

Diyarbakır İlindeki Çocuklarda ve Adölesanlarda B12 Vitamin ve Folik Asit Düzeyleri

Kahraman Öncel*, M. Nuri Özbek**, Hakan Onur***, Murat Söker**, Ali Ceylan****

ÖZET

Çocukluk yaş grubunda megaloblastik anemilerin en sık nedeni B12 vitamin ve folik asit eksikliğidir. Folik asit ve B12 vitamin; gastrointestinal, ürogenital, ve sinir sisteminde, hematopoetik hücrelerde DNA sentezinde rol alır. Megaloblastik aneminin tanısı kolaydır ve tedavi maliyeti düşüktür.

Bu çalışmada Diyarbakır ili merkez bölgede öğrenim gören, 12-22 yaş grubu (294'ü (%33,1) kız, 595'i (%66,9) erkek olmak üzere toplam 889 öğrenciden serum örnekleri alınarak B12 vitamin ve folik asit düzeyleri RİA yöntemiyle çalışıldı. B12 vitamini eksikliği %2,2, folik asit eksikliği %21,8 sıklığında saptandı. Ortalama folik asit düzeyi 5,42±2,12 ng/ml (Erkeklerde 5,23±2,11 ng/ml, kızlarda 5,80 ±2,10 ng/ml), ortalama B12 vitamin düzeyi 331,51±144,05 pg/mL (erkeklerde 325,60±138,91 pg/mL, kızlarda 343,48 ±153,48 pg/mL) olarak saptandı.

Muhtemelen düşük sosyoekonomik durum, yetersiz ve dengesiz beslenme ve eğitim düzeyinin düşük olması sonucu bölgemizde folik asit eksikliği prevalansı diğer ülkelere oranla daha yüksektir.

Anahtar Kelimeler: Serum B12 Vitamin Düzeyi, Folik Asit Düzeyi, Çocukluk Çağı Adölesan.

B12 Vitamin and Folate Prevalance of Children and Adolescents in Diyarbakır

SUMMARY

The most common cause of megaloblastic anemia in childhood are vitamin B12 and folate deficiency. Folate and vitamin B12 play a role in DNA synthessis in gastrointestinal, urogenital, nerves and hemotopoetic cells. The diagnosis of megaloblastic anemia is easy and the treatment cost is low.

In this study, the prevalence of vitamin B12 and folate deficiencies in 889 students were determined. Vitamin B12 and folate levels in blood samples were measured via RİA

The average age were between 12 and 22 years. Of this students 294(%33,1) were female and 595 (%66,9) were male. The incidence of vitamin B12 deficiency was found to be 2.2%, while folate deficiency was 21.8%. The mean vitamin B12 level was 331,51±144,05 pg/mL (325,60±138,91 in pg/mL male, 343,48±153,48 pg/mL in female), the mean folate level was 5,42±2,12 ng/ml (5,23±2,11 ng/ml in male, 5,80±2,10 ng/ml in female).

The prevalence of folate deficiency in our region was higher than other countries, possibly due to low socioeconomical status, improper or inadequate food intake and low educational status.

Key Words: Serum Vitamin B12 Level, Folate Level, Childhood, Adolescents

* Şanlıurfa Doğumevi /Şanlıurfa

** Dicle Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. A.D. / Diyarbakır

*** Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi /Diyarbakır

****Dicle Üniv. Tıp Fak. Halk Sağlığı A.D. / Diyarbakır

GİRİŞ

B12 vitamin ve folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemilerin tanınması, tanısının konulması ve tedavi edilmesi önemlidir. B12 vitamin ve folik asit eksikliği tanısı kolay konulan, tedavi maliyeti oldukça düşük olan bir hastalık grubudur. Tedavide gecikme derin anemi, irreversibl nörolojik hasar, nöral tüp defektleri, tromboemboli gibi oldukça ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir (1-3).

B12 vitamin ve folik asit eksikliği insidansı; toplumdan topluma, farklı yaş guruplarına, sosyoekonomik düzeye, beslenme alışkanlıklarına göre farklılıklar arz eder. Dünyada bu konuda oldukça geniş çaplı araştırmalar yapılmış ve bu araştırmalarda farklı metodlar kullanılmıştır (4-7).

Ülkemizde bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Bu çalışmada amacımız Diyarbakır ili merkez bölgede öğrenim gören, 12-22 yaş gurubu okul çocuklarında B12 vitamin ve folik asit düzeyleri saptamak ve anketler uygulayarak; beslenme alışkanlıklarının, ailenin sosyal ve ekonomik düzeyinin bulduğumuz sonuçlara etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Diyarbakır ili merkezinde yaşamakta olan 12-22 yaş grubundaki ilköğretim ve lise öğrencileri üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya 294'ü (%33,1) kız, 595'i (%66,9) erkek olmak üzere 889 çocuk alınmıştır.

Çalışmaya Milli Eğitim Bakanlığından gerekli izinler alındıktan sonra başlanmıştır. Çalışmaya alınan çocuklar bölge okullarından rastgele seçilmişlerdir. Kan örnekleri alınmadan önce okullardaki rehber öğretmenler ile irtibata geçilip rastgele seçilen çocuklara anketler uygulanmış ve bir haftalık diyet anamnezleri, beslenme alışkanlıkları araştırılmıştır. Çalışmaya alınan çocukların anne baba yaşları, anne ve babanın eğitim düzeyleri, ailedeki kardeş sayısı, ailenin aylık gelirleri, ek iş yapıp yapmadıkları ve ilaç kullanıp kullanmadıkları sorgulanmıştır.

Çalışmada çocukların ön kol bölgesinden alınan 6-8 cc venöz kan örnekleri ışıktan korunarak Heraeus Sepatech Labofuge 2000 marka santrifüj aletinde 5 dk. 5000 devirde

santrifüj edildi. Serumlar ependorf mikropipet ve pipet ucu ile alındı, çalışılmayan örnekler serumları ayrılarak -70 °C'de dondurulup muhafaza edildi Serum numuneleri Hitachi Elecsys 20.10 cihazı ile RIA yöntemi ile çalışılmıştır. Çalışmada folik asit için 4 ng/mL altı yetersiz, 4-6 ng/mL arası sınır ve 6 ng/mL ve üstü yeterli düzey olarak değerlendirildi. Vitamin B12 için 200 pg/mL altı yetersiz, 200-240 pg/mL arası sınır, 240 pg/mL ve üstü yeterli düzey olarak değerlendirildi.

Elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) istatistik paket programına aktararak değerlendirilmiş, çapraz tablolar, X², korelasyon ve yüzde dağılım analizleri kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamız Diyarbakır İli merkez bölgede yaşayan ilköğretim 6, 7, 8. sınıflar ile lise ve dengi okullarda eğitim, öğrenim gören çocukları kapsamaktadır. Araştırmamıza toplam 889 çocuk alındı. Bu çocukların 595'i erkek (%66,9), 294'ü (%33,1) kız idi.

Araştırmaya katılan çocukların %18,8'i 6.sınıf, %15,1'i 7.sınıf, %14,6'sı 8.sınıf, %18'si lise 1.sınıf, %19,5'i lise 2.sınıf, %14,1'i ise lise 3.sınıf idi.

Araştırmaya katılan çocukların yaş ortalaması 15,25±1,63 (Erkek 15,42±1,64, Kız 14,90±1,56), annelerinin yaş ortalaması 40,73±5,72, babalarının yaş ortalaması 43,43±6,91 olarak bulundu. Ortalama kardeş sayıları 5,74±2,33 olarak saptandı. Çocukların ebeveynlerinin yaşlarının 3. ve 4. dekkatta oldukları ve kalabalık ailelerde yaşadıkları saptandı

Araştırmaya alınan çocukların annelerinin yaklaşık %71'nin, babalarının ise %28'nin hiç öğrenim görmediği, üniversite öğrenimini görenlerin oranının annelerde sadece %1,2, babalarda ise %4,9 olduğu görüldü.

Çalışma grubundaki öğrencilerin ailelerinin aylık gelirleri sorgulandığında % 71'nin 330\$ ve altında, bunların da yaklaşık yarısının 60\$ ile 230\$ arasında olduğu saptandı. Ailelerin %34,3'ü 60-230\$/aylık ortalama gelir ile açlık sınırında, %36,7'si 230-330\$/aylık ortalama gelir ile yoksulluk sınırında yaşayan kalabalık

ailelerdi. Düşük sosyoekonomik yapıya sahip ailelerin çocuklarında B12 vitamin ve folik asit düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu ($X^2=43.23$, $p<0,05$).

Araştırmamızda çocukların temel gıdalara ulaşabilme, tüketme sıklıkları ve beslenme anamnezleri sorgulandı. Çocukların temel gıdalara ulaşabilme, tüketme sıklıklarında sorun yaşadıkları gözlemlendi (Tablo 1).

Tablo 1. Çocukların Temel Gıdalara Ulaşabilme, Tüketme Sıklıkları Ve Beslenmeleri.

Tüketilen Gıdanın Türü	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yumurta Tüketimi		
Her Gün	160	18,0
Günaşırı	442	49,7
Haftada Bir	250	28,1
Hiç Yememe	37	4,2
Süt-Peynir-Yoğurt		
Her Gün	411	46,2
Günaşırı	265	29,8
Haftada Bir	199	22,4
Hiç Yememe	14	1,6
Meyve (portakal, elma, mandalina çilek vb.)		
Her Gün	215	24,2
Günaşırı	257	28,9
Haftada Bir	381	42,9
Hiç Yememe	36	4,0
Et, KC, Sakatat		
Her Gün	10	1,1
Günaşırı	84	9,4
Haftada Bir	479	53,9
Hiç Yememe	316	35,5
Koyu Yeşil Yapraklı Sebzeler		
Her Gün	96	10,8
Günaşırı	301	33,9
Haftada Bir	402	45,2
Hiç Yemem	90	10,1
Kurubaklagil		
Her Gün	126	14,2
Günaşırı	340	38,2
Haftada Bir	391	44,0
Hiç Yemem	32	3,6
Toplam	889	100,0

Araştırmada çocukların %6.1'nin okul dışında çalıştıkları, yaz tatillerinde bu çalışma oranının %36,7'e çıktığı saptandı.

Araştırmada çocukların kullandıkları ilaçlar ve kullanım sıklıkları sorgulandığında %1,6'sının devamlı ilaç kullandığı saptandı. Kullanılan ilaçların çoğu nonsteroid anti inflamatuvar (NSAİ) tabletler, inhale astım ilaçları, çeşitli NSAİ kremler ve benzatin penisilin, trimetoprim-sulfametaksazol gibi profilaksi amaçlı verilen antibiyotiklerdi.

Araştırmamızda elde edilen veriler doğrultusunda tüm öğrenci gruplarında ve cinsiyet farkı gözetmeksizin; ortalama folik asit düzeyi $5,42\pm2,12$ (1.03-16.0) ng/ml, ortalama vitamin B12 düzeyi $331,51\pm144,05$ (107.9-1070) pg/ml olarak saptandı. Erkeklerde folik asit düzeyi $5,23\pm2,11$, kızlarda $5,80\pm2,10$; erkeklerde ortalama B12 vitamin düzeyi $325,60\pm138,91$ pg/ml, kızlarda $343,48\pm153,48$ pg/ml olarak bulundu.

Araştırmada elde edilen veriler değerlendirildiğinde; B12 vitamin düzeyleri çocukların %2,2'sinde yetersiz, %14,4'ünde sınırdan, folik asit düzeylerinin ise %21,8'inde yetersiz, %45,9'unda sınırdan bulundu.

Folik asit düzeyleri erkeklerin %25,9'unda düşük olmasına karşın kızlarda bu oran %13,6 olarak saptandı ($p<0,005$). Ortalama vitamin B12 düzeyleri açısından cinsler arasında fark yoktu ($p>0,05$). Folik asit düzeylerinin sınıflara göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p<0,05$). Çocukların yaş grupları arttıkça eksikliğin arttığı saptandı. Vitamin B12 düzeylerinde ise 11. sınıfta belirgin bir düşüklük vardı, 6,7,8,ve 9. sınıflarda herhangi yetersizlik saptanmadı. Anne-baba eğitim düzeyi düşük ailelerin çocuklarının folik asit düzeyleri düşük bulundu ($X^2=14,3$, $p<0,05$). Bu fark B12 vitamin düzeylerinde saptanmadı.

Okul dışında ek iş yapan çocuklar dikkate alındığında okul dışında çalışan çocukların %41,5'unda folik asit düzeyi yetersiz olarak saptanırken, B12 vitamin düzeylerinde herhangi bir farklılık saptanmadı. Ancak yaz tatilinde çalışan çocukların hem folik asit hem de B12 vitamin düzeylerinin yetersiz olduğu saptandı. Devamlı ilaç kullanan çocukların folik asit düzeylerinde yetersizlik saptanırken B12 vitamin düzeylerinin ilaçlardan etkilenmediği gözlemlendi.

Günde bir öğün yemek yiyen çocuklarda folik asit düzeyleri yetersiz saptanırken, günlük ortalama öğün sayısı az olan çocuklarda B12 vitamin yetersizliği saptanmadı.

Süt, peynir, yoğurt, yumurta ve et tüketimi ile folik asit ve B12 vitamin düzeyleri arasında korelasyon olduğu ve bu gıdaları az tüketen çocuklarda her iki vitaminin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu saptandı ($p<0,05$). Aynı şekilde meyve, koyu yeşil yapraklı sebze ve kurubaklagil (nohut, mercimek, pirinç, kuru fasulye vb.) tüketimi ile folik asit ve B12 vitamin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

TARTIŞMA

Megaloblastik anemiler; DNA sentezindeki bozukluk sonucu oluşan, tüm myeloid ve eritroid seri hücrelerinde çekirdek ve stoplazma gelişiminin bozulması ile seyreden, periferik kanda karakteristik hematolojik değişikliklerle bulgu veren bir grup hastalıktır. Çocukluk yaş grubunda en sık megaloblastik anemi nedeni B12 vitamin ve folik asit eksikliğidir (8-11).

Folik asit ve B12 vitamin hematopoetik hücrelerde gastrointestinal sistemde, ürogenital sistemde, sinir sisteminde, DNA sentezi gibi oldukça önemli reaksiyonlarda rol alır. Eksikliklerinde ciddi ve farklı klinik bulgularla karşımıza çıkar. İnsan organizmasında hızlı proliferen olan tüm dokular etkilenir (8,9,12).

B12 vitamin ve folik asit eksikliğinin prevalansı; ırksal, çevresel, sosyoekonomik düzey, farklı yaş grupları, beslenme alışkanlıkları, cinsiyete göre farklılıklar gösterir. Bu konuda farklı araştırmalar ve farklı metodlar kullanılmıştır (4-7,13-23). Saxena ve ark.ları ırksal farklılıklarının B12 vitamin seviyeleri üzerine etkilerini saptamaya çalışmışlardır. Araştırmada farklı ırk ve etnik gruplara sahip insanlarda vitamin B12 seviyeleri ölçülmüş, farklı ırk ve toplumlarda B12 vitamin seviyelerinin farklı olduğunu bulmuşlardır (24). Wright ve ark.larının yaptıkları oldukça geniş bir çalışmada ortalama serum folat düzeyini 7.2 ng/mL, ortalama vitamin B12 düzeyini 518 pg/mL olarak bulmuşlardır. Çalışmada vitamin düzeyleri arasında ırksal farklılıklar olduğu da

bildirilmiştir (25). Bu nedenle her ülkenin kendi referanslarını çıkarması toplum sağlığı açısından da faydalı olacaktır.

Araştırmada B12 vitamin düzeyleri çocukların %2,2'sinde yetersiz, %14,4'ünde sınırdan, folik asit düzeyleri %21,8'inde yetersiz, %45,9'unda sınırdan olduğunu saptadık. Folik asit düzeyleri erkeklerin %25,9'unda yetersiz, %45,2'sinde sınırdan saptandı. Kızların %13,6'sında yetersiz, %47,3'ünde sınırdan olarak tespit edildi. Folik asit yetersizliğinin istatistiksel olarak cinsiyet ile anlamlı bir farklılığı varken ($p<0,05$), B12 vitamin düzeylerinin istatistiksel olarak cinsiyet ile anlamlı bir farklılığı olmadığını saptadık. Ancak her iki cinsde de folik asit yetersizlik oranlarının diğer ülkelere oranla daha yüksek prevalanslara sahip olduğunu bulduk (Tablo 2,3).

Tablo 2. Dünyanın ve Türkiye'nin Çeşitli Bölgelerindeki Vitamin B12 Eksikliği Prevelansı

Ülke	Yaş	Sayı	Yıl	Prevalence	%	Kaynak
Türkiye	12-22	889	2004	20	2.2	Mevcut çalışma
Türkiye	7-17	960	1992	57	5.9	Wetherilt
Nijerya	12-16	162	2000	15	9	VanderJagt

Tablo 3. Dünyanın ve Türkiye'nin Çeşitli Bölgelerindeki Folik Asit Eksikliği Prevelansı

Ülke	Yaş	Sayı	Yıl	Prevalence	%	Kaynak
Türkiye	12-22	889	2004	194	21.8	Mevcut çalışma
Türkiye	7-17	960	1992	224	23.3	Wetherilt
Kosta-Rica	1-6	961	2001	110	11.4	Cunningham
Nijerya	12-16	162	2000	39	2.4	VanderJagt
Türkiye	12-17	704	2004	115	16.3	Öner

Zamani ve ark.ları çalışmalarında 1-18 yaş grubunda B12 vitamin düzeylerini 200-1250 pg/ml arasında olduğunu tespit etmişlerdir (15). Carmel yaptığı çalışmada 18 yaş grubunda B12 vitamin referans düzeylerini 185-738 pg/ml olarak saptamıştır (26). Flood ve ark.larının yaptıkları toplum taramasında serum vitamin B12 düzeyinin 185 pmol/L, folik asit düzeyini 6,8 nmol/L altında yetersiz kabul etmişlerdir (27).

Cinsiyet ve vitamin düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırmacılar tarafından değerlendirilmiş, farklı sonuçlar elde edilmiştir. Robert ve ark.ları, erkeklere göre kızlarda folik asit düzeylerini daha yüksek, B12 vitamin seviyeleri ise daha düşük olarak saptamışlardır (16). Yine VanderJagt ve ark.ları, adolesan kızlarda B12 vitamin eksikliği prevalansını yüksek bulmuşlar ve bunu diyetle yetersiz alıma bağlamışlardır. Araştırma yaptıkları bölgedeki nöral tüp defekt insidansının ve kardiyovasküler hastalıkların yüksek olmasını folik asit ve B12 vitamin eksikliğinden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir (22). Bu çalışmalara karşın Osifo ve ark.ları ortalama vitamin B12 ve folik asit düzeylerini kızlarda daha yüksek bulmuşlar ve bunu da özellikle kızlarda 10-14 yaş grubunda puberteden dolayı metabolik ihtiyacın artmasına bağlı olarak depolardan plazmaya daha fazla folat transferine bağlamışlardır (17). Aynı araştırmacı çalışmasında kızlarda büyümenin daha erken başlamasına bağlı olarak folat ihtiyacının arttığını belirtmiş, özellikle eritrosit içi folat metabolizmasında B12 vitamin kullanıldığını vurgulamıştır. Artan metabolik ihtiyaçtan dolayı endojen B12 vitamin seviyelerinin arttığını bildirmiştir. Çalışmamızda Osifo ve ark.larının sonuçlarına benzer veriler elde ettik. Hages ve Zamani adlı araştırmacılar ise cinsiyetin referans gösterilmesinin gerekmediği sonucuna varmışlardır (14,15).

Villalpando ve ark.larının, Meksika'da 2003 yılında 1966 çocuk, 920 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada folik asit eksikliğini ekonomik durumu iyi olan çocuklarda %2,3, ekonomik durumu kötü olan çocuklarda %11,2 ve kadınlarda ise %5 oranında bulmuşlardır. Araştırmada sosyodemografik özellikler ve beslenme özelliklerinin üzerinde durulmuştur. Folik asit eksikliğinde sosyoekonomik faktörlerin ve beslenme özelliklerinin rol aldığını rapor etmişlerdir (19). Cunningham ve ark.larının, Costa Rika'da yaptıkları çalışmada folik asit eksikliğini (<6.0 ng/mL) %11.4 olarak bulmuşlardır. Araştırmada bunun nedeninin nütrisyonel olduğunu rapor etmişlerdir (21).

Okul dışında ve yaz tatillerinde ek iş yapan çocuklarda folik asit düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu

($p<0,05$). B12 vitamin düzeylerindeki düşüklük ise sadece yaz tatillerinde çalışan çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı idi. Okul dışında ek iş yapan çocukların %41,5'inde, yaz tatillerinde çalışan çocukların %32,2'sinde yetersiz folik asit düzeyleri saptadık. Bunu en başta çocuk yaşlarda çalışmaya başlamanın beraberinde getirdiği beslenme sorunlarına, çalışma koşullarının çocuklarda meydana getirdiği olumsuz etkilere bağlı olabileceğini düşündük.

Araştırmamızda günlük öğün sayısından folik asit düzeylerinin etkilendiğini, ancak B12 vitamin düzeylerinin etkilenmediğini görüldü. Öğün sayısı azaldıkça folik asit seviyelerinin düştüğünü saptadık. Bunu folik asidin günlük alınan gıdalardan etkilenmesine bağlı olabileceğini düşündük. B12 vitaminin yetersiz alımına bağlı sorunların yıllar sonra ortaya çıktığı bilinmektedir (8-11,28). Christel ve ark.ları yaptıkları çalışmada vejeteryan çocuklarda B12 vitamin düşüklüğü saptamış ve beslenmenin önemine değinmişlerdir (29).

Ülkemizde araştırmamızla ilgili vitamin ve minerallerin yetersizlik düzeyini yansıtan veriler oldukça azdır. Wetherilt ve ark.ları Türkiye'de 7-17 yaş grubunda 960 okul çağı çocuklarını kapsayan bir çalışma yapmışlardır. Bu çocuklarda folik asit eksikliğini %23.3, B12 vitamin eksikliğinin %5.9 oranında yüksek olarak saptamışlardır (18). Öner ve ark.ları Türkiye'de Edirne İlinde yaşayan adolesan kızlarda folik asit eksikliği ile ilgili prevalans araştırmaları yapmışlar. 12-17 yaş grubunda 704 kızda folik asit eksikliğini %16,3 (<3 ng/ml), sınırda %46 (3-6 ng/ml) ve yeterli %37,3 (>6 ng/ml) olarak rapor etmişlerdir (30). Ülkemizdeki prevalans diğer ülkelerinkinden daha yüksek bulunmuş ve bu durum düşük sosyoekonomik duruma, diyetle folat ve C vitamini alımının az olmasına bağlanmıştır. Gerek folik asit ve B12 vitaminin, gerek diğer vitamin ve minerallerin eksikliklerinin nedeni çalışmalarda da belirtildiği gibi çocuklardaki yetersiz ve dengesiz beslenmeden kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda folik asit eksikliğini %21.8, B12 vitamin eksikliğini %2,2 olarak saptadık. Elde ettiğimiz etiyolojik nedenler; Wetherit ve ark.ları ile Öner ve ark.larının buldukları sonuçlarla uyumludur (18,30).

Sonuç olarak bu çalışmada da görüldüğü gibi ülkemizde halen B12 vitamin ve folik asit eksikliği azımsanmayacak boyutlardadır. Sosyo-ekonomik faktörler beslenme bozukluklarına yol açan en önemli etkenlerdir. Bu vitaminlerin eksikliğinden gelişen klinik tablolara karşı uyanık olmak ve etyolojik faktör olarak göz önünde bulundurmak zorundayız.

KAYNAKLAR

1. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on Cobalamin, Folate, and Homocysteine. *Hemato* 2003; 1: 62-81.
2. Van Der Put NM, Steegers-Theunissen RP, Frosst P. Mutated methylene tetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995; 346:1070-1071.
3. Klerk M, Verhoef P, Clarke R. MTHFR 677C→T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta analysis. *JAMA* 2002; 288: 2023-2031.
4. Cooper BA, Fehedy V, Blanshay P. Recognition of deficiency of vitamin B-12 using measurement of serum concentration. *J Lab Clin Med* 1986; 107: 447-452.
5. Hall CA. Vitamin B-12 deficiency an early rise in mean corpuscular volume. *JAMA* 1981; 425: 1144-1146.
6. Hanger HC, Sainsburg R, Gilchrist NL, Beard MEJ, Duncan JM. A community study of vitamin B-12 and folate levels in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1991; 89: 1155-1159.
7. Riggs KM, Spiro A, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate and homocysteine to cognitive performance in the normative aging study. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 306-314.
8. Erdem Ş. Megaloblastik Anemiler. Büyüköztürk K. (ed). İç Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1992; 443-448.
9. Müftüoğlu E. Megaloblastik Anemiler. Klinik Hematoloji. 4. Baskı, Şahin Yayıncılık, Diyarbakır 1995; 53-67.
10. Beck WS. Megaloblastic Anemias. In: Wyngaarden JB, Bennett JC, Smith LH, (ed). Cecil Textbook Of Medicine. 19th Ed., Philadelphia, WB Saunders Co 1992; 846-854.
11. Lee GR. Megaloblastic and Nonmegaloblastic Macrocytic Anemias. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN (ed). Wintrobe's Clinical

Hematology. 19th Ed., Philadelphia, Lea and Febiger 1993; 745-780.

12. Altay Ç, Çetin M. Megaloblastik Anemiler. Katkı Pediatri Dergisi, Ankara 1995; 3: 346-362.
13. Hages M, Pietrzik K. Evaluation of the folacin status in children with regard to the cobalamin and iron status. 1.Changes in the differential blood picture as a function of the vitamin and ferritin levels of the serum vs. erythrocytes. *Int J Vitam Nutr Res* 1985; 55: 59-67
14. Hages M, Pietrzik K. Evaluation of the folacin status in children with regard to the cobalamin and iron status. 2.Incidence and severity of folate deficiency. *Int J Vitam Nutr Res* 1985; 55: 69-77.
15. Zamani V, Ozsoylu S, Sakalli F, Laleli Y. Serum vitamin B12 concentrations in children. *Turk J Pediatr* 1986; 28: 105-110.
16. Cristenson RH, Dert GA, Tuszynski A. Two radioassay for serum Vitamin B12 and folate determination compared in a reference interval study. *Clin Chem* 1985; 31: 1358-1360.
17. Osifo BO, Lukanmbi FA, Bolodeoku JO. Reference values for serum folate, erythrocyte folate and serum cobalamin in Nigerian adolescents. *Trop Geogr Med* 1986; 38: 259-264.
18. Wetherilt H, Ackurt F, Brubacher G, Okan B, Aktas S, Turdu S. Blood vitamin and mineral levels in 7-17 years old Turkish children. *Int J Vitam Nutr Res* 1992; 62: 21-29.
19. Villalpando S, Montalvo-Velarde I, Zambrano N. et al. Vitamins A, C and folate status in Mexican children under 12 years and women 12-49 years: a probabilistic national survey. *Salud Public Mex* 2003; 45: 508-519.
20. Allen LH, Rosado JL, Casterline JE. et. al. Vitamin B-12 deficiency and malabsorption are highly prevalent in rural Mexican communities. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1013-1019.
21. Cunningham L, Blanco A, Rodriguez S, Ascencio M. Prevalence of anemia, iron and folate deficiency in children 7 years smaller. Costa Rica, 1996 *Arch Latinoam Nutr* 2001; 51: 37-43.

22. VanderJagt DJ, Spelman K, Ambe J. et. al. Folate and vitamin B12 status of adolescent girls in northern Nigeria. J Nat Med Assoc 2000; 92: 334-340.
23. Nexo E. Variation with age of reference values for P-cobalamins. Scand J Haemato 1983; 30: 430-432.
24. Saxena S, Carmel R. Racial differences in vitamin B12 levels in the United States. Am J Clin Pathol 1987; 88: 95-97.
25. Wright JD, Bialostosky K, Gunter EW. et. al. Blood folate and vitamin B12: United States, 1988-94. Vital Health Stat 11. 1998; 243: 1-78.
26. Carmel R. Pernicious anemia. The expected findings of very low serum cobalamin levels, anemia, and macrocytosis are often lacking. Arch Intern Med 1988; 148: 1712-1714.
27. Flood VM, Webb KL, Smith W, Rochtchina E, Mitchell P. Prevalence of low serum folate, red cell folate, serum vitamin B12 and elevated homocysteine. Asia Pac J Clin Nutr 2004;13: 85.
28. Schwartz E. Anemias of Inadequate Production. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (ed). Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed., Philadelphia, WB Saunders Co 2000; 1463-1472.
29. Christel LL, Gunnar KJ. Dietary intake and nutritional status of young vegans and omnivores in Sweden. Am J Clin Nutri 2002; 76: 100-106.
30. Öner N, Aladağ N, Vatansever Ü. et al. Edirne İlinde Yaşayan Adolesan Kızlarda Folik Asit Prevalansının Araştırılması. VI. Ulusal Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi 2004. Poster No:105. Kongre Kitabı 169.

Yazışma Adresi

M. Nuri ÖZBEK
Dicle Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. A.D.
E-mail: drmnobek@dicle.edu.tr