

**DERLEME**

 **Yılmaz Sezgin<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri  
Üniversitesi, İstanbul Eğitim  
ve Araştırma Hastanesi, Aile  
Hekimliği Kliniği, İstanbul,  
Türkiye

**Yazışma Adresi:**  
Yılmaz Sezgin  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
İstanbul Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği,  
İstanbul, Türkiye  
Tel:05383425644  
Email: drysezgin@gmail.comrsun

Geliş Tarihi: 15.07.2019  
Kabul Tarihi: 16.09.2019  
DOI: 10.18521/kt.591971

**Konuralp Tıp Dergisi**  
e-ISSN1309-3878  
konuralptipdergi@duzce.edu.tr  
konuralptipdergisi@gmail.com  
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

**Vitamin B12 Yetersizliğine Yaklaşım****ÖZET**

Hayvansal gıdalarda bulunan vitamin B12; insan vücudunda iki enzim sisteminde kofaktör olarak görev alır. Vitamin B12 fizyolojik etkilerinin çoğunluğunu homosistein metiyonin döngüsüne sağladığı katkı yoluyla gösterir. Vitamin B12 yetmezliği çoğunlukla emilim mekanizmaları ile ilişkili bozukluklardan kaynaklanır ve öncelikle nörolojik ve hematolojik hastalıklar olmak üzere pek çok hastalıkla ilişkilendirilir. Ölçüm belirsizliğinin geniş olması nedeniyle serum vitamin B12 seviyesinin tespit edilmesinin yanında homosistein seviyesine de bakılması gereklidir. Son olarak vitamin B12 yetersizliğinde paranteral tedavi yaklaşımı daha doğru bir yöntem olarak kabul görmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Vitamin B12 Yetmezliği, Metiyonin, Süksinil KoenzimA

**Approach to Vitamin B12 Deficiency****ABSTRACT**

Vitamin B12 is found in animal foods acts as cofactor in two enzyme systems in human body. Vitamin B12 shows the majority of its physiological effects via to its contribution to the homocysteine methionine cycle. Vitamin B12 deficiency is mostly caused by disorders related to absorption mechanisms and is associated with many diseases primarily neurological and hematological diseases. Due to increasing measurement uncertainty, serum vitamin B12 levels should be determined as well as homocysteine levels. Finally, parenteral treatment approaches is accepted as a more accurate method with vitamin B12 deficiency.

**Keywords:** Vitamin B12 Deficiency, Methionine, Succinyl CoenzymeA

## GİRİŞ

Yapısında bulunan ortasına kobalt atomunun yerleştiği korin halkası sayesinde metaloprotein özelliği kazanan vitamin B12; kobalamin olarak da isimlendirilir. İnsan organizması hücrelerince üretilemeyen vitamin B12'nin dışarıdan alınması gerekir. Mikroorganizmalar tarafından sentezlenen Vitamin B12; hayvansal kaynaklı gıdalarda bulunur. Yüzeylelerinde bulunan bakteriler tarafından üretildiği için bazı bitkilerden de az miktarda vitamin B12 elde edilebilir (1). İnsan organizmasının önemli biyokimyasal tepkimelerde kofaktör olarak kullandığı vitamin B12'ye ihtiyacı; günlük 2,5 mikrogram kadardır. Söz konusu miktar, normalde 2 mg karaciğerde, 2 mg kadar da diğer dokularda tutulan vitamin B12 depolarından karşılanır. Vitamin B12; gıdalarla alındığında aktif transportla ince bağırsakların terminal ileum bölgesinden emilir. Ağızdan yüksek dozlarda alındığında tüm ince bağırsak yüzeyi boyunca pasif difüzyonla da az miktarda emilebilir. Başlıca safra yoluyla olmak üzere bir miktar da idrar yolu ile atılır. Gerek dışarıdan gıdalarla alınan gerekse safra yoluyla bağırsaklara atılan ancak emilime uğramayan miktar ile barsak bakterileri tarafından sentez edilen miktar gaita içeriğiyle dışarıya atılır (2). Dışarıdan alınan kobalamin, mide asidi ve pepsin etkisi ile gıdalardan ayrılır. Tükürük bezlerinden ve mide mukozasından salınan R proteini ile birleşen kobalamin paryetal hücrelerden intrinsek faktör salınımını uyarır. Duodenumda alkali ortamda pankreatik enzimlerin etkisi ile R faktörden ayrılan kobalamin intrinsek faktörle birleşir. Oluşan molekül terminal ileum mukozasındaki özgül reseptörler aracılığı ile aktif transporta uğrar. İnce bağırsak mukoza hücrelerinde intrinsek faktörden ayrılan kobalamin, transkobalamin II ile dolaşıma salınır ve depo edileceği dokulara taşınır (3). Vitamin B12 plazmada yaygın olarak metilkobalamin şeklinde bulunur ve transkobalaminlere bağlıdır. Transkobalamin II'ye bağlı olan kısım kobalaminin %10-30'unu oluşturur. Transkobalamin I depo işlevi üstlenmekte olup vitamin B12'nin % 90'ını bağlayabilmektedir. Transkobalamin III ise, depo işlevi görmekte olup çok az miktarda vitamin B12 bağlamaktadır. Transkobalamin II karaciğer, endotel, fibroblast, makrofaj gibi hücrelerde yapılırken transkobalamin I ve transkobalamin III granülositler tarafından sentezlenirler (4).

## VİTAMİN B12 METABOLİZMASI

Vitamin B12'nin siyanokobalamin, hidrosikobalamin, deoksiadenozilkobalamin ve metilkobalamin diye bilinen başlıca dört metaboliti mevcuttur. Siyanokobalamin ve hidrosikobalamin stabil bileşiklerdir (5, 6). Deoksiadenozilkobalamin ve metilkobalamin ise vitamin B12'nin dokulardaki aktif metabolitleri olup vücutta başlıca iki enzim sistemi yolağında kofaktör olarak görev alırlar. Birincisi metiyonin sentaz enzimi ile

homosisteinden metiyonin dönüşümünü sağlayan remetilasyon yolu, ikincisi ise metilmalonil koenzimA mutaz enzimi ile metil malonil koenzimA'nın süksinil koenzimA'ya dönüşümünü sağlayan deoksidasyon yoludur (1).

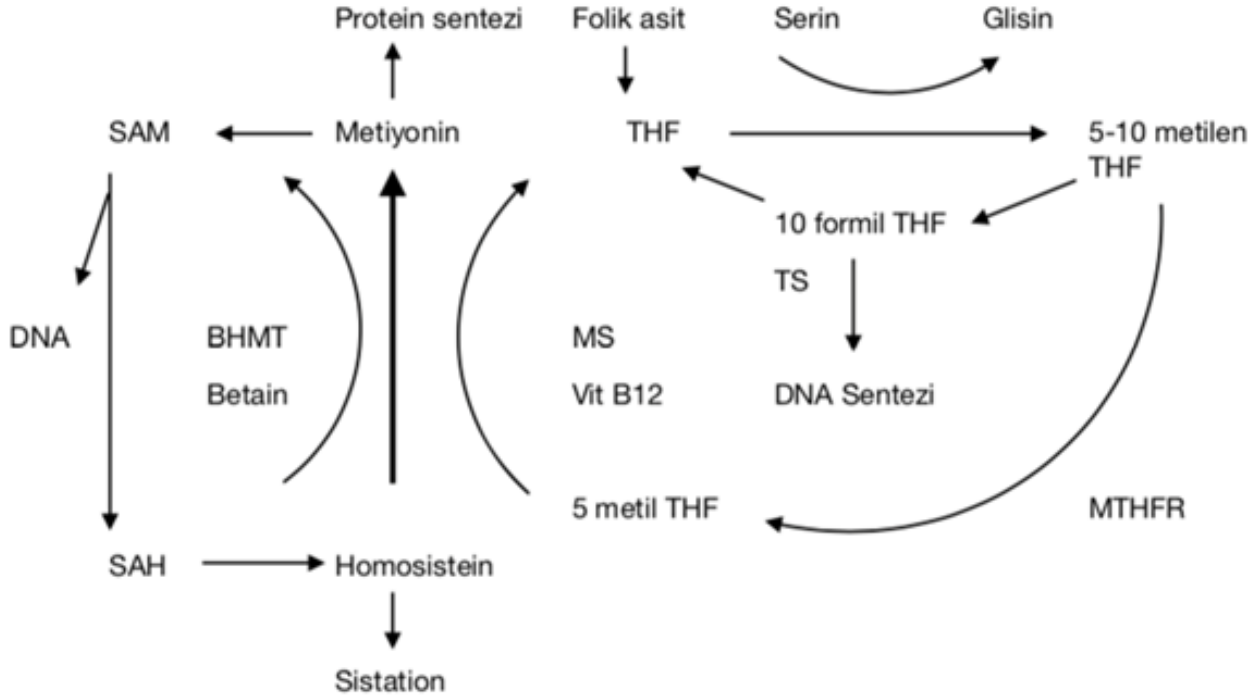
### Remetilasyon Yolu

Remetilasyon yolunda ise, homosistein metiyonine dönüşür. Bu yolda görevli olan enzimler; betain-homosistein metil transferaz enzimi ve metiyonin sentaz enzimidir. Betain-homosistein metil transferaz enzimi bir miktar böbrekte olmak üzere çoğunluğu karaciğerde bulunur. Betain-homosistein metil transferaz enzimi çinko içerir ve metil vericisi olarak betaini kullanır. Bütün dokularda yaygın olarak bulunan metiyonin sentaz enzimi ise metil vericisi olarak folik asit metaboliti 5-metil tetrahidrofolatı, kofaktör olarak da vitamin B12'nin metaboliti metilkobalamini kullanmaktadır. Vitamin B12 bağımlı olan metiyonin sentaz enzimi aracılığı ile 5-metil tetrahidrofolattan elde edilen bir metil grubu homosisteine aktarılarak metiyonin oluşurken, diğer taraftan da tetrahidrofolat meydana gelir (Şekil 1). Vitamin B12 eksikliğinde tetrahidrofolat oluşamayacağı var sayılarak timidilat sentaz basamağı üzerinden yürüten DNA sentezinin bozulacağı ileri sürülmüşse de folik asit varlığında vitamin B12'den bağımsız bir şekilde timidilat sentaz basamağı işlevine devam etmektedir (1, 7, 8).

Metiyonin protein sentezinde de görev alan başlıca aminoasitlerden biridir. Ribozomlarda mRNA'dan protein sentezinin başlaması için gerekli olan başlangıç kodonu metiyoninin sahip olduğu AUG kodonudur. Dolayısıyla protein sentezindeki ilk aminoasit metiyonindir (9). İlave olarak metiyonin yapısında bulunan tiyosiyonat bağı sayesinde geri dönüşümlü bir şekilde oksijen atomu bağlayabildiği için güçlü antioksidan özellik gösterir (10). Ayrıca metiyonin döngüsü sürecinde oluşan S-adenozil metiyonin (SAM); metilasyon reaksiyonlarında metil vericisi olarak fosfolipidlerin, proteinlerin ve norotransmitterlerin sentezinde rol oynar. DNA ve RNA sentezinde de görev alan SAM; metil grubunu verdikten sonra S-adenozil homosisteine dönüşmektedir. S-adenozil homosisteinden de hidrolizasyon sonucu homosistein ve adenozin oluşmaktadır. Homosisteinin direkt olarak kan damarları duvarını ve özellikle de endotel hücrelerini etkileyerek fonksiyonel değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. Serum homosistein miktarındaki artışın endotel kaynaklı nitrik oksit aracılı vazodilatasyonda bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir (11). Homosisteinin sülfidril grubunun oksidasyonu ile açığa çıkan serbest radikallere bağlı gelişen oksidatif stresin, direkt olarak endotel hücrelerine zarar verdiği rapor edilmiştir (12). Homosistein artışında görülen

pıhtılaşma düzensizliği; homosisteinin direkt etkisi ile endotel tarafından sürdürülen trombosit kümeleşmesini önleyici mekanizmaların bozulmasına ikincil olarak geliştiği ileri sürülmüştür (13). Yapılan çalışmalar, faktör V, faktör VIIa ve faktör XII aktivitesinin arttığını,

protein C ve antitrombinin inhibe olduğunu, trombomodülin ekspresyonunun azaldığını, doku faktör ekspresyonunun uyarıldığını, heparin sülfat ekspresyonunun azaldığını ortaya koymuştur (14, 15).



**Şekil 1.** Remetilasyon yolu ile metiyonin oluşumu. (MS: Metiyonin sentaz, BHMT: Betain homosistein metil transferaz, SAM: S-adenozil metiyonin, SAH: S-adenozin homosistein, THF: Tetrahidrofolat, MTHFR: metilentetrahidrofolat redüktaz, TS: Timidilat sentaz.)

Vitamin B12 eksikliği ile ilişkilendirilen nörolojik bozuklukların çoğunluğunda myelin protein sentez kusuru rol oynar. Myelin sentezindeki bozukluk da yapısında bulunan bir arginin aminoasitinin metilasyon eksikliğinden kaynaklanır. Söz konusu metilasyon reaksiyonu SAM tarafından gerçekleştirilmektedir (16).

#### Deoksidasyon Yolu

Remetilasyon yolu sitoplazmada, deoksidasyon yolu mitokondride gerçekleşir. Deoksidasyon yolu aynı zamanda yağ asidi  $\beta$ -oksidasyon yolu olarak da bilinir. Metilmalonik KoenzimA; isolösin, kolesterol ve yağ asiti katabolizmasıyla oluşan Propiyonil KoenzimA karboksilasyonu veya valin katabolizması sonucu meydana gelir. Metil malonil koenzimA ise metilmalonil koenzimA mutaz enzimi ile süksinil koenzimA'ya dönüşür. Süksinil koenzimA; Krebs siklusu oksidasyonuna, glukoneogenez yolu ile glikoz yapımına veya porfirin sentezi yoluyla hem sentezine katkı sağlar. Metil malonil CoA düzeyinin artması ile mitokondriye geçen uzun zincirli asil CoA oranını kontrol eden karnitin palmitoiltransferaz aktivitesi inhibe olmaktadır. Böylece vitamin B12 yetersizliğinde  $\beta$ -oksidasyon

yolunun inhibe olması sitozolde yağ asidi birikimi ile sonuçlanır (17).

#### VİTAMİN B12 YETMEZLİĞİ

Epidemiyolojik çalışmalar kobalamin yetersizliği oranının %5 ile %60 aralığında değiştiğini vurgulanmaktadır (18). Bu değişimin de yaşla birlikte bir korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir (19). Türkiye'de Başkent Ankara ilinde aile hekimliği polikliniklerine başvuru nedenlerini saptamayı amaçlayan bir çalışmada başvuru sıklığı açısından vitamin B12 yetersizliği sekizinci sırada bulunmuştur (20). Bu veriler vitamin B12 yetmezliğinin yaygın görülen bir sağlık sorunu olmaya devam ettiğini göstermektedir. Vitamin B12 yetersizliği; en fazla gastrointestinal sistemdeki fonksiyonel bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkan kobalamin emilim yetersizliğine bağlıdır. Mide asidinde azalmaya neden olan proton pompa inhibitörleri ile H2 reseptör antagonistleri gibi ilaçların kullanılmasıyla kobalamin emilim yetersizliği artabilir. Kolestimamin, aspirin, metformin, kolşisin gibi bazı ilaçlar da ince bağırsak mukozası veya membran reseptörleri üzerine olan çeşitli etkileri nedeniyle kobalamin emilimini bozabilirler. Vitamin B12 yetersizliğine yol açan etkenler Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Vitamin B12 emilimini engelleyen durumlar

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

**Vitamin B12 yetersizliğinde görülen hematolojik bozukluklar:** Vitamin B12 yetersizliğinde; DNA sentez bozukluğuna bağlı olarak megaloblastik anemi görülür. Megaloblastik anemiye, makrositoz, bilirubin ve laktat dehidrogenaz seviyelerinde artışın yanında düşük lökosit ve trombosit sayıları da eşlik edebilir. Düşük ya da normal retikülosit sayıları, makroovalositler ve ayrıca hipersegmente nötrofiller bulunabilir (8). Eritrositlerin hacimlerindeki artış; eşlik eden demir eksikliği anemisi veya talasemi hastalığı durumunda baskılanabilir. Vitamin B12 eksikliği olan hastaların yaklaşık üçte birinde normal ortalama eritrosit hacmi (MCV, mean corpuscular volume) seviyeleri olabilir. Bütün hastalarda megaloblastik anemiye nörolojik ve psikiyatrik bulgular eşlik etmediği gibi nöropsikiyatrik bozukluklara da makrositoz eşlik etmeyebilir (2).

**Vitamin B12 yetersizliğinde görülen nörolojik bozukluklar:** Vitamin B12 yetersizliğinde, dorsal ve lateral kortikospinal yollarda myelin sentez kusuruna bağlı gelişen dejenerasyon neticesinde kollar ve bacaklarda simetrik olarak ortaya çıkan ataksi, kuvvet kaybı, spastisite, klonus yanında, kişilik değişikliği, huzursuzluk, demans, hafıza kaybı, vibrasyon ve pozisyon duyu kaybı ile tat, koku ve görme yetilerinde bozukluklar gelişir (21).

**Vitamin B12 yetersizliğinde görülen diğer bozukluklar:** Vitamin B12 yetersizliği; depresyon, psikoz gibi ağır tablolara neden olabileceği gibi miyokart infarktüsü ve kardiyak şok gibi mortalitesi yüksek klinik tabloların gelişme riskini de artırır (22). Ortostatik hipotansiyon, impotans, idrar retansiyonu yanında kabızlık, ishal, atrofik glossit, ağrılı düz kırmızı dil görülebilir (2). Düşük sosyoekonomik düzeyi veya yetersiz gıda alımı olan ya da pernisiyöz anemi bulguları eşlik eden annelerin çocuklarında ise hipotoni, apati, adinami, görsel temas kaybı, letarji ve koma görülebilir (23).

Vitamin B12 eksikliği ile DNA sentezindeki bozulma sebebiyle infertilite arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (24). Ayrıca vitamin B12 yetersizliğinin nöral tüp defektine neden olabileceğini gösteren ve ilave olarak yarı damak ile yarı dudak gibi kalıtsal defektlere yol açabildiğini iddia eden çalışmalar mevcuttur (25). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda vitamin B12 yetersizliği olanlarda obezite sıklığının arttığı belirtilmektedir (26, 27, 28). İlave olarak vitamin B12 ile HDL arasında pozitif, trigliserit ile negatif korelasyon olduğu (29) ve vitamin B12 alanlarda trigliserit seviyelerinin azaldığı ileri sürülmüştür (30). Yine sildenafil kullanan hastalarda görülen ağız ve göz kuruluğu yan etkilerinin vitamin B12 yetersizliğinde daha ağır ve uzun süreli olduğu iddia edilmektedir (31). Bütün bunlara ilave olarak serum vitamin B12 seviyeleri ile alfa-1-antitripsin arasında korelasyon olduğu ve vitamin B12 tedavisi alanlarda alfa-1-antitripsin seviyelerinin arttığı ileri sürülmüştür (32).

Kobalaminin fakir gıda alımı, emilim bozukluğu ve depo yetersizliği sonucu vitamin B12 seviyesinde düşüklük meydana gelmesinin yanında sigara ve alkol kullananlarda da belirgin bir yetersizliğin görülmesi ilgi çekicidir. Özellikle bir serbest radikal kaynağı olan sigaranın serum vitamin B12 seviyelerini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (33, 34, 35). Tütün kullanımı içerdiği siyanid nedeniyle serum siyanid seviyesinin yükselmesine neden olmaktadır. Yüksek siyanid seviyelerinin böbreklerden tiyosiyanat atılımını artırdığı, bu artışında serum vitamin B12 seviyesinin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (36).

#### VİTAMİN B12 YETMEZLİĞİNE TANISAL YAKLAŞIM

Vitamin B12 yetersizliğinde yapılan analizler; taramaya yönelik olanlar ve yetersizliğin sebebinin ortaya koymaya dönük olanlar diye iki ana grup halinde nitelendirilebilirler. Altmış beş yaş üstü bütün bireylere yıllık tarama yapılmalıdır. Elli

ile altmış beş yaş aralığında serum vitamin B12 seviyeleri 400 pg/ml üzerinde olan bireyler beş yılda bir taranmalıdır. Serum vitamin B12 seviyeleri 100-400 pg/ml aralığında olan bireylerin metil malonik asit (MMA) ve homosistein seviyeleri de ölçülmelidir. Söz konusu iki parametreden birinin yükselmesi; vitamin B12 eksikliğinin tanısı için % 94 oranında duyarlılık ve % 99 oranında da özgüllük taşır (2). Gerekirse periferik yayma ve kemik iliği incelemesi yapılmalıdır. Patofizyolojinin aydınlatılması adına Schilling testi yapılabilir ve transkobalamin seviyelerine bakılabilir. Yaşa bakılmaksızın tarama yapılması gereken durumlar Tablo 2' de özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Yaşa bakılmaksızın tarama yapılması gereken durumlar

Otoimmün hastalıklar
Kronik pankreatit
Crohn hastalığı
Mide veya ince bağırsak cerrahi öyküsü
Gastrit öyküsü
HIV enfeksiyonu
Malabsorbsiyon sendromları
Multiple skleroz
Hayvansal gıdalardan yoksun diyet alımı
H2 reseptör antagonisti veya proton pompa inhibitörü kullanımı
Tiroid hastalıkları
Açıklanamayan anemi

**Schilling testi ( Radyoaktif vitamin B12 emilim testi ):** Normal insanlarda ağızdan radyoaktif kobalt işaretli siyanokobalam verildikten iki saat sonra işaretlenmemiş vitamin B12 intramüsküler olarak uygulandığında ilk verilen ve emilen radyoaktif kobalt işaretli siyanokobalaminin en az onda biri 24 saat içinde idrarla atılır. Emilim yollarında bozukluğu olan bireylerde ağızdan verilen radyoaktif kobalt işaretli siyanokobalaminin atılımı normale göre yarı yarıya azalmıştır. Vitamin B12 ile birlikte intrensek faktör verildiğinde idrarda radyoaktif kobalt işaretli siyanokobalamin atılımı normale dönerse emilim yetersizliğinin nedeni intrensek faktör eksikliğine bağlı pernisiyöz anemidir. Eğer intrensek faktör varlığında idrarda radyoaktif kobalt işaretli siyanokobalamin atılımı normale dönmezse gastrointestinal sistemde emilim bozukluğu söz konusudur (4).

**Serum Vitamin B12 Seviyesi Normal Olmasına Rağmen Yanlış Düşük Ölçülmesi:** Kullanılan test yöntemlerine ait kitlerin ölçüm belirsizliği aralığının geniş olması nedeni ile vitamin B12 değerlerine ait laboratuvar analizleri güvenilir olmaktan uzaktır. Yetersizlik tanısı için serum vitamin B12 seviyesi 200 pg/ml altında olması yeterli kabul edilse de homosistein ve MMA seviyelerinin yükselmesi daha anlamlı olarak kabul edilir. Ferritin eksikliği, folat eksikliği, gebelik durumu ve multipl myelom varlığı ile oral kontraseptif kullanımı ve aşırı C vitamini alımında vitamin B12 seviyesi normal olmasına rağmen düşük ölçülebilir. Aktif karaciğer hastalığı, lenfoma, otoimmün hastalıklar ve myeloproliferatif hastalıklarda vitamin B12 seviyesi düşük olmasına rağmen normal olarak ölçülebilir (3).

### VİTAMİN B12 TEDAVİSİ

Vitamin B12 metabolitlerinden siyanokobalamin ve hidrosikobalamin stabil bileşikler olduğu için tedavide kullanılmaları daha uygundur. Ancak hidrosikobalaminin transkobalamin ile yaptığı komplekse karşı antikor oluşması nedeniyle siyanokobalamin daha fazla tercih edilir (5, 6, 37). Pasif difüzyona bağlı emilim miktarından yararlanabilmek için ağızdan verilen vitamin B12 tedavisinin; günlük 1-2 mg gibi yüksek dozlarda ömür boyu kullanılması gerekir. İntramüsküler tedavide ise; ilk bir hafta her gün 100-1000 mikrogram, takip eden ilk bir ay her hafta 100-1000 mikrogram ve sonraki üç ay boyunca her ay 100-1000 mikrogram tek doz şeklindeki uygulama konusunda yaygın bir fikir birlikteliği mevcuttur (18).

Sonuç olarak; yaygın olarak görülen vitamin B12 yetersizliği başta hematoloji ve nörolojik sistem olmak üzere pek çok bozuklukla ilişkilidir. Emiliminden metabolizmasına kadar bir çok değişik basamakta var olan aksaklıklar nedeniyle vitamin B12 yetersizliği meydana gelse de çoğunlukla gastrointestinal sisteminden kaynaklanan emilim bozukluğu sonucu oluşur. Yine başlıca iki metabolik yolun kofaktörü olmakla birlikte; vitamin B12 yetersizliğinde görülen bozuklukların büyük çoğunluğu remetilasyon yolundaki aksaklıktan kaynaklanır. İlave olarak etkinliğini daha çok metilasyon yolu ile göstermesi, ölçüm belirsizliği aralığının geniş ve yanlış pozitif ile negatif ölçüm sonuçlarına yol açan faktörlerin fazla olması nedeni ile serum vitamin B12 seviyelerini değerlendirirken serum homosistein seviyelerine bakılmasının daha doğru bir yaklaşım olarak kabul edilmesi gerektiğini söyleyebiliriz. Yetersizliğe yol açan mekanizmaların büyük çoğunluğunun emilim aksaklıklarından kaynaklandığını tekrar hatırlatarak vitamin B12 yerine koyma tedavi uygulamasının; daha yararlı olması adına kararlı metabolitlerden oluşan tedavi rejimi eşliğinde parenteral yolla yapılmasını öneriyoruz.

**KAYNAKLAR**

1. Murray RK, Bender DA, Botham KM, et al. *Micronutrients: Vitamins & Minerals*, Harper's Illustrated Biochemistry, 28th Edition. The McGraw-Hill Companies, 2009; 467-81.
2. Maralcan M, Ellidokuz E. Vitamin B12 eksikliği. *Güncel Gastroenteroloji* 2004; 8(3): 199-204.
3. Dharmarajan TS, Adiga GU, Norkus EP. Vitamin B12 deficiency. recognizing subtle symptoms in older adults. *Geriatrics* March 2003; 58 (3): 30-8.
4. Soysal T. Anemiler, DÜ Cerrahpaşa Tıp Fak. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu, 2001; 33-47.
5. Johnson BS. *Antianemic and Hematopoietic Stimulating Drugs*. Pharmacology and Therapeutics for Dentistry. 7th Edition. Mosby, 2017;:358-70.
6. Obeid R, Fedosov SN, Nexo E. Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyano- and hydroxyl-cobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency. *Mol Nutr Food Res* 2015; 59: 1364-72.
7. Dikmen M. Molecular biology of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) enzyme and its association with diseases. *The Medical Journal of Kocatepe* 2004; 5: 9-16.
8. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood* 2017; 129: 2603-11.
9. Takemoto C, Spremulli LL, Benkowski LA, et al. Unconventional decoding of the AUA codon as methionine by mitochondrial tRNAMet with the anticodon f5CAU as revealed with a mitochondrial in vitro translation system. *Nucleic Acids Res* 2009; 37(5): 1616-27.
10. Yin J, Li T, Yin Y. Methionine and antioxidant potential. *Journal of Antioxidant Activity* 2016; 1(2): 17-22.
11. Lentz SR. Does homocysteine promote atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.2001; 21: 1385-6.
12. Mansoor MA, Bergmark C, Svardal AM. Redox status and protein binding of plasma homocysteine and other aminothiols in patients with early-onset peripheral vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 232-40.
13. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91:308-18.
14. Nappo F, De Rosa N, Marfella R. Impairment of endothelial functions by acute hyperhomocysteinemia and reversal by antioxidant vitamins. *JAMA* 1999; 281: 2113-8.
15. Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* 1991; 88: 1906-14.
16. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, et al. *Micronutrients: Vitamins & Minerals*, Harper's Illustrated Biochemistry, 30th Edition. The McGraw-Hill Companies, 2015; 546-63.
17. Ede G, Ayaz A. The Effect of Vitamin B12 and folic acid on adiposity. *Bes Diy Derg* 2016; 44(1): 47-54.
18. Dali-Youcef N, Andres E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM* 2009; 102(1): 17-28.
19. Allen LH. How common is vitamin B12 deficiency. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:693-6.
20. Fidancı İ, Eren ŞÜ, Arslan İ, et al. Aile hekimiği poliklinik hastalarının son 3 yıl retrospektif değerlendirilmesi. *Konuralp Tıp Dergisi* 2016; 8(3): 151-7.
21. Dharmarajan TS, Norkus EP. Approaches to vitamin B12 deficiency; early treatment may prevent devastating complications. *Postgraduate Med* 2001; 110: 99-105.
22. Oh RC, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2003; 67(5): 993-4.
23. Avcı Z, Turul T, Aysun S. Involuntary movements and magnetic resonance imaging findings in infantile cobalamin. *Pediatrics* 2003; 112(3): 684.
24. Avşar AFY, Taş EE, Akçay GY. B12 Vitamini ve infertilite. *Ankara Medical Journal* 2013; 13(2): 82-4.
25. Zhang T, Xin R, Gu X, et al. Maternal serum vitamin B12, folate and homocysteine and the risk of neural tube defects in the offspring in a high-risk area of China. *Public Health Nutrition* 2008; 12(5): 680-6.
26. Pinhas-Hamiel O, Doron-Panush N, Reichman B, et al. Obese children and adolescents, a risk group for low vitamin B12 Concentration *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 933-6.
27. Karatela RA, Sainani GS. Plasma homocysteine in obese, overweight and normal weight hypertensives and normotensives. 2009; 61(2) :156-9.
28. Sönmez CI, Baltacı D, Deler MH. Aşırı kilolu ve obez olgularda vitamin B12 ve vitamin D seviyelerinin değerlendirilmesi. *J Fam Med* 2015; 4(1): 8.
29. Sezgin Y, Becel S. Comparison of serum lipid parameters and serum vitamin B12 levels. *J Clin Anal Med* 2019; 10(2): 198-201.
30. Sezgin Y, Becel S. Evaluation of Lipid Parameters in Patients Receiving Vitamin B12 Therapy. *İstanbul Med J* 2019; 20(3): 214-7.
31. Sezgin Y, Kılıç MA, Günvar T, et al. Mouth and eye dryness after use of sildenafil: A case report. *Euras J Fam Med* 2015; 4(2): 94-6.
32. Sezgin Y, Kartal M, Güldal AD. A comparison of serum alpha-1-antitrypsin and vitamin B12 levels in patients with vitamin B12 deficiency. *Clin Anal Med* 2018; 9(3): 192-4.

33. Pagan K, Hau J, Goldenberg RL, Cliver SP, Tamura T. Effect of smoking on serum concentrations of total homocysteine and B vitamins in mid-pregnancy. *Clinica Chimica Acta* 2001; 306: 103-9.
34. Pivathilake HJ, Macaluso M, Hine RJ, et al. Local and systemic effects of cigarette smoking on folate and vitamin B12. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 559-66.
35. McGarry JM, Andrews J. Smoking in pregnancy and vitamin B12 metabolism. *British Medical Journal* 1972; 2: 74-7.
36. Linnell, JC, Smith ADM, Smith CL, et al. Effects of smoking on metabolism and excretion of vitamin B12. *British Medical Journal* 1968; 2: 215-6.
37. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008; 112(6): 2214-21.