olmadığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda, %16.3 gibi yanlış pozitif sonuçlar verdiği tespit edilen kitin verdiği referans aralığının toplumumuzda kullanılması

yanlış tanı ve tedavilere sebep olabilir. Bu durum kendi kitimizi kendimizin üretmesi ve kendi referans aralığımızı tespit etmemiz gerektiğini düşündürmektedir.

Araştırmamızda ayrıca vitamin B12 seviyesini etkileyebilecek hususlar olarak yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, VKD, ebeveynlerin eğitim durumu ve mesleği, ailenin gelir düzeyi, beslenme alışkanlıklarını inceledik. Yaş, ağırlık, boy, VKD arttıkça vitamin B12 seviyeleri anlamlı olarak azalıyordu. Wahlin (6), Hicks (30), Nexo (49), Huemer (78), McLean (80), ve Zamani (84) de yaş ile vitamin B12 seviyesinin anlamlı olarak düştüğünü bildirmişlerdir. Wahlin (6) ayrıca sigara-alkol kullanımı ve VKD'nin vitamin B12 düzeyini etkilemediğini belirtmiştir. Biz çalışmamızda cinsiyete göre değerlendirme yaptığımızda, 7. ve 14. yaşta kızların, 21. yaşta ise erkeklerin karşı cinse göre vitamin B12 değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözledik. Shen (50) ve Osifo (75) kızlarda vitamin B12 seviyelerinin erkeklerden daha yüksek olduğunu, Wahlin (6), Hicks(30), Saxena (68), Huemer (78), Zamani (84) ve Öncel (87) ise fark olmadığını bildirmişlerdir. Vitamin B12'nin serum düzeyinin ebeveynlerin mesleği ve gelir düzeyinden etkilenmediği belirledik. Bu durum bize bölge halkımızın bilinçli olarak beslendiğini düşündürmüştür. Öncel ise gelir düzeyi düşük ailelerin çocuklarında vitamin B12 düzeylerinin daha düşük olduğunu bildirmiştir. Öncel'in bu bulgusu muhtemelen çalışmasını yaptığı bölgedeki eğitim seviyesinin düşüklüğünden kaynaklanmaktadır. Araştırmamıza katılan annelerin %4.4'ü okur-yazar değilken, Diyarbakır'da bu oran %71.3'tür. Çalışmamızda annesi üniversite mezunu olanlar ile babası lise mezunu olan çocuklarda vitamin B12 serum düzeyi anne ve babası okur-yazar olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olması da, eğitimin beslenmeyi etkileyebilecek bir unsur olduğunu göstermektedir. Araştırmamızda balıkla beslenenlerde vitamin B12 seviyesi, tavukla beslenenlerden anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Baktığımız kaynaklarda böyle bir sonuçtan bahsedildiğini görmedik. Bu durum balıkta vitamin B12 miktarının tavuktakinin en az 10 misli fazla olması ile açıklanabilir (17,20). McLean (80) ve Öncel (87) de hayvani gıdalarla beslenmenin seviyeyi yükselttiğini belirtmişlerdir. Ek gıda alan bebeklerde sadece anne sütü alanlara göre vitamin B12 seviyeleri daha yüksek bulmamız şaşırtıcı değildir. Çünkü bebeklere ek gıda olarak ekseri süt ile hazırlanmış gıdalar verilir. İnek sütünün vitamin B12 miktarı anne sütünün 5 katı kadardır. Davis (76) ve Karademir (42) de sadece anne sütü ile beslenen bebeklerin vitamin seviyelerinin inek sütü ve formül mama ile beslenenlere göre düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, çalışmamızda, hayatın ilk gününden 25 yaşına kadar olan 1109 kişide vitamin B12'nin, referans değerlerini belirledik. Değerlendirmenin daha kolay yapılabilmesi için yaş ve cinsiyete göre vitamin B12 eğrileri oluşturduk. Bu referans değerlerinin ve eğrilerin bölgemizdeki hekimler ve laboratuvarlar tarafından kullanılabilceğini düşünüyoruz.

6. SONUÇ

1109 kişiyi kapsayan bu araştırma 1 Mayıs 2006 – 31 Mart 2007 tarihleri arasında yapıldı. Bunlardan kordon kanı incelemesi yapılan 54 bebek Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Doğum kliniğinde dünyaya gelmişti. Diğerleri Konya il merkezindeki 5, 10, 24, 25 no'lu sağlık ocaklarına müracaat eden ve yaşları 0-24 yaş arasında değişen kişilerdi. Sonuç olarak çalışmamızda:

1. Vitamin B12 serum referans değeri olarak P_{2.5}-P_{97.5} aralığında erkeklerde 127-576 pg/ml, kızlarda ortalama 127-606 pg/ml olmak üzere, genelde ortalama 127-590 pg/ml olarak bulundu. P₅-P₉₅ aralığındaki değerler ise erkeklerde 135-465 pg/ml, kızlarda 134-506 pg/ml, ve genelde ise 135-470 pg/ml olarak tespit edildi.
2. Hem kızlarda hem de erkeklerde vitamin B12 düzeyleri yaş, ağırlık, boy, VKD arttıkça anlamlı olarak azalıyordu.
3. Cinsiyete göre değerlendirme yapıldığında, 7. ve 14. yaşta kızların, 21. yaşta ise erkeklerin karşı cinse göre vitamin B12 değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi.
4. Vitamin B12'nin serum düzeyinin ebeveynlerin mesleği ve gelir düzeyinden etkilenmediği belirlendi.
5. Annesi üniversite mezunu olanlar ile babası lise mezunu olan çocuklarda vitamin B12 serum düzeyi anne ve babası okur-yazar olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti.
6. Balıkla beslenenlerde vitamin B12 seviyeleri tavukla beslenenlerden anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi.
7. Son olarak ek gıda alan bebeklerde sadece anne sütü alanlara göre vitamin B12 seviyeleri daha yüksek bulundu.

Araştırmanın en azından bölgemizde vitamin B12 sonuçlarının değerlendirilmesinde referans olarak kullanılabilceğini düşünüyoruz.

7. ÖZET

Eksikliğinde özellikle kan ve sinir sisteminde ciddi hastalıklara yol açan ve serum seviyesi toplumlar arasında farklılık gösteren vitamin B12'nin bölgemizdeki referans değerlerini belirlemeyi ve bu sonuçları toplumumuzdaki çalışmalarda kullanmayı amaçladık.

Toplam 1109 kişiyi kapsayan bu araştırma 1 Mayıs 2006 – 31 Mart 2007 tarihleri arasında yapıldı. Bunlardan kordon kanı incelemesi yapılan 54 bebek Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Doğum kliniğinde dünyaya gelmişti. Diğerleri Konya il merkezindeki 5, 10, 24, 25 no'lu sağlık ocaklarına müracaat eden ve yaşları 0-24 yaş arasında değişen kişilerdi. Çalışma sonucunda vitamin B12 serum referans değeri olarak P_{2.5}-P_{97.5} aralığında erkeklerde 127-576 pg/ml, kızlarda ortalama 127-606 pg/ml olmak üzere, genelde ortalama 127-590 pg/ml olarak bulundu. P₅-P₉₅ aralığındaki değerler ise erkeklerde 135-465 pg/ml, kızlarda 134-506 pg/ml, ve genelde ise 135-470 pg/ml olarak tespit edildi. Değerlendirmenin daha kolay yapılabilmesi için yaş ve cinsiyete göre vitamin B12 eğrileri oluşturduk. Elde ettiğimiz bu verilerin klinik uygulamada bölgemizdeki hastanelerde kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: vitamin B12, referans değerler, çocukluk çağı, Konya

8. SUMMARY

NORMAL SERUM VITAMIN B12 LEVELS IN KONYA REGION

Our objective was to determine normal serum levels of vitamin B12 in Konya region which shows racial differences. When vitamin B12 is deficient it causes especially hematologic, neurologic diseases.

Totally 1109 samples of which 54 were cord bloods of babies born in Department of Obstetrics and Gynecology at Selcuk University and the rest were 1055 healthy subjects who admitted to cottage hospitals numbered 5, 10, 24 and 25. The reference levels obtained for vitamin B12 at P_{2.5}-P_{97.5} range were; 127-606 pg/ml for girls and 127-576 pg/ml for boys. Reference level for the general study group was 127-590 pg/ml. And at P₅-P₉₅ range reference levels were 135-465 pg/ml for boys, 134-506 pg/ml for girls and 135-470 pg/ml for the general study group. To use these reference levels easily in clinical approach, we obtained vitamin B12 curves for girls and boys according to age, separately. We hope that our reference values could be used in our hospitals in Konya region.

Key words: Vitamin B12, reference ranges, childhood, Konya

9. KAYNAKLAR

1. Yavuz H, Önlenebilir bir zeka geriliği sebebi: Bebeklerde vitamin B12 eksikliği. V. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresi, 20-23 Mayıs 2003, Adana/Türkiye.
2. Ecirli Ş, Borazan A, Polat H, Megaloblastik anemi tespit ettiğimiz 123 vakanın değerlendirmesi. XXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi, 2-4 Kasım 2000, İzmir/Türkiye.
3. Koç A, Koçyiğit A, Soran M, Sevinç E, Demir N, Mil Z, Doğum sırasında anne ve bebek kordon kanlarında B12 vitamini, folik asit, demir düzeyleri ve eksiklik durumları. XXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi, 2-4 Kasım 2000, İzmir/Türkiye.
4. Kwee HG, Bowman HS, Wells LW. A racial difference in serum vitamin B12 levels. *J Nucl Med* 1985;26:790-2.
5. Carmel R. Ethnic and racial factors in cobalamin metabolism and its disorders. *Semin Hematol* 1999;36:88-100.
6. Wahlin A, Bäckman Lars, Hultdin J, Adolfsson R, Nilsson L-G. Reference values for serum levels of vitamin B12 and folic acid in a population-based sample of adults between 35 and 80 years of age. *Public Health Nutr* 2001;5:505-11.
7. Coşkun T. B12 Vitamini, *Katkı Pediatri Dergisi*. 2003;25:419-33.
8. Gözükara E. *Biyokimya*. 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001:706-9.
9. Eschenmoser A, Wintner CE. Natural product synthesis and vitamin B12. *Science* 1977;196:1410-20.
10. Yenson M. *İnsan Biyokimyası*. 4. Baskı. İstanbul:Çeliker Matbaacılık, 1981:624-8.
11. 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.
12. Antony AC. Megaloblastic Anemias. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE editors. *Hematology*. New York: Churchill Livingstone Inc, 1995:552-86.
13. Cooper BA, Rosenblatt DS, Whitehead VM. Megaloblastic Anemia. In: Nathan DG, Oski FA, editors. *Hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: W.B. Saunders company, 1993:354-90.
14. Herbert V. Vitamin B-12: plant sources, requirements, and assay. *Am J Clin Nutr* 1988;48:852-8.
15. Albert MJ, Mathan VI, Baker SJ. Vitamin B12 synthesis by human small intestinal bacteria. *Nature* 1980;283:781-2.
16. World Health Organisation, Food and Agricultural Organisation of the United Nations. Vitamin B12. In *Vitamin and mineral requirements in human nutrition*. Second edition. 2004:279-88.
17. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annu Rev Nutr* 2004;24:299-326.
18. Adkins Y, Lönnerdal B. Potential host-defense role of a human milk vitamin B-12-binding protein, haptocorrin, in the gastrointestinal tract of breastfed infants, as assessed with porcine haptocorrin in vitro. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1234-40.
19. Gürdöl F, Ademoğlu E. *Biyokimya*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, 2006:599-602.
20. Baysal A. *Beslenme*. 8. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 1999:219.
21. Santi DV, Masters SB. Agents used in anemias; Hematopoetic Growth Factors. In: Katzung BG, editor. *Basic&Clinical Pharmacology*. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill. 2001:549-63.
22. Milman N, Bergholt T, Byg K-E, Eriksen L, Hvas A-M. Reference intervals for haematological variables during normal pregnancy and postpartum in 434 healthy Danish women. *Eur J Haematol* 2007;79:39-46.
23. Milman N, Byg K-E, Bergholt T, Eriksen L, Hvas A-M. Cobalamin status during normal pregnancy and post partum: a longitudinal study comprising 406 Danish women. *Eur J Haematol* 2006;76:521-5.

24. Herbert V. Recommended dietary intakes (RDI) of vitamin B-12 in Humans. *Am J Clin Nutr* 1987;45:671-8.
25. Bhagavan NV. *Medical Biochemistry*, 4th ed. San Diego: Jones and Bartlett Publishers, 1992:905-11.
26. Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G Abdelgheni MB, Perrin AE et al. Vitamin B12(cobalamin) deficiency in elderly patients, Review. *CMAJ* 2004;171:251-9.
27. Gräsbeck R. Nutritional Anemias. Megaloblastic Anaemia. *Hematology* 2005;10:227-8.
28. Volkov I, Pres Y, Rudoy I. Vitamin B12 could be a “Master Key” in the regulation of Multiple Pathological Processes. *J Nippon Med Sch* 2006;73:65-9.
29. Fleming AF, Ogunfunmilade YA, Carmel R. Serum vitamin B12 levels and vitamin B12-binding proteins of serum and saliva of healthy Nigerians and Europeans. *Am J Clin Nutr* 1978;31:1732-8.
30. Hicks JM, Cook J, Godwin ID, Soldin SJ. Vitamin B12 and folate. Pediatric reference ranges. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:704-6.
31. Yılmaz M, Özet G, Ayılı M, Dağdaş S, Akı Z, Aköz AG. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran kişilerdeki serum vitamin B12 düzeyi aralık analizi. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, 10-14 Ekim 2003, İstanbul/Türkiye.
32. Herbert V. Staging vitamin-B12 (cobalamin) status in vegetarians. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1213S-1222S.
33. Andres E, Vidal-Alaball J, Loukili NH, Zimmer J, Kaltenbach G. B12 deficiency: A look beyond pernicious anemia. *J Fam Pract* 2007;56:537-42.
34. OH RC, Brown DL. Vitamin B12 Deficiency. *Am Fam Physician* 2003;67:979-86.
35. Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 4th ed. Burlington: Elsevier Academic Press, 2005,47-70.
36. Guidelines&Protocols Advisory Committee. B12 Deficiency-Investigation& Management of vitamin B12 and Folate Deficiency. British Columbia Medical Association-Ministry of Health. 2006.
37. Hvas A-M, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency, An update. *Haematologica*. 2006;91:1506-12.
38. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folat deficiency. *Arch Intern Med* 1999;159:1289-98.
39. McPhedran P, Barnes MG, Weinstein JS, Robertson JS. Interpretation of electronically determined macrocytosis. *Ann Intern Med* 1973;78:677-83.
40. Oosterhuis WP, Niessen RWLM, Bossuyt PMM, Sanders GTB, Sturk A. Diagnostic value of the mean corpuscular volume in the detection of vitamin B12 deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:9-18.
41. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocystein. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2003;62-81.
42. Karademir F, Suleymanoglu S, Ersen A, Aydinöz S, Gultepe M, Meral C, Ozkaya H, Gocmen I. Vitamin B12, Folate, Homocysteine and Urinary Methylmalonic Acid Levels in Infants. *J Int Med Res* 2007;35:384-8.
43. Herrmann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J. Functional vitamin B12 deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1478-88.
44. Lawson DH, Parker JL. Deaths from severe megaloblastic anaemia in hospitalised patients. *Scand J Haematol* 1976;17:347-52.
45. Carmel R. Treatment of severe pernicious anemia: no association with sudden death. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1443-4.
46. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;92:1191-8.
47. Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, McCaddon A, Hood K, Papaioannou A et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 2006;23:279-85.

48. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral Versus Intramuscular Cobalamin Treatment in Megaloblastic Anemia: A Single-Center, Prospective, Randomized, Open-Label Study. *Clin Thera* 2003;25:3124-34.
49. Nexø E. Variation with age of reference values for P-Cobalamins. *Scand J Haematol* 1983;30:430-2.
50. Shen MH. Plasma homocyst(e)ine, folate and vitamin B12 levels among school children in Taiwan: The Taipei Children Heart Study. *Clin Biochem* 2002;35:495-8.
51. Refsum H. Hyperhomocysteinemia and elevated methylmalonic acid indicate a high prevalence of cobalamin deficiency in Asian Indians. *Am J Clin Nutr* 2001;74:233-41.
52. Pathy MS. Temporal variation of serum levels of vitamin B12, folate, iron and total iron-binding capacity. 1980;26(1):34-42.
53. Rogers LM, Boy E, Miller JW, Green R, Sabel JC, Allen LH. High prevalence of cobalamin deficiency in Guatemalan schoolchildren: associations with low plasma holotranscobalamin II and elevated serum methylmalonic acid and plasma homocysteine concentrations. *Am J Clin Nutr* 2003;77:433-40.
54. Özkan H, Targan Ş, Genel F, Çalkavur Ş, Atlıhan F, Bak M ve ark. Makrositer anemili 18 olgu. XXXVII. Türk Pediatri Kongresi, 14-18 Mayıs 2001, İzmir/Türkiye.
55. Karabiber H, Özgen Ü, Sönmezgöz E, Yakıncı C. Vitamin B12 eksikliği: Olgu Sunumu. 44. Milli Pediatri Kongresi, 04-08 Eylül 2000, Bursa/Türkiye.
56. İnalhan M, Temel Ö, Özahi İ, Bozaykut A, Ceran Ö, Atay E ve ark. Çocukluk döneminde B12 vitamin eksikliğine bağlı megaloblastik anemiler. XXXVI. Türk Pediatri Kongresi, 29 Mayıs-2 Haziran 2000, İstanbul/Türkiye.
57. Von Schenck U, Bender-Gotze C, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B-12 deficiency in infancy. *Arch Dis Child* 1997;77:137-9.
58. Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurological consequences of nutritional Vitamin B12 deficiency in infants. *J Pediatr* 1992;121:710-4.
59. Stollhof K, Schulte FJ. Vitamin B12 and brain development. *Eur J Pediatr* 1987;146:201-5.
60. Johnson PR, Roloff JS. Vitamin B12 deficiency in an infant strictly breast-fed by a mother with latent pernicious anemia. *J Pediatr* 1982;100:917-9.
61. Biancheri R, Cerone R, Schiaffino MC, Caruso U, Veneselli E, Perrone MV, et al. Cobalamin (Cbl) C/D deficiency: clinical, neurophysiological and neuroradiologic findings in 14 cases. *Neuropediatrics* 2001;32:14-22.
62. Özer E, Türker M, Bakiler AR, Yaprak I, Öztürk C. İnfantil kobalamin(vitamin B12) eksikliğinde tedavi sonrası ortaya çıkan istemsiz hareketler:2 olgu sunumu. XXXVII. Türk Pediatri Kongresi, 14-18 Mayıs 2001, İzmir/Türkiye.
63. Avcı Z, Turul T, Aysun S. Vitamin B12 eksikliği olan bir infantta istemsiz hareketler ve MRI bulguları. XXXVII. Türk Pediatri Kongresi, 14-18 Mayıs 2001, İzmir/Türkiye.
64. Antony AC. Vegetarianism and vitamin B-12 (cobalamin) deficiency. *Am J Clin Nutr* 2003;78:3-6.
65. Allen LH. Vitamin B12 metabolism and status during pregnancy, lactation and infancy. *Adv Exp Med Biol* 1994;352:173-86.
66. Ford C, Rendle M, Tracy M, Richardson V, Ford H. Vitamin B12 levels in human milk during the first nine months of lactation. *Int J Med Res* 1996;66:329-31.
67. Hansen PK, Fenger HJ, Gimsing P, Gudmand-Høyer E, Hippe E. The concentration of vitamin B12, transcobalamins and folate in blood in a Greenland Eskimo population sample. Increased cobalamin and transcobalamin II in plasma compared with a Danish reference group. Abstract. *Scand J Haematol* 1980;25:175-80.
68. Saxena S, Carmel R. Racial differences in vitamin B12 levels in the United states. *Am J Clin Pathol* 1987;88:95-7.
69. Estrada DA, Billett HH. Racial variation in Fasting and random homocysteine levels. *Am J Hematol* 2001;66:252-6.
70. Ortega RM, Mena MC, Faci M, Santana JF, Serra-Majem L. Vitamin status in different groups of the Spanish population: a meta-analysis of national studies performed between 1990 and 1999. *Public Health Nutr* 2001;4:1325-9.

71. Kim MK, Ordovas JM, Selhub J, Campos H. B vitamins and plasma homocysteine concentrations in an urban and rural area of Costa Rica. *J Am Coll Nutr* 2003;22:224-31.
72. Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Folate and cobalamin levels as determinants of plasma homocysteine in different age groups of healthy controls and psychogeriatric patients. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:681-5.
73. Tovar AR, Torres N, Barrales-Benitez O, López AM, Diaz M, Rosado JL. Plasma total homocysteine in Mexican rural and urban women fed typical model diets. *Nutrition* 2003;19:826-31.
74. Hages M, Pietrzik K. Untersuchungen zur Bewertung der folatversorgung bei Kindern unter Berücksichtigung des cobalamin- und eisenhaushalts. *Int J Vitam Nutr Res* 1985;55:69-77.
75. Osifo BOA, Lukanmbi FA, Bolodeoku JO. Reference values for serum folate, erythrocyte folate and serum cobalamin in Nigerian Adolescents. *Trop Geogr Med* 1986;38:259-64.
76. Davis RE, Icke GC, Hilton JM, Orr E. Serum thiamin, pyridoxal, cobalamin and folate concentrations in young infants. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:402-7.
77. Leoncini R, Vannoni D, Guerranti R, Cinci G, Tabucchi A, Carlucci F, et al. Serum folate and vitamin B12 levels in children from Mozambique. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004;23:1301-3.
78. Huemer M, Vonblon K, Födinger M, et al. Total homocysteine, folate, and cobalamin, and their relation to genetic polymorphisms, lifestyle and body mass index in healthy children and adolescents. *Pediatr Res.* 2006;60:764-9.
79. Obeid R, Morkbak AL, Munz W, Nexø E, Herrmann W. The cobalamin-binding proteins transcobalamin and haptocorrin in maternal and cord blood sera at birth. *Clin Chem* 2006;52:263-9.
80. McLean ED, Allen LH, Neumann CG et al. Low plasma vitamin B-12 in Kenyan school children is highly prevalent and improved by supplemental animal source foods. *J Nutr* 2007;137:676-82.
81. Dhonukshe-Rutten RA, de Vries JH, de Bree A, van der Put N, van Staveren WA, de Groot LC. Dietary intake and status of folate and vitamin B12 and their association with homocysteine and cardiovascular disease in European populations. *Eur J Clin Nutr* 2007; 1-13.
82. Koc A, Kocuyigit A, Soran M ve ark. High frequency of maternal vitamin B12 deficiency as an important cause of infantile vitamin B12 deficiency in Sanliurfa province of Turkey. *Eur J Nutr* 2006;45:291-7.
83. Roth JR, Lawrence JG, Bobik TA. Cobalamin (coenzyme B12): Synthesis and biological significance. *Ann Rev Microbiol* 1996;50:157-81.
84. Zamani V, Ozsoylu S, Sakalli F, Laleli Y. Serum vitamin B12 concentrations in children. *Turk J Pediatr* 1986;28:105-10.
85. Yiğitoğlu MR. Bölgemizdeki 5-14 yaş grubu çocuklarında B12 vitamini ve folik asit referans değerleri ile diğer bazı hematolojik parametrelerin araştırılması (Uzmanlık Tezi). Erzurum: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1990.
86. Aköz M, Topçu C, Kocabaş V, Erdem S, Köylü Ö, Gürbilek M, Konya bölgesinde yaşayan bireylerde B12, folik asit, ferritin teslerinin referans aralıklarının belirlenmesi. Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği 1. Ulusal Kongresi, 1-4 Ekim 2003, Kapadokya/Türkiye.
87. Öncel K. Diyarbakır ili 12-22 yaş grubu okul çocuklarında serum folik asit ve vitamin B12 düzeyleri (Uzmanlık Tezi). Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2004.
88. Christenson RH, Dent GA, Tuszynski A. Two radioassays for serum vitamin B12 and folate determination compared in a reference interval study. *Clin Chem* 1985;31(8):1358-60.
89. Kumar S, Ghosh K, Das KC. Serum vitamin B12 levels in an Indian population: an evaluation of three assay methods. *Med Lab Sci* 1989;46:120-6.

10. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen başta Ana Bilim Dalı Başkanlarımız olmak üzere olmak üzere, tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerine, tezimin seçimi, yürütülmesi ve şekillenmesinde çok değerli destek ve katkılarını gördüğüm Prof. Dr. Halûk YAVUZ'a, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Sait BODUR'a, Biyokimya Ana Bilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Aysel KIYICI'ya, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Harun Peru ve Uzm. Dr. A. Midhat Elmacı'ya, çalışmamızı yürüttüğümüz Konya merkez 5-10-24-25 No'lu sağlık ocaklarında çalışan ve yardımlarını esirgemeyen başta sorumlu hekim ve diğer tüm hekim arkadaşlar olmak üzere tüm sağlık ocakları çalışanlarına, kan örneklerinin toplanmasında yardımlarını esirgemeyen başta Serdar Kozan, Ersin Kocalar ve Yavuz Akyavaş olmak üzere tüm Çocuk Acil ekibine, kord kanlarının alınmasına yardımcı olan Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'nda çalışan tüm asistan arkadaşlara, laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarını esirgemeyen laborant arkadaşlara, birlikte çalışmaktan zevk ve onur duyduğum uzmanlarım, asistan arkadaşlarım ve klinik çalışanlarına, tez projemizi destekleyen Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Hayatımın her evresinde maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime, kayınvalidem ve kayınpederime ve bilhassa eşim Bengi AKIN ve çocuklarıma ayrıca teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Fatih AKIN

11. EKLER

EK-1:

ANKET

Sağlık Ocağı:

- ADI-SOYADI : BOY :
DOĞUM TARİHİ : KİLO : VKİ :
CİNSİYETİ : TLF NO:
- 1-ANNENİN ÖĞRENİM DURUMU:
a)Okur-yazar değil b)İlkokul c)ortaokul d)Lise e)Üniversite
- 2-BABANIN ÖĞRENİM DURUMU:
a)Okur-yazar değil b)İlkokul c)ortaokul d)Lise e)Üniversite
- 3-ANNENİN MESLEĞİ:
a)Ev Hanımı b)Memur c)İşçi d)Diğer.....
- 4-BABANIN MESLEĞİ:
a)Çiftçi b)Memur c)İşçi d)Serbest meslek e)Diğer.....
- 5-AYLIK GELİRİNİZ NEDİR?
.....
- 6-HERHANGİ BİR HASTALIĞINIZ VAR MI?:
a)Böbrek hast b)karaciğer hast c)mide hast d)kan hast e)Yok f)Diğer
- 7-BÜYÜK ABDESTİNİZDE SOLUCAN VB GÖRDÜNÜZ MÜ? TETKİK EDİLDİ Mİ?
a) Evet b)Hayır a) Evet b)Hayır
- 7- SÜREKLİ KULLANDIĞINIZ BİR İLAÇ VAR MI?
.....
- 8- SON ZAMANLARDA VİTAMİN KULLANDINIZ MI?
a) Hayır
b) Evet ise adı nedir?.....
- 9-HANGİ SIKLIKTA KIRMIZI ET YERSİNİZ?
a) Hiç yemem
b) Ayda 1-2 kere yerim
c) Haftada bir yerim
d) Haftada birkaç kez yerim
e) Hemen her gün yerim
- 10-BALIK v.b. DENİZ ÜRÜNLERİNİ HANGİ SIKLIKTA YERSİNİZ?
a) Deniz ürünü yemem
b) Nadiren yerim
c) Haftada bir yerim
d) Birkaç günde bir yerim
e) Ayda bir yerim
- 11- DÜN ET YEMEĞİ YEDİNİZ Mİ?
a) Hayır
b) Evet ise ne tür et yediniz (Balık, tavuk, kırmızı et):.....
- 12- GEÇEN 3 GÜN İÇİNDE ET YEMEĞİ YEDİNİZ Mİ?
a) Hayır
b) Evet ise ne tür et yediniz (Balık, tavuk, kırmızı et):.....
- 13- SAKATAT YER MİSİNİZ? YERSENİZ HANGİ SIKLIKTA?
a) Hayır yemem
b) Nadiren yerim
c) Ayda bir yerim
d) Haftada bir yerim
e) Birkaç günde bir yerim
- 14- KAHVALTIDA EN ÇOK TÜKETTİĞİNİZ ÜRÜNLER HANGİLERİDİR? (Sıra numarası veriniz)
-Reçel/Bal -Yoğurt -Peynir -Yumurta -Tereyağı
-Zeytin -Diğer.....
- 15- KAHVALTIDA EN ÇOK TÜKETTİĞİNİZ İÇECEKLER HANGİLERİDİR? (Sıra numarası veriniz)
-Çay -Süt -Kahve -Meyve suyu -Ayran -Diğer.....
16. BEBEĞİNİZ NE İLE BESLENİYOR?(İlk 2 yaş için)
-Anne sütü -Ek Gıda -Anne sütü+Ek Gıda -Formula mama