

B12 VİTAMİN EKSİKLİĞİNİN ETİYOLOJİSİNİN ARAŞTIRILMASI VE B12 VİTAMİN DÜZEYİ İLE MCV, HOMOSİSTEİN, FOLAT DÜZEYLERİ VE TİROİD FONKSİYON TESTLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN SAPTANMASI

Investigation of Etiology of Vitamin B12 deficiency and the Association of Vitamin B12 Levels with MCV, Homocysteine, Folic Acid Levels and Thyroid Function Tests

Mahmut Sami TUZCU¹, Ali Ramazan BENLİ², Abdulkaki KUMBASAR³

ÖZET

Amaç: DNA sentezinde rol alan B12 vitamini kan hücre olgunlaşması ve sinir sisteminin normal fonksiyonlarını yapabilmesi için gereklidir (1). Bu çalışmada B12 vitamini eksikliği olan kişilerde etiyolojik etkenleri ve B12 vitamin düzeyi ile MCV, homosistein, folat düzeyleri ve tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Temmuz 2009 - Eylül 2009 tarihinde Haseki Eğitim Araştırma Hastanesine başvuran hastalarda B12 vitamin düzeyi 189 (normal aralık) altında bulunan 115 hasta çalışmaya dahil edildi. Fe eksikliği anemisi, talasemi, akut lökoz tanısı alan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastalarda etiyolojik açıdan incelemek için yaş, alım eksikliği, emilimi bozacak ilaç kullanımı, kronik hastalık, cerrahi öykü sorgulandı. B12 vitamin düzeyi ile Htc, MCV, homosistein, folat düzeyleri ve tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Yaş grupları arasında B12 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. 115 hastadan 56'sında (%48,69) etiyolojik faktörlerden herhangi biri bulunamadı. Vitamin B12 eksikliğine neden olan en sık proton pompa inhibitörü kullanımı ve alım eksikliği tespit edildi. Tiroid hormonları ile B12 vitamin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamaz iken homosistein değerleri arasında zayıf derecede anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Sonuç: B12 vitamin eksikliği oluşturan en sık neden ilaç kullanımı ve alım eksikliği olarak tespit edildi. Hastaların %48.69' unda etyolojik neden bulunamadı. B12 vitamin eksikliği halen tüm dünya da önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle yapılacak daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: B12 vitamini eksikliği; Hematokrit; MCV; Folat; Homosistein, Tiroid fonksiyon testleri.

ABSTRACT

Objectives: Vitamin B12 plays a role as coenzyme in the chemical reactions involved in DNA synthesis and deficiency is still a common health problem in our society. In our study, we investigated the etiology of vitamin B12 deficiency and the relationship of this deficiency with MCV, homocysteine, folic acid levels and thyroid function tests

Material and Methods: 115 patients with vitamin B12 deficiency, who admitted to the Haseki Education and Research Hospital between July 2009 and September 2009, were included into the study. All patients were recorded and analyzed for etiologic factors age, deficiency in dietary, using drug use, chronic illness, operations. we investigated the etiology of vitamin B12 deficiency and the relationship of this deficiency with MCV, homocysteine, folic acid levels and thyroid function tests

Results: There was no statistically significant difference in B12 levels among the age groups. No one of the etiologic factors was found in 56 of 115 patients (48.69%). The most common cause of vitamin B12 deficiency was proton pump inhibitor using in 28 patients (24.4%) and 19 patients had low food intake. A significant correlation was also not observed between thyroid hormones and vitamin B12 levels. There was a significant negative correlation between B12 levels and homocysteine levels.

Conclusion: we found the most frequent use of PPI and the low intake of dietary supplements for possible causes of vitamin B 12 deficiency in our study. As vitamin B12 deficiency is still an important health problem all over the world, further research is needed.

Keywords: Vitamin B12 deficiency; Hematocrit; MCV; Folate; Homocysteine; Thyroid function tests.

¹Konya Halk Sağlığı Müdürlüğü
Karatay 36 nolu Aile Sağlığı Merkezi
42050 Konya

²Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile
Hekimliği Anabilim Dalı, Karabük

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul
Kanuni Sultan Süleyman Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi,
İstanbul

Mahmut Sami TUZCU, Uzm. Dr.
Ali Ramazan BENLİ, Yrd. Doç. Dr.
Abdulkaki KUMBASAR, Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Mahmut Sami TUZCU
Aile Hekimi Uzmanı
Konya Halk Sağlığı Müdürlüğü
Karatay 36 nolu Aile Sağlığı Merkezi
42050 Konya
Tel: +90 507 505 38 11
e-mail:
stuzcu@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 18.04.2017
Kabul tarihi/Accepted: 24.10.2017

Bozok Tıp Derg 2018;8(1):25-30
Bozok Med J 2018;8(1):25-30

GİRİŞ

B12 vitamini kan hücrelerinin olgunlaşması, sinir sisteminin normal fonksiyonlarını yapabilmesi için gereklidir ve DNA sentezinde rol alan kimyasal reaksiyonlarda koenzim olarak etki eder (1). Besin maddelerinde özellikle hayvansal orjinli proteinlerde vücudun ihtiyacını karşılayacak kadar B12 vitamini bulunmakla beraber eksikliği toplumumuzda sık görülen bir sağlık problemidir. Vitamin B12 eksikliği farklı ülkelerde %3'ten %40'a kadar değişen sıklıklarda görülmekle birlikte dünya genelinde bir toplum sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (2, 3). B12 Vitamin eksikliği erişkinlerde (sanayileşmiş popülasyonların genel popülasyonlarının % 20'sine ulaşmaktadır) ve özellikle yaşlı hastalarda (% 30-40) sıklıkla (4). Vejetaryen beslenme tarzının başlıca etiyolojik faktör olduğu B12 vitamini eksikliği, otoimmün veya parazitik hastalıklar, ilaçlar, emilim bozuklukları (pernisyöz anemi), gastrointestinal cerrahi ve transkobalamin II eksikliği gibi genetik defektlere bağlı olarak ortaya çıkabilir (5). B12 vitamin kristallerinin emilimi direk yaşla ilişkili olarak azalmamakla beraber ileri yaşlarda B12 vitaminini bağlayan protein emilimi azalması, atrofik gastrit prevelansının artması ileri yaşlarda görülme sıklığını artırmaktadır. Atrofik gastrit sonucunda gastrik mukozada az seviyede pepsin-asid sekresyonu olur, bunun sonucunda da alınan gıdalardan serbest B12 vitamin dönüşümü azalır. Buna ilaveten atrofik gastrit varlığında; mide mukozasındaki hidroklorik asit üretiminin yetersiz olması sonucunda hipoklorhidri oluşur, midede bakteriler çoğalır ve bu bakteriler B12 vitaminini kullanırlar (6).

Primer hipotiroidi hastalarının 1/3'ünde gastrik paryetal antikörleri görülmektedir (7). Bununla beraber primer otoimmün hipotiroidi hastaların %12'sinde B12 eksikliği tespit edilmiştir (8). Homosistein metabolizmasında koenzim görevi yapan vitamin B12, vitamin B6 ve folik asidin eksikliği hiperhomosisteinemiye neden olabilir. Normal kişilerde serum vitamin B 12 düzeyleri ile plazma homosistein konsantrasyonu arasında negatif bir ilişki vardır (9). Bu çalışmada B12 vitamini eksikliği olan kişilerde etiyolojik etkenin araştırılması ve B12 vitaminin düzeyi ile hipotiroidi, homosistein ve folik asit düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

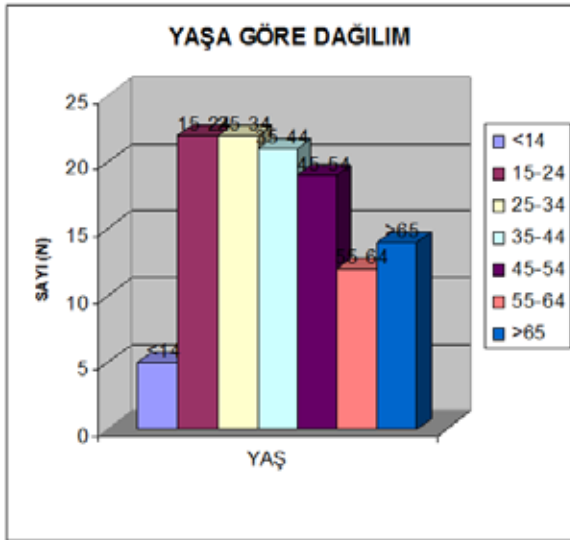
Temmuz 2009 - Eylül 2009 tarihinde Haseki Eğitim Araştırma Hastanesine başvuran hastalarda B12 vitamin düzeyi 189 pg/ml (normal aralık 189-883 pg/ml) altında bulunan 115 hasta çalışmaya dahil edildi. Fe eksikliği anemisi, talasemi, akut lökoz tanısı alan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Tüm hastalarda etiyolojik açıdan incelemek için yaş, alım eksikliği, emilimi bozacak ilaç kullanımı, kronik hastalık, cerrahi öykü özellikle sorgulandı. Tüm hastalarda B12 vitamin düzeyi, tam kan sayımı, sT3, sT4, TSH, folik asit düzeyi, homosistein düzeyi çalışıldı.

Tam kan sayımı incelemesi için K3 EDTA'lı tüpe 2cc kan alınarak ABX Petra 120 cihazında otomatik olarak çalışılmıştır. Erkeklerde hemoglobin ortalama 14.5g/dl (alt sınır 13g/dl), kadınlarda ortalama hemoglobin düzeyi 12,7g/dl (alt sınır 12.0g/dl). B12 vitamini düzeyleri Enzim İmmunoassay Kemilüminesans yöntemi ile, İmmulite 2000 (Diagnostic Products Corporation Los Angeles USA) cihazı kullanılarak ölçüldü. Referans aralığı 189-883 pg/ml olarak belirlendi. Homosistein seviyesi "enzyme immunoassay" (EIA) yöntemiyle (Axis homocysteine kiti; Axis-Shield Diagnostic Ltd) ölçüldü. Hiperhomosisteinemi açlık plazma total homosisteininin ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olması olarak kabul edildi. Serum fT4, fT3, TSH düzeyleri Abbott Ci 16000 entegre sistemlerinde kemilüminesans micropartikül immünassey metodu ile çalışıldı. Referans aralığı fT3 ve fT4 için sırasıyla 1.71-3.71 pg/ml, 0.7-1.48 ng/dl olarak belirlendi.

İstatistiksel değerlendirme; SPSS 11.0 sürümü ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm , standart sapma veya medyan değerler şeklinde gösterildi. Tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında ve normal dağılım gösteren gruplar arası karşılaştırmalarda Paired T-testi, normal dağılım göstermeyen grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Parametrik olmayan grupların karşılaştırılmasında Chi-Square testi kullanıldı. Değerler arasındaki ilişkinin saptanmasında Spearman ve Pearson korelasyon analiz testleri kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

B12 eksikliği olan hastaların yaşlarına göre dağılım yapıldı. Yaş ortalaması 47, katılımcıların %66,9 (n=77)'si kadın ve %33,1 (n=38)'i erkek idi. Yaş grupları arasında B12 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($r=-0,114$ $p=0,126$). (Şekil 1).



Şekil 1: B12 vitamin eksikliği olanların yaşa göre dağılımı

Çalışmaya katılan 115 hastanın %48,69 (n=56)'unda neden bulunamadı. B12 vitamin eksikliği tespit edilen 115 hastanın araştırılan muhtemel etiyolojik faktörlere göre dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmada B12 vitamin eksikliği oluşturabilecek muhtemel nedenlerden en sık PPI kullanımı ve diyetle alım azlığı tespit edildi.

B12 vitamin eksikliği tespit edilen hastaların Htc ve MCV değerlerine göre dağılımı tablo 2'de verilmiştir. B12 vitamin düzeyleri ile Htc ($r=0,168$ $p=0,080$) ve MCV ($r=0,105$ $p=0,276$) ile anlamlı bir korelasyonu yoktu.

Hastaların sT3 ortalaması 2,77, sT4 ortalaması 1,20, TSH ortalaması 1,74 olarak bulundu. 64 hastadan 3 hastanın sT3 düşük, TSH ve sT4 değerleri normaldi ve 3 hastanın sT3 yüksek, 2 hastanın sT4 değerleri de yüksek, TSH değerleri normal sınırlarda bulundu. 85 hastadan 1 hastanın sT4 düşük ve TSH, sT3 normaldi. 2 hastanın sT4 yüksek her iki hastanın da TSH değerleri normaldi, sT3 değeri de yüksek olarak bulundu. (%2 hipertiroidi). 91 hastadan 3 hastanın TSH değerleri yüksek olarak

bulundu. Bunların sT4 ve sT3'leri normaldi (subklinik hipotiroidi %3). Tiroid hormonları ile B12 vitamin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. sT3 ($r=0,178$ $p=0,156$), sT4 ($r=0,089$ $p=0,416$), TSH ($r=-0,176$ $p=0,311$). (Tablo 3)

Serum folat düzeyi ile B12 vitamin düzeyleri arasındaki korelasyona bakıldı. B12 vitamin eksikliği olan hastaların 95'inde folat düzeyi çalışılmıştı ve bir hastada yüksek (%1), 30 hastada düşük olarak bulundu (%31,5) (Tablo 3). Araştırmaya alınan hastaların folat düzeyleri değerlendirildiğinde kadın cinsiyetinde anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p=0,008$)

B12 vitamin eksikliği olan hastalarda homosistein düzeyleri çalışıldı. 1 hastada düşük (%0,8), 76 hastada normal (%66) ve 37 hastada yüksek olarak bulundu (%32,1) (Tablo 3). B12 düzeyleri ile homosistein değerleri arasında zayıf derecede anlamlı negatif korelasyon vardır. ($r=-0,26$ $p=0,005$). Homosistein düzeyi erkeklerde anlamlı derecede yüksektir ($p=0,0001$).

Tablo 1: B12 vitamin eksikliği tespit edilen 115 hastanın araştırılan muhtemel etiyolojik faktörlere göre dağılımı

Etiyolojik Faktörler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Metformin	4	3,5
PPI	14	12,2
Antiepileptik	3	2,6
Ülseratif kolit	1	0,9
Crohn	3	2,6
Diyette alım azlığı	12	10,4
Katı vejetaryen	7	6,1
PPI+NSAİ	4	3,5
PPI+antiepileptik	1	0,9
PPI+ alım azlığı	4	3,5
Metformin+PPI+NSAİ	2	1,7
PPI+cerrahi	1	0,9
PPI+NSAİ+Crohn	1	0,9
PPI+NSAİ+alım azlığı	1	0,9
PPI+Crohn+alım azlığı	1	0,9
Diğer	56	48,7
Toplam	115	100

Tablo 2: B12 vitamin eksikliği tespit edilen hastalarda anemi ve MCV değerlerine göre dağılımı

MCV	Normal (Htc >%35)	Anemik (Htc <%35)	Toplam
Mikrositer (< 80fl)	%5,5 (n=6)	%3,6 (n=4)	%9,2(n=10)
Normositer (80-100 fl)	%70,6 (n=77)	%9,1 (n=10)	%79,8 (n=88)
Makrositer (> 100fl)	%0,91 (n=1)	%10,09 (n=11)	%11 (n=12)
Toplam	%77,06 (n=84)	%22,9 (n=25)	%100 (n=109)

Tablo 3: B12 vitamin eksikliği olan hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin, folat ve homosistein düzeylerine göre dağılımı

	Düşük	Normal	Yüksek	Hasta Sayısı (n)	r	p
sT3	%4,6 (n=3) (< 1,71 pg/ml)	%90,6 (n=58) (1,71-3,71pg/ml)	%4,6 (n=3) (>3,71pg/ml)	n=64	0,178	0,156
sT4	%1,5 (n=1) (< 0,7 ng/ml)	%93,7 (n=60) (0,7-1,48 ng/ml)	%4,6 (n=3) (>1,48 ng/ml)	n=64	0,089	0,416
TSH	%0 (n=0) <0,65uIU / ml	%65,3 (n=61) (0,35-0,94uIU/ml)	%4,6 (n=3) (>0,94uIU/ml)	n=64	-0,107	0,311
Folat	%31,5 (n=30) (<3 ng/ml)	%67,3 (n=64) (3-17 ng/ml)	%0,01 (n=1) (<17 ng/ml)	n= 65	-0,26(*)	0,005(*)
Homosistein	% 0,87 (n=1) (<5 µmol/)	%66,6 (n=76) (5-15 µmol/L)	%32,4 (n=37) (>15 µmol/L)	n= 114	0,137	0,186

TARTIŞMA

B12 vitamin eksikliği artan vejetaryen beslenme alışkanlığıyla da orantılı olarak tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (10). Jameson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 1997-2011 yılları arasında vitamin B12 eksikliği tanısı ile 43512 hastayı takip ettiler. 60 yaş ve üstü vitamin B12 eksikliği oranı (% 67,2) olarak buldular (11). Çalışmamızda B12 eksikliği olan hastaların ortalama yaşı 47 olarak tespit edildi ve B12 düzeyleri ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Belghith ve ark. yaptığı çalışmada hastaların ortalama yaşı 53.6 ± 17.6 (13-88 yaş) idi, Cinsiyet oranı (kadın / erkek) 1.22'dir (4). Alım eksikliği, B12 vitamin eksikliği için önemli nedenler arasında yer almaktadır. Özellikle ileri yaşta

görülen beslenme yetersizliği oranı %11-44 arasında değişmekte, hastanede yatan hastalarda ise bu oran %60'lara kadar çıkabilmektedir (12). Çalışmamızda ise alım eksikliği %16,5 (n=19) hastada görüldü.

Zhao-Wei Ting ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada B12 vitamin eksikliğini metformin kullanımı ile ilişkilendirilen çalışmada metformin dozu ve süresinin B12 vitamin eksikliğine yol açtığını buldular (13). Çalışmamızda 2 yıldan fazla süre %3,4 (n=4) hasta tek başına metformin, %6,8 (n=2) hastada metforminle beraber NSAİ ve PPI kullanımı vardı. Metformin kullanımı öncesi ve kullanım sonrası B12 düzeyleri incelenmediği için anlamlı bir düşüklük tespit edilemedi.

Malabsorbsiyon, herediter kobalamin metabolizma hastalıkları ve çeşitli ilaçlar da (bazı anti epileptik ilaçlar, proton pompa inhibitörleri, histamin H2 reseptör antagonistleri, anti diyabetik ilaçlar, antibiyotikler) B12 vitamini eksikliği oluşumuna katkıda bulunmaktadır (14). Bu konu ile ilgili yapılan çalışmada en az 2 yıl PPI kullananlarda (OR, 1.65 [% 95 GA, 1.58-1.73]) ve en az 2 yıl H2RA kullananlarda (veya, 1.25 [% 95 GA, 1.17-1.34]) B12 vitamin eksikliği riskinin arttığını tespit edilmiştir (11). Bizim çalışmamızda da 115 hastadan %24,3 (n=28)'ünde PPI kullanımı vardı. Bunlardan %12,17 (n=14) hasta yalnızca PPI kullanımı, %3,4 (n=4) hasta beraberin NSAI ilaç kullanımı, %3,4 (n=4) hasta alım azlığı mevcuttu.

Maralcan ve arkadaşlarının; B12 replasman tedavisine klinik olarak yanıt veren hastalarla yaptığı bir çalışmada, hastaların sadece % 20'sinde hematokrit değerinin % 25'in altına düşen ciddi anemi saptanmıştır (15). B12 eksikliğine bağlı nöropsikiyatrik anormallikleri olan hastalarla yapılan bir başka çalışmada; hastaların % 28'inin anemi veya makrositozu bulunmamıştır (16). Çalışmamızda hastaların %22,9'unun (n=25) hematokrit düzeyi <%35 den az olarak tespit edildi. Anemik hastaların (%22,9 n=25) içinde %44 (n=11)'ü makrositer olarak bulundu (Tablo 2).

Erden ve ark. B12 eksikliği bulunan hastaların %53'ünde homosistein düzeylerini yüksek bulurken, %6'sında MCV >100 fl de, %23'ünde <80, %7'sinde Hb 12'nin altında, %7,4 'ünde folik asit düzeylerini düşük tespit etmiştir (17). Zhang J ve ark. 2355 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada; hiperhomosisteinemi (tHcy \geq 15 μ mol/L) genel prevalansını % 72.6 (erkeklerde% 84.3, kadınlarda% 63.2) bulmuşlar ve hiperhomosisteineminin folat ($r = -0.230$, $P = 0.006$) ve B12 vitamin düzeyi ($r = -0.540$, $P <0.001$) ile ters korelasyonunu tespit etmişler. Yine aynı çalışmada B12 vitamini ve folik asit eksikliği, yaşlılık ve erkek cinsiyetinde yüksek homosistein konsantrasyonu ile ilişkili; hiperhomosisteinemi ile B12 vitamini eksikliği arasındaki bağ diğerlerinden daha güçlü olarak bulundu (18). Yaptığımız çalışmada da literatürle uyumlu olarak B12 düzeyleri ile homosistein değerleri arasında zayıf derecede anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=-0,26$ $p=0.005$). Homosistein düzeyi literatürle uyumlu

olarak erkeklerde anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$) (18). Çalışmamızda serum folat düzeyi ile homosistein arasında anlamlı ilişki bulunamadı. ve bu durum Zhang'ın çalışmasındaki hiperhomosisteinin folat arasındaki ters korelasyon ile uyumsuzdu. B12 vitamin düzeyleri ile Htc düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon yoktu.

Jabbar ve ark. primer hipotiriodinin B12 vitamin düzeyi ile birlikteliğini araştırdığı çalışmada primer hipotiriodili hastaların %39,6'sında B12 vitaminin düzeyini düşük, hastaların %67'sinde antitiroid pozitifliği mevcuttu. B12 vitamin eksikliği prevelasında antitiroid antikoru pozitif (%43,7) ve negatif (%38,9) anlamlı bir farklılığın olmadığı saptanmıştır (19). Bizim çalışmamızda 64 hastadan %4,6 (n=3) hastanın sT3 düşük, TSH ve sT4 değerleri normaldi ve %4,6 (n=3) hastanın sT3 yüksek, %3,1 (n=2) hastanın sT4 değerleri de yüksek, TSH değerleri normal sınırlarda bulundu. 85 hastadan %1,1 (n=1) hastanın sT4 düşük, TSH ve sT3 normaldi ve %2,3 (n=2) hastanın sT4 yüksek, her iki hastanın da TSH değerleri normaldi, sT3 değeri de yüksek olarak bulundu. (%2 hipertiroidi). 91 hastanın %3,2 (n=3) hastanın TSH değerleri yüksek olarak bulundu. Bunların sT4 ve sT3'leri normaldi (subklinik hipotiroidi %3,2). B12 vitamin düzeyi ile anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Sonuç olarak çalışmamızda B12 vitamin eksikliği oluşturabilecek muhtemel nedenleri ve diğer laboratuvar parametrelerle korelasyonunu araştırdık. Bu çalışmada B12 vitamin eksikliği oluşturabilecek muhtemel nedenlerden en sık PPI kullanımı ve diyetle alım azlığı tespit edildi. B12 vitamin düzeyleri ile Htc ile anlamlı bir korelasyon yoktu. B12 vitamin düzeyi ile tiroid fonksiyon testleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. B12 vitamin düzeyleri ile homosistein değerleri arasında zayıf derecede anlamlı negatif korelasyon saptandı. Serum folat düzeyi ile homosistein arasında anlamlı ilişki bulunamadı. B12 vitamin eksikliği halen tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle yapılacak daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kısaltmalar:

Fe: Demir

H2RA: Histamin H2 reseptör blokerleri

Htc: Hematokrit

MCV: Ortalama korpusküler volüm

NSAI: non-steroid anti inflamatuvar
sT3: serbest triiyodotironin
sT4: serbest tiroksin
TSH: Tiroid stimulan hormon
PPI: Proton pompa inhibitörleri
tHcy: homosistein

KAYNAKLAR

1. Romine MF, Rodionov DA, Maezato Y, Anderson LN, Nandhikonda P, Rodionova IA, et al. Elucidation of roles for vitamin B12 in regulation of folate, ubiquinone, and methionine metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017;114(7):E1205-E14.
2. Kalem P, Benli AR, Koroglu M, Benli NC, Koyuncu M, Cesur O, et al. The effect of ferritin, vitamin B12 and folic acid on pregnancy outcomes. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(11):22413-7.
3. Garcia-Casal M, Osorio C, Landaeta M, Leets I, Matus P, Fazzino F, et al. High prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in infants, children, adolescents and pregnant women in Venezuela. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2005;59(9):1064-70.
4. Koç A, Koçyiğit A, Ulukanlıgil M, Demir N. Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş grubu çocuklarda B12 vitamini ve folik asit eksikliği sıklığı ile bağırsak solucanlarıyla ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2005;48:308-15.
5. Belghith A, Mahjoub S, Ben RN. Causes of vitamin B12 deficiency. *La Tunisie medicale*. 2015;93(11):678-82.
6. Solomon LR. Cobalamin-responsive disorders in the ambulatory care setting: unreliability of cobalamin, methylmalonic acid, and homocysteine testing. *Blood*. 2005;105(3):978-85.
7. Pfisterer KJ, Sharratt MT, Heckman GG, Keller HH. Vitamin B12 status in older adults living in Ontario long-term care homes: prevalence and incidence of deficiency with supplementation as a protective factor. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2016;41(2):219-22.
8. Dharmarajan TS, Norkus EP. Approaches to vitamin B12 deficiency: early treatment may prevent devastating complications. *Postgraduate Medicine*. 2001;110(1):99-105.
9. Dharmarajan TS, Norkus E, Ehrenpreis E, Herbert V, Swain R, Harris M. Vitamin B 12 deficiency in the elderly-Population-based research. *Round Table Series-Royal Society of Medicine*. 1999(66):27-33.
10. Brattström L, Israelsson B, Lindgärde F, Hultberg B. Higher total plasma homocysteine in vitamin B12 deficiency than in heterozygosity for homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. *Metabolism*. 1988;37(2):175-8.
11. Pawlak R, Lester S, Babatunde T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *European journal of clinical nutrition*. 2014;68(5):541-8.
12. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *Jama*. 2013;310(22):2435-42.
13. Corish CA, Kennedy NP. Protein-energy undernutrition in hospital in-patients. *British Journal of Nutrition*. 2000;83(06):575-91.
14. Ting RZ-W, Szeto CC, Chan MH-M, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. *Archives of internal medicine*. 2006;166(18):1975-9.
15. Andreoli T, Bennett J, Carpenter C, Plum F, Smith L. Hematological malignant diseases. *Cecil Essentials Of Medicine WB Saunders Company*. 1995:393-7.
16. Maralcan M, Ellidokuz E. Vitamin B12 Eksikliği. *Güncel Gastroenteroloji*. 2004;8:199-204.
17. Cyran E. Vitamin B Deficiency: Recognition and Management. *Primary Care Case Reviews*. 2002;5(2):53-60.
18. Erden S, ŞAKAR Ş, Fatma Ş, ÇAKIR H, GELİNCİK A, KILIÇ L, et al. The Properties of Vitamin B12 Deficiency in the Patients of an Outpatient Clinic. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2010;30(6):1845.
19. Zhang J, Liu T-T, Zhang W, Li Y, Niu X-Y, Fang Y-L, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with vitamin B-12 deficiency: A cross-sectional study in a rural, elderly population of Shanxi China. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. 2016;20(6):594-601.
20. Jabbar A, Yawar A, Waseem S, Islam N, Ul Haque N, Zuberi L, et al. Vitamin B12 deficiency common in primary hypothyroidism. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2008;58(5):258.