

# Check-up Polikliniğine Başvuran 50 Yaş Üzeri Bireylerin Folat, B12 Vitamini Düzeyleri ve Anemi Yönünden Değerlendirilmesi

[Evaluation of Elderly Patients at Check-Up Polyclinics for Anemia, Serum Folate and Cobalamin Levels]

İsmail Hamdi Kara<sup>1</sup>,  
Hayati Kandiş<sup>2</sup>,  
Talat Bahçebaşı<sup>3</sup>,  
Oya Kireker Köylü<sup>1</sup>,  
Sultan Sayın<sup>1</sup>,  
Hilmi Demirin<sup>4</sup>,  
Ramazan Memişoğulları<sup>4</sup>

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Aile Hekimliği,  
<sup>2</sup>Acil Tıp, <sup>3</sup>Halk Sağlığı,  
<sup>4</sup>Tıbbi Biyokimya AD, Düzce

Yazışma Adresi  
[Correspondence Address]

Ramazan Memişoğulları

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya AD, 81620-Düzce  
Tel:0380 5421386  
Faks: 0380 5421387  
E-mail: rmemisogullari@hotmail.com

Kayıt Tarihi : 26 Ocak 2009; Kabul Tarihi : 10 Augustos 2010  
[Date Registered: 26 January 2009; Date Accepted: 10 August 2010]

## ÖZET

**Giriş:** Bu çalışmada, check-up polikliniğine başvuran 50 yaş üstü hastalarda hemogram sonuçları, demir, folat ve B12 vitamini (kobalamin) düzeylerinin değerlendirilmesi ve cinsiyete göre karşılaştırılması amaçlandı.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya check-up polikliniğine başvuran yaş ortancası 59.0 (50-85) yıl olan, 20'si erkek, 35'i kadın toplam 55 ardışık olgu alındı. Olguların hemogram parametreleri (HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW ve PLT), folat ve B12 vitamini düzeyleri, serum demiri ve serum demir bağlama kapasitesi ölçülerek cinsiyete göre karşılaştırmalar yapıldı.

**Sonuç:** Erkeklerde ortanca B12 vitamini ve folat düzeyleri sırasıyla: 170 (150–1000) pg/mL ve 6.4 (6.3–7.7) ng/mL iken; kadınlarda sırasıyla: 261 (150–1000) pg/mL ve 9.3 (1.8–17.7) ng/mL idi ( $p<0.01$  ve  $p<0.01$ ). B12 eksikliği her iki cinsten de oldukça yaygındı. Erkeklerde %70, kadınlarda %45.7, B12 vitamini eksikliği saptandı ( $p=0.07$ ). Folat düzeyi yalnızca 50 yaşındaki bir kadın olguda  $<2$  ng/mL bulundu. %TSI kadınlarda daha düşüktü (erkeklerde %26.6'ya karşın, kadınlarda %18.1;  $p<0.0001$ ). 8 (%14.5) olgunun MCV'si 80 fL'in altında, 9 (%16.4) olgununda MCV'si 90 fL'in üstünde idi, ancak olguların hiçbirinde MCV 100 fL'nin üzerinde değildi.

**Yorum:** Periyodik muayenede, yaşlılarda oldukça yüksek düzeyde B12 vitamini eksikliği çıkabilmektedir, kullanılan eşik değerlere göre B12 vitamini eksikliği prevalansı da değişmektedir. Çalışmamız, yaşlı hastalarda tarama programlarında özellikle B12 vitamini ve demir eksikliğini göz ardı edilmemesi gerekli olduğunu göstermiştir.

**Anahtar Sözcükler:** B12 vitamini, folat, demir eksikliği, anemi, yaşlı.

## ABSTRACT

**Introduction:** It was aimed to evaluate CBC analyses (HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW and PLT), folic acid, cobalamin, serum iron and serum iron binding capacity and make a comparison according to gender in patients  $>50$  years applied to check-up outpatients' clinic.

**Material and Method:** 20 male and 35 female, total 55, consecutive patients who have median age 59.0 (50–85) yrs, applied to check-up polyclinic were included.

**Result:** While median B12 vitamin and folic acid levels in men as follows: 170 (150–1000) pg/mL and 6.4 (6.3–7.7) ng/mL; these values for women as follows: 261 (150–1000) pg/mL and 9.3 (1.8–17.7) ng/mL ( $P<0.01$  and  $P<0.01$ ), consecutively. Cobalamin deficiency is common in both of gender. It was determined that cobalamin deficiency in male was 70%, and in female, 45.7%, ( $P=0.07$ ), consecutively. Folic acid level is found in only one female case as  $<2$  ng/mL. TSI% is lower in female (in male as 26.6% vs. in female as 18.1%;  $P<0.0001$ ). MCV in eight (14.5%) cases was below 80 fL and MCV in nine (16.4%) cases was above 90 fL; however, MCV in none of cases was above 100 fL.

**Conclusion:** In periodical examination of elderly, a high level of cobalamin deficiency could be determined; also the prevalence of cobalamin deficiency could be changed with accepted cut-off level. Present study showed it is important to consider cobalamin and iron deficiency in periodical examination of elderly.

**Key words:** Cobalamin, folic acid, iron deficiency, anemia, elderly.

## Giriş

Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde B12 vitamini (kobalamin) eksikliğine bağlı megaloblastik anemi çocuklarda ve yaşlılarda yaygın olarak görülmektedir ve bunun sebebinin daha çok nütrisyonel olduğu bildirilmiştir. Bu ülkelerde B12 vitamini prevalansının belirlenmesi gerektiği, çünkü erken tedaviyle megaloblastik aneminin kalıcı zararlarının giderilebileceği belirtilmiştir. Megaloblastik anemi, psikiyatrik, hematolojik ve nörolojik belirtilerle ortaya çıkabilir. Nörolojik bulgular, uygun tedaviye rağmen gerilemeyebildiği için en üzücü bulgular olabilir. Anemi olmadan da B12 eksikliğinin nörolojik sekelleri görülebilir. Diğer taraftan, yorgunluk, halsizlik, kırgınlık, baş dönmesi, kognitif yetersizlik gibi diğer B12 vitamini eksikliği bulguları ise genellikle yaşlanmaya atfedilen şikâyetlerdir [1–5].

Epidemiyolojik çalışmalarda B12 vitamini eksikliği için belirlenen cut-off değerleri farklı olduğu için, %5 ile %60 arasında değişen oranlarda B12 vitamini eksikliği bildirilmektedir. National Health and Nutrition Examination Survey (1991–94)'de Amerikan toplumundaki yaşlılarda B12 vitamini eksikliği prevalansının klinik sınır değer olarak <250 pg/mL (<185 pmol/L) alındığında %11 olduğu bildirilmiştir. Framingham çalışmasında, yaşlılarda B12 vitamini eksikliği prevalansının klinik cutoff değeri olarak 200 pg/mL (148 pmol/L) alındığında yalnızca %6.5 olduğu halde, yapılan fonksiyonel metabolit analizleri ve ilave incelemelerle %12'ye ulaşabildiği gösterilmiştir. Hollandalı yaşlılarda yapılan çalışmada ise eşik değer <200 pg/mL (148 pmol/L) alındığında prevalans %25 olarak saptanmıştır [6–10]. Türk toplumunda ise B12 vitamini düzeyi yaşlıların %22.6'sında düşük (<200 pg/mL), %30.6'sında ise sınırdışı düşük bulunmuş, yaşlı kimselerin %10'unda, yaşlı olmayan kimselerin ise %1.5'inde folat yetmezliği tespit edilmiştir [11].

Yaşlılarda B12 vitamini eksikliğinin nedenleri henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Olguların küçük bir kısmında pernisiyöz anemi gibi otoimmün olaylar rol oynamaktadır. Pernisiyöz anemi beyaz ırkta 60 yaşın üstünde %3 sıklığında görülür [12]. Diğer olası nedenler ise diyetle B12 vitamini alımında azalma, barsak bakterilerinin aşırı çoğalması ve besin kobalamin malabsorbsiyonu'dur. Yaşlılarda B12 vitamini eksikliği, %60-70'e varan oranlarda besin kobalamin malabsorbsiyonuna bağlıdır. Seksen yaş üzeri kişilerde besin kobalamin malabsorbsiyonunun %40'dan fazla nedenini ise *Helicobacter pylori*'ye (*H. pylori*) bağlı gastrit oluşturmaktadır. *H. pylori* enfeksiyonu, kronik aktif gastrite ve bunun sonucu hipoklorhidri, aklorhidri ve pepsin yetersizliğine neden olmaktadır. Bu durumda B12 vitamini besinlerden ayrıştırılarak emilememekte ve besin kobalamin malabsorbsiyonu oluşmaktadır [6,12]. Bunlar dışında malabsorbsiyon, herediter kobalamin metabolizma hastalıkları ve çeşitli ilaçlar da (bazı anti epileptik ilaçlar, proton pompa inhibitörleri, histamine H2 reseptör antagonistleri, antidiabetik ilaçlar, antibiyotikler) B12 vitamini eksikliği oluşumuna katkıda bulunmaktadır [7,9,13].

Folat eksikliği, B12 vitamini eksikliği gibi makrositik anemiye neden olmakla birlikte, nörolojik bulgular oluşmaması ile B12 vitamini eksikliğinden ayrılmaktadır. B12 vitamini eksikliğinin doğru bir şekilde teşhis edilmesi ve folat eksikliğinden ayırılması oldukça önemlidir; B12 vitamini eksikliğinin folat desteği ile tedavi edilmeye çalışılması nörolojik bulgularda düzelme oluşturmayacaktır. B12 vitamini temel fonksiyonu, hücre bölünmesi veya çoğalması için gerekli olan DNA sentezini, folik asidin kullanılmasını sağlayarak desteklemesidir. Hematopoetik hücreler, gastrointestinal epitel hücreleri, testis germinal hücreleri, serviko-vajinal hücreler ve epidermis hücreleri sürekli çoğalma ve yenilenme özelliğine sahip hücrelerdir. B12 vitamini eksikliği durumunda başta hematopoetik hücreler olmak üzere bu hücrelerde DNA sentezinde bozulma gözlenir. B12 vitamini bir başka görevi santral ve periferik sinirlerin yapısında rol almasıdır [5,6,13–15]. Bu çalışmada periyodik muayeneleri için check-up kliniğimize başvuran 50 yaş üstü hastalarda hemogram sonuçları, demir, folat ve B12 vitamini düzeylerinin cinsine göre karşılaştırılması ve aralarındaki ilişkilerin literatür bilgileri eşliğinde değerlendirilmesi amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

Bu kesitsel ve tanımlayıcı çalışmaya, 2009 yılının mart-eylül ayları arasındaki 6 aylık dönemde check-up polikliniğine başvuran yaş ortancası 59.0 (50–85) yıl olan, 20'si erkek, 35'i kadın toplam 55 ardışık olgu alındı. Olguların hemogram parametreleri (HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW ve PLT), folat ve B12 vitamini düzeyleri, Serum Demiri, Serum Demiri Bağlama Kapasitesi ölçülerek cinsiyete göre karşılaştırmalar yapıldı. B12 vitamini eksikliği için <250 pg/mL, Folat eksikliği için ise <2 ng/mL [11,16], anemi için erkeklerde Hct <%39, kadınlarda <%36 olarak alındı.

Çalışmaya alınan grup, Düzce ili merkezinde yaşayan, genelde ayrılmamış rahatsızlıkları ve tanı konmamış-organize olmayan semptom ve bulguları olan bireylerdir. Bunların çoğunun sosyal güvencesi bulunmaktadır. Bunlar rastgele gelen, herhangi bir seçim kriteri olmayan, herhangi bir vitamin preparatı almayan hastalardır. Sosyo ekonomik düzeyi çok iyi hastalar azınlıktadır, daha ziyade sigortalı hastalar başvurmaktadır. Herhangi bir kriter açısından bias oluşmaması için hastalar ardışık alındı, ayrıca hastalar özellikle iyi beslenen hastalar değildi, sıradan orta yaşam kesitindeki bireylerdi. Bu çalışmada megaloblastik anemi veya demir eksikliği tanısı konulduktan sonra hastaların tedavileri düzenlendi. Çalışmanın, olguların verilen tedaviye yanıtlarının incelendiği diğer aşaması halen sürmektedir.

Beyaz küre sayısının 4500/mm<sup>3</sup> altında olması lökopeni; trombosit sayısının 150.000/mm<sup>3</sup>'ün altında olması ise trombositopeni olarak değerlendirildi. Normal değerler, sırasıyla; MCH için: 17–31 pg, MCHC için: 33–37 g/dl, RDW için: %15.5–17.1 arası olarak belirlendi. MCV için 90 fl üzeri yüksek, 80 fl altı düşük değer olarak kabul edildi.

Biyokimyasal ölçümler için 10 saatlik açlık sonrası ve nöz kan örnekleri alındı. B12 vitamini ve folat düzeyleri için serumlar ayrıldı ve çalışılmaya kadar -20 °C'de bekletildi. Serum B12 vitamini ve folat düzeyleri Siemens IMMULITE 2000 competitive chemiluminescent enzyme immunoassay yöntemi (CCEA) ile ölçüldü. Deney için değişkenlik (%CV) B12 vitamini için %7.0, folat için ise %4.; deneyler arası değişkenlik ise B12 vitamini için %6.0, folat için ise %5.2 idi.

### İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS istatistik programı (SPSS, Chicago, IL, USA, versiyon 11.5) kullanılarak gerçekleştirildi. İki grup arasındaki farkların anlamlılığı için Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenlerin analizinde ise Ki-Kare (Fisher's exact) testi kullanıldı. Ölçümler arasındaki korelasyon, Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Sonuçlar Ortanca (En Küçük Değer-En Büyük Değer) olarak verildi. Kullanılan testler için  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

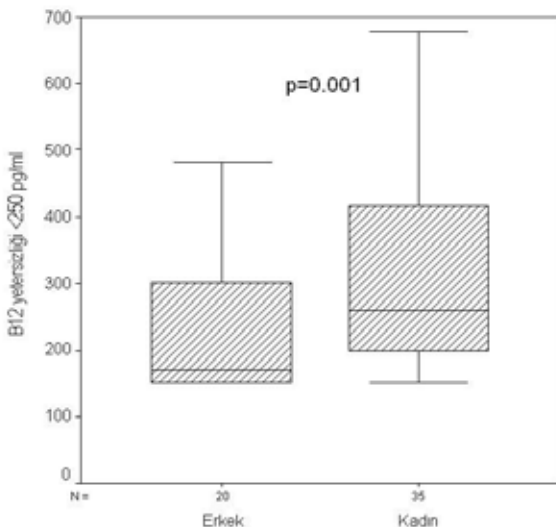
Olguların ortanca B12 vitamini düzeyleri 242 (150–1000) pg/mL idi. Erkeklerde ortanca B12 vitamini ve folat düzeyleri sırasıyla: 170 (150–1000) pg/mL ve 6.4 (6.3–7.7) ng/mL iken; kadınlarda sırasıyla: 261 (150–1000) pg/mL ve 9.3 (1.8–17.7) ng/mL idi ( $p < 0.01$  ve  $p < 0.01$ ) (Şekil 1). B12 eksikliği her iki cinste de oldukça yaygındı. Erkeklerde %70, kadınlarda %45.7, B12 vitamini eksikliği saptandı ( $p = 0.07$ ). Folat düzeyi yalnızca 50 yaşındaki bir kadın olguda  $< 2$  ng/mL bulundu. %Transferrin Saturasyonu İndeksi (%TSI) kadınlarda daha düşüktü (erkeklerde %26.6'ya karşın, kadınlarda %18.1;  $p < 0.0001$ ). Sekiz (%14.5) olgunun MCV'si 80 fL'in altında, dokuz (%16.4) olgununda MCV'si 90 fL'in üstünde idi, ancak olguların hiçbirinde MCV 100 fL'nin üzerinde değildi (Tablo 1). B12 vitamini serum düzeyleri için 3 farklı cut-off değeri önerilmektedir. 200 pg/mL (148 pmol/L; yaygın

kullanılan değer), 250 pg/mL (185 pmol/L; orta nokta) ve 350 pg/mL (258 pmol/L; B12 vitamini eksikliğini düşündüren ancak ilave testlerin gerekli olduğu değer) [7]. Olgularımızın, 21 (%38.2)'inde B12 vitamin düzeyleri  $< 200$  pg/mL (148 pmol/L; yaygın indeks) iken; 30 (%54.5)'unda,  $< 250$  pg/mL (185 pmol/L; orta nokta); 39 (%70.9)'unda ise  $< 350$  pg/mL (258 pmol/L; eksiklik düşündüren değer) altında ölçüldü (Tablo 2). Çalışmamızda, B12 vitamini ve folat düzeyi ile diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. B12 vitamini düzeyleri persentillere ayrılarak Tablo 3'te verilmiştir, burada yetersizliğin yaygınlığı görülmektedir.

### Tartışma

Plazma vitamin B-12 konsantrasyonları vitamin B-12 alımıyla yakından ilişkilidir. Vejeteryan bireylerin (21–70 yaş arası) %51'inde B12 vitamini konsantrasyonunu  $< 200$  pg/mL (148 pmol/L) bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). B12 düzeyi  $< 250$  pg/mL (185 pmol/L; orta nokta) olan bireylerde B12 vitamini eksikliğinin önemli bir göstergesi olan methylmalonic asid konsantrasyonunun bu eşik değere daha yüksek oranda ilişkili bulunduğu bildirilmiştir [7,9,13,17]. Güncel olarak vitamin B-12 eksikliğinin tanısını koyabilmek için herkes tarafından kabul edilmiş kesin bir sınır değeri bulunmamaktadır. Klinisyenler tarafından yaygın olarak kullanılan sınır değerlerden birisi 200 pg/mL (148 pmol/L)'dir [18]. Ancak, bu klinik eşik değerin sensitivitesi düşüktür ve düşük normal statüdeki birçok hastada klinik semptomlar bulunabilmektedir [5,7]. Lindenbaum ve ark. [19] vitamin B-12 plazma konsantrasyonunun 350 pg/mL (258 pmol/L)'a kadar çıkan bireylerde dahi semptomların olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle Tucker ve ark. [7] B12 vitamini serum düzeyleri için 3 farklı cut-off değeri önermektedir: 200 pg/mL (148 pmol/L); yaygın kullanılan değer, 250 pg/mL (185 pmol/L; orta nokta) ve 350 pg/mL (258 pmol/L); B12 vitamini eksikliğini düşündüren ancak ilave testlerin gerekli olduğu değer. Bizim çalışmamızda, olgularımızın, 21 (%38.2)'inde B12 vitamin düzeyleri  $< 200$  pg/mL (148 pmol/L; yaygın indeks) iken; 30 (%54.5)'unda,  $< 250$  pg/mL (185 pmol/L; orta nokta); 39 (%70.9)'unda ise  $< 350$  pg/mL (258 pmol/L; eksiklik düşündüren değer) altında ölçüldü.

Özdem ve Gültekin'in [11] çalışmalarında, yaşlı hastalar cinsiyetlerine göre ayrıldığında, B12 vitamini düzeyleri yaşlı erkeklerde (192.4±82 pmol/L), yaşlı kadınlara (238.4±104 pmol/L) göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Yaşlı grubun %46.8'inde serum B12 vitamini düzeyleri normal, %22.6'sında  $< 150$  pmol/L (yaklaşık 200 pg/mL), %30.6'sında ise 150–200 pmol/L arasında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da, olguların ortanca B12 vitamini düzeyleri 242 (150–1000) pg/mL idi. Erkeklerde ortanca B12 vitamini düzeyi 170 (150–1000) pg/mL iken; kadınlarda 261 (150–1000) pg/mL idi ( $p < 0.01$ ) (Tablo 1). B12 eksikliği her iki cinste de oldukça yaygın olmakla birlikte, cut-off değeri  $< 250$  pg/mL olarak alındığında; B12 vitamini eksikliği erkekler-



Şekil 1. Cinsiyete göre B12 vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

de %70.0, kadınlarda %45.7 iken (p=0.07), cut-off değeri <350 pg/mL olarak alındığında, erkeklerde %70.5, kadınlarda %68.6 olarak saptanmaktaydı (p>0.05) (Tablo 2). B12 vitamini yetersizliğinin her iki cinsten genel olarak yaygınlığı persentil değerlerinden de anlaşılmaktadır. Burada yaşlı erkeklerin %50 persentilin, kadınlarda %25 persentilin, 250 mg/ml değerinin altında kaldığı görülmektedir (Tablo 3).

Yaşlı grubun %10'unda folat eksikliği tespit edilmiştir. Literatürde yaşlılarda %16.4-40.0'a varan oranlarda folat eksikliği bildirilmektedir [15]. Özdem ve Gültekin'in [11] çalışmalarında, yaşlı hastaların %10'unda, yaşlı olmayan hastaların ise %1.5'inde folat yetmezliği tespit edilmiştir. Ancak, serum folat düzeyleri yaşlı grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmasına karşın yaş ile anlamlı bir korelasyon gösterme-

**Tablo 1.** Cinsiyete göre 50 yaş üstü olguların demografik bulguları ve laboratuvar sonuçları

Parametre	Erkek	Kadın	p
	n=20	n=35	
<b>Yaş</b> (yıl)	62.0 (50–68)	59.0 (51–85)	>0.05
<b>B12 düzeyi</b> (pg/mL)	170 (150–1000)	261 (150–1000)	<0.01
<b>Folat düzeyi</b> (ng/mL)	6.4 (6.3–7.7)	9.3 (1.8–17.7)	<0.01
<b>Serum demir düzeyi</b> (µg/dL)	79.0 (35–130)	65.0 (15–84)	<0.01
<b>Serum demir bağlama kapasitesi</b> (µg/dL)	338 (252–411)	319 (241–368)	>0.05
<b>Transferin Saturasyon İndeksi</b> (TSİ%)	27.4 (8.6–40.3)	21.3 (6.2–27.4)	<0.0001
Ferritin	68.4 (38.2–98.5)	22.1 (10.0–47.1)	<0.0001
<b>HCT</b> (%)	42.3 (35.3–51.8)	37.6 (32.8–44.0)	<0.0001
<b>MCV</b> (fL)	84.2 (69.6–91.8)	85.5 (69.3–94.8)	>0.05
<b>RDW</b> (%)	14.6 (13–19)	14.7 (13–18)	>0.05
<b>MCH</b> (pg)	29.0 (23–32)	29.6 (23–38)	>0.05
<b>MCHC</b> (g/dL)	33.7 (32.4–35.7)	34.2 (31.6–37.2)	>0.05
<b>PLT</b> (x1000 µL)	243 (132–371)	264 (191–390)	>0.05

**TSİ:** Transferin Saturasyon İndeksi, **SDBC:** Serum Demir Bağlama Kapasitesi, **HCT:** Hematokrit (%); **MCV:** Ortalama korpüsküler hacim; **RDW:** Alyuvar dağılım genişliği; **MCH:** Ortalama korpüsküler hemoglobin; **MCHC:** Ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu; **PLT:** Platelet sayısı

Veriler Ortanca (En küçük değer-En büyük değer) olarak gösterildi.

**Tablo 2.** Cinsiyete göre olguların kategorik değişkenlerinin karşılaştırılması

Parametre	Anemi		Vit. B12 düzeyi (pg/mL)		Folat düzeyi (ng/mL)		TSİ (%)	
	Var	Yok	<250	<350	2-4	>4	<20	≥20
<b>Erkek n(%)</b>	7 (35.0)	13 (65.0)	14 (70.0)	15 (75.0)	0	20 (100)	1 (5.0)	19 (95.0)
<b>Kadın n(%)</b>	13 (37.1)	22 (62.9)	16 (45.7)	24 (68.6)	2 (5.7)	33 (94.3)	10 (28.6)	25 (71.4)
<b>p</b>	>0.05		=0.07	>0.05	>0.05		=0.03	

TSİ%=Transferrin Saturasyon İndeksi (%)

**Tablo 3.** Cinsiyete göre olguların B12 ve Folat persentil değerleri

Cins		Persentil						
		5	10	25	50	75	90	95
Erkek	<b>B12</b> (pg/ml)	150,00	150,00	150,50	170,00	309,50	473,10	974,05
Kadın		150,00	150,00	197,00	261,00	449,00	706,80	861,60
Erkek	<b>Folat</b> (ng/mL)	6,27	6,27	6,47	7,20	7,55	7,70	7,70
Kadın		1,80	2,87	6,75	7,72	10,35	13,85	17,70

miştir. Bizim çalışmamızda, erkeklerde ortanca folat düzeyi 6.4 (6.3–7.7) ng/mL iken; kadınlarda 9.3 (1.8–17.7) ng/mL idi (p<0.01). Folat düzeyi yalnızca 50 yaşındaki bir kadın olguda eşik değer olan 2 ng/mL altında bulundu.

Folat eksikliği en sık besinsel eksiklik nedeniyle görülür. Alkol alımı ve bazı ilaçlar (aminopiterin, pirimetamin, trimetoprim, metotreksat) da folat eksikliğine katkıda bulunurlar. Ayrıca, kronik *H. pylori* enfeksiyonu da besinlerle alınan folatin emilimini azaltarak [13] folat eksikliği oluşumuna katkıda bulunabilir. Yaşlı kimselere folat desteği verilmesinin plazma homosistein düzeylerinde azalma oluşturarak birtakım yararlı etkiler oluşturması beklenebilir. Bununla birlikte yüksek doz folat desteğinin, B12 vitamini eksikliğini maskeleyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu şekilde maskelenen bir B12 vitamini eksikliği, klinik olarak bilişsel bozukluk, pozisyon ve vibrasyon hislerinde azalma ve duyuşsal periferik nöropati gibi geri dönüşümsüz nörolojik hasarlara yol açabilir [20]. Bazı yazarların çalışmalarında öne sürdükleri gibi [11], bizim çalışmamızda da, yaşlılarda göreceli olarak daha düşük oranda folat eksikliği saptanmasının, olasılıkla yöresel beslenme (taze meyve-sebze yeme) alışkanlıklarına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Folat için incelediğimiz yerli ve yabancı literatürde farklı düzeyler bulunmakla birlikte, Clark ve ark. [16] çalışmasına atfen, düzey <2 ng/mL görüldüğünden bu değer sınır olarak alınmıştır.

Çalışmaya alınan grup, >50 yaş olması itibarıyla doğurganlık dönemi dışında folat eksikliğinin hayati bir önem arz etmediği, ancak makrositer bir aneminin ayırıcı tanısında yeri olduğu, daha ziyade tahıllarda bulunduğu eksikliğinin kötü beslenme şartlarında olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda B12 eksikliği beklenmeyen bir şekilde düşünülen daha fazla çıktı. Genelde klinik uygulamada makrositer bir anemi oluşması beklenir. Ancak bu çalışmanın devamında (halen devam eden çalışmamızda) B12 verilen hastalarda tablonun düzeldiği, ağrı, konsantrasyon kaybı ve yorgunluk gibi semptomları kaybolduğu ve hastaların serum B12 düzeylerinin normal düzeylere ulaştığı gözlemlenmektedir.

Laboratuvar incelemelerinde, anemi, trombositopeni, lökopeni yanısıra MCV değerinin normalden yüksek, B12 vitamin ve folat serum düzeyi düşüklüğü ve periferik yaymada hipersegmentasyon saptanır. Yalnızca MCV değeri, megaloblastik anemi tanısında her zaman yol gösterici olmayabilir ve megaloblastik anemi tanısında yalnız başına kullanılmamalıdır [3,21]. Afrika'da yapılan bir çalışmada 100 megaloblastik anemili hastanın tümünde hipersegmentasyon ve makrositozis saptanırken, yalnızca %84'ün de MCV'nin normalden yüksek bulunduğu belirtilmiştir [22] Bizim çalışmamızda, sekiz (%14.5) olgunun MCV'si 80 fL'in altında, dokuz (%16.4) olgununda MCV'si 90 fL'in üstünde idi, ancak olguların hiçbirinde MCV 100 fL'nin üzerinde değildi. Demir eksikliğinin de makrositozisi maskeleyebileceği bilinmektedir [23,24]. Keza demir eksikliği ile birlikte

B12 vitamin eksikliği olması sonucunda, MCV'nin normal ya da düşük olması tanıda yanılığa neden olabilir. Demir eksikliği anemisinde sebep, yetersiz demirdir. Durumu belirleyen kabul edilebilir hemoglobinin sınırları yaş ve cinsiyet bağımlıdır. Demir eksikliği anemisinde, yavaş bir başlangıç ve semptomların kademeli artışı durumunda vücut, düşük hematokrit düzeylerini (< %21) kompanse ve tolere edebilir. Yaşlı bireylerde, bu semptom ve bulguların bazılarını belirlemek zor olabilir veya yaşa bağlı oldukları sanılarak önemsenmeyebilirler. Ayrintılı bir öykü ve fizik muayene şarttır. Güçsüzlük, bacak krampları, kırgınlık, yorgunluk, eforda nefes darlığı, çarpıntı, baş dönmesi, göğüs ağrısı, baş ağrısı, pigo-faji (buz yeme) ve pika gibi semptomlar görülebilir [3]. Bizim çalışmamızda, %TSI kadınlarda daha düşüktü (erkeklerde %26.6'ya karşın, kadınlarda %18.1; p<0.0001). Çalışmamızdaki tüm kadınların menopozda olmaması nedeniyle, kadınlarda %TSI daha düşük olması beklenmektedir. Çalışmamızda, B12 vitamini ve folat düzeyi ile diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Lindenbaum ve ark. [18] vitamin B-12 plazma konsantrasyonunun 350 pg/mL (258 pmol/L)'a kadar çıkan bireylerde dahi semptomların olduğunu bildirmişlerdir. Tucker ve ark. [7] ise B12 vitamini serum düzeyleri için 3 farklı cut-off değeri önermektedir: 250 pg/mL (185 pmol/L) orta nokta olup, bu değerinde hastalarda çeşitli nonspesifik semptomlar bulunmakta, makrositoza her zaman rastlanmayacağı gibi anemide her zaman bulunmayabilir. Bu değer kabul edilmesi, AAFP kılavuzlarında da bu yönde bilgiler bulunması ve diğer çalışmalarda da B12 eksikliğinin en erken tanısının konabilmesi ve ilave testler gerektirmeyen bir sınır olması, ayrıca tedaviye başlamak için de iyi bir cut-off değeri olması nedeniyle.

Sonuç olarak, yaşlılarda periyodik taramalarda oldukça yüksek düzeyde B12 vitamini eksikliği çıkabilmektedir, kullanılan eşik değerlere göre B12 eksikliği prevalansı da değişmektedir. Bizim çalışmamızda, erkeklerde daha yüksek oranda B12 vitamini eksikliği saptandı. Ancak kadınlarda da demir eksikliği daha sıktı. B12 eksikliği toplumumuzda yaygın olması düşük sosyoekonomik şartlarla da ilişkili olan vejeteryanlığın yaygın olmasına bağlanabilir. Çalışmamız, yaşlı hastalarda tarama programlarında özellikle B12 ve demir eksikliğinin göz ardı edilmemesi gerekli olduğunu göstermiştir.

## Kaynaklar

- [1] Graham SM, Arvela OM, Wise GA. (1992) Long-term neurological consequences of nutritional VB12 deficiency in infants. *J Pediatr.* 121:710-4.
- [2] Casterline JE, Allen LH, Ruel MT. (1997) Vitamin B-12 deficiency is very prevalent in lactating Guatemalan women and their infants at three months postpartum. *J Nutr.* 27:1966-72.
- [3] South-Paul JE, Matheny SC, Lewis EL. (2008) *Current Diagnosis & Treatment in Family Medicine*, Second Ed. Columbus, OH: The McGraw-Hill Companies. 677-81.

- [4] Elkıran T, elebi H. (2001) Megaloblastik anemili hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Dergisi*. 6: 534-9.
- [5] Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. (2000) *Annu Rev Med*. 51: 357-75.
- [6] Andres E, Loukili NH, Noel E, et al. (2004) Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 171: 251-9.
- [7] Tucker KL, Rich S, Rosenberg I, Jacques P, Dallal G, Wilson PWF, Selhub J. (2000) Plasma vitamin B-12 concentrations relate to intake source in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr*. 71:514-22.
- [8] Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, et al. (1999) Serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-94): population reference range and contribution of vitamin status to high serum concentrations. *Ann Intern Med*. 131:331-9.
- [9] Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. (1994) Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr*. 60:2-11.
- [10] Van Asselt DZB, de Groot LCPGM, van Staveren WA, et al. (1998) Role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. *Am J Clin Nutr*. 68:328-34.
- [11] zdem S, Gültekin M. (2006) Yaşlılarda serum B12 vitamini, folik asit ve plazma homosistein düzeyleri. *Turk J Geriatr*. 9(2):59-64.
- [12] Stopeck A. (2000) Links between *Helicobacter pylori* infection, cobalamin deficiency, and pernicious anemia. *Arch Intern Med*. 160: 1229-30.
- [13] Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CJ, Plum F, Smith LH Jr. (1995) Cecil essentials of medicine. 2nd ed. s 870-6. Philadelphia, *Saunders*,
- [14] Lindenbaum J, Allen RH. (1995) Clinical spectrum and diagnosis of folate deficiency. In: Bailey LB (ed). Folate in health and disease. s 43-73. Marcel Dekker, New York.
- [15] Selhub J, Jacques PF. (1993) Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*, 270: 2693-8.
- [16] Clarke R, Refsum H, Birks J, et al. (2003) Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. *Am J Clin Nutr*. 77(5):1241-7.
- [17] Miller DR, Specker BL, Ho ML, Norman EJ. (1991) Vitamin B-12 status in a macrobiotic community. *Am J Clin Nutr*. 53:524-529.
- [18] World Health Organization. (1968) Nutritional anemias. Report of a Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser. s 405.
- [19] Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et al. (1988) Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med*. 318:1720-8.
- [20] Tucker KL, Mahnken B, Wilson PW, Jacques P, Selhub J. (1996) Folic acid fortification of the food supply. Potential benefits and risks for elderly population. *JAMA*. 276: 1879-85.
- [21] Oosterhuis WP, Niessen RWLM, Bossuyt PMM, Sanders GTB, Sturk A. (2000) Diagnostic value of the mean corpuscular volume in the detection of vitamin B12 deficiency. *Scand J Clin Lab Invest*. 60:9-18.
- [22] Mukiibi JM, Makumbi FA, Gwanzura C. (1992) Megaloblastic anemia in Zimbabwe: spectrum of clinical and haematological manifestations. *East Afr Med J*. 69: 83-7.
- [23] Von Schenck U, Gotze CB, Koletzko B. (1997) Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B12 deficiency in infancy. *Arch Dis Child*. 77: 137-9.
- [24] Oakly GP. (1997) Let's increase folic acid fortification and include vitamin B12. *Am J Clin Nutr*. 65: 1889-1990.