T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ANEMİK OLMAYAN B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ HASTALARINDA EKG BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Erdinç Yaman

İSTANBUL/2025

T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ANEMİK OLMAYAN B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ HASTALARINDA EKG BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Erdinç Yaman

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kadem Arslan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, benden her türlü desteklerini, hoşgörülerini ve karşılaştığım her türlü sorunda yardımlarını esirgemeyen tez danışmanlarım ve hocalarım sayın Doç. Dr. Kadem Arslan'a ve sayın Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Baş'a,

Asistanlık eğitimim süresince deneyim ve birikimlerinden yararlandığım, bizleri eğiten ve destekleyen hocalarım sayın Prof. Dr. Beyza Macunluoğlu Atakan'a ve sayın Prof. Dr. Umut Safer'e,

Asistanlık eğitimimizde uzmanlarımız olan bizlere iç hastalıklarını sevdiren Dr. Mustafa Can Şenoymak'a, Dr. Murat Yeniçeri'ye, Dr. Güngör Sitar'a, Dr. İsmail Nazlı'ya, Dr. Ali Arınç Harman'a,

Rotasyonlarım sırasında her türlü bilgi ve emeklerini bizlerden esirgemeyen, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Hocalarımız, Prof. Dr. Derya Öztürk Engin'e, ve Doç. Dr. Fatma Yılmaz Karadağ'a Göğüs Hastalıkları Hocalarımız Prof. Dr. Elif Torun Parmaksız'a, Doç. Dr. Nagihan Durmuş Koçak'a, Doç. Dr. Eylem Tunçay'a, Kardiyoloji Kliniği hocalarımız Prof. Dr. EmreYalçınkaya'ya, Doç. Dr. Kanber Öcal Karabay'a,

Asistanlık sürecimde bana arkadaşlık eden eşkıdemlerim Dr. İlker Kızmaz'a, Dr. Barış Sağcan'a ve bana yardımcı olan değerli asistan arkadaşlarım, klinik hemşirelerimiz ve personellerimize teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

Bugüne kadar bana büyük emekler vermiş olan kıymetli annem Rahime Yaman'a, babam Sadi Yaman'a, kardeşim Ekrem Şamil Yaman'a ve ilk günden beri yanımda olup desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Kübra Aktaş Yaman'a

Sonsuz minnetimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Erdinç Yaman

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. B12 VİTAMİNİ 3
2.1.1. B12 Vitamininin Molekül Yapısı ve Genel Özellikleri 3
2.1.2. B12 Vitamini Kaynakları 4
2.1.3. B12 Vitamini Gereksinimi 5
2.1.4. B12 Vitamininin Emilimi, Depolanması ve Atılımı 6
2.1.5. B12 Vitamininin Metabolik Etkileri 8
2.2. B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ 9
2.2.1. B12 Vitaminin Eksikliği Nedenleri 9
2.2.2. B12 Vitamin Eksikliği Bulguları 12
2.2.3. B12 Vitamin Eksikliğinde Tanı ve Laboratuvar Bulguları 14
2.2.4. B12 Vitamini Eksikliği Tedavisi 15
2.2.5. B12 Vitamin Tedavisinin Değerlendirilmesi 16
2.2.6. B12 Vitamini eksikliğinin önlenmesi 16
2.3. B12 VİTAMİN EKSİKLİĞİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR 17
2.4. ELEKTROKARDİYOGRAFİ 17
2.4.2. Elektrokardiyografinin Bölümleri 18
2.4.3. Elektrokardiyografinin Çekilmesi ve Derivasyonlar 18
2.4.4. Elektrokardiyografide İzlenen Dalgalar 20
2.4.5. QT Dispersiyonu 21
2.4.6. Tp-e ve Tp-e/QT oranı 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM 24
3.1. ÇALIŞMA GRUBU 24
3.2. YAPILAN ÖLÇÜMLER VE YÖNTEMLERİ 24
3.3. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME 25
3.4. ETİK KURUL ONAYI 26

4. BULGULAR 27
5.TARTIŞMA 47
5.1. ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI VE GÜÇLÜ YANLARI 52
6. SONUÇLAR 53
KAYNAKLAR 55
ÖZGEÇMİŞ 60
EKLER 62

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT: Alanin amino transferaz

AST: Aspartat amino transferaz

Co A: Koenzim A

Cbl: Kobalamin

CUBAM: cubilin ve amnionless

DNA: Deoksiribonükleik asit

EKG: Elektrokardiyogram

IF: İntrensek Faktör

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDH: Laktat dehidrogenaz

MCV: Mean corpuscular volum

MeCbl: Metil kobalamin

PLT: Platelet (Trombosit)

SA: Sinoatriyal

SD: Standart sapma

SPSS: Statical Package for the Social Sciences

TC: Transkobalamin

TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

THF: Tetrahidrofolat

Tp-e: Tp-e intervali (T peakto T end)

TSH: Thyroid stimulating hormone

WBC: White blood cell (Beyaz kan hücresi)

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Çeşitli besin kaynaklarının B12 vitamini içeriği

Tablo 2. Yaşlara göre ortalama gereksinim ve önerilen besin alım değerleri

Tablo 3. B12 vitamini eksikliği nedenleri

Tablo 4. B12 Vitamin eksikliğinde önerilen tedavi seçenekleri

Tablo 5. B12 vitamini tedavisine yanıtın değerlendirilmesi

Tablo 6. Hastaların demografik ve antropometrik özellikleri

Tablo 7. Hastaların komorbid hastalıkları

Tablo 8. Vitamin B12 replasmanı öncesi ve sonrası hastaların EKG parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 9. Hastaların hemogram ve anemi parametreleri

Tablo 10. Hastaların biyokimyasal parametreleri

Tablo 11. Hastaların EKG parametreleri

Tablo 12. Hastaların cinsiyete göre EKG parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 13. Hastaların EKG parametreleri ile yaş, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi arasındaki korelasyon analizi

Tablo 14. Hastaların komorbid hastalık varlığına göre EKG parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 15. Hastaların EKG parametreleri ile hemogram değerleri arasındaki korelasyon analizi

Tablo 16. Hastaların EKG parametreleri ile Demir, Total Demir Bağlama Kapasitesi ve Transferrin Satürasyonu arasındaki korelasyon analizi

Tablo 17. Hastaların EKG parametreleri ile glukoz, TSH ve sodyum arasındaki korelasyon analizi

Tablo 18. Vitamin B12 replasmanı sonrası hastaların hemogram ve anemi parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 19. Vitamin B12 replasmanı sonrası hastaların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. B12 Vitamininin yapısı

Şekil 2. Homosistein ve MetilmalonilCoA parçalanma tepkimeleri

Şekil 3. Megaloblastik anemide eritrositlerde anizositoz, makroalositoz, nötrofillerde hipersegmentasyon

Şekil 4. Normal EKG

Şekil 5. EKG'de kaydedilen göğüs derivasyonları

Şekil 6. Göğüs derivasyonlarının kalp ile ilişkisi

Şekil 7. Standart 6 derivasyon

Şekil 8. EKG'nin bileşenleri

Şekil 9. Bazett Formülü

Şekil 10. Aksiyon potansiyeli ve EKG arasındaki ilişki

Şekil 11. Hasta grubunun antropometrik özellikleri

ÖZET

Amaç: B12 vitamini eksikliği, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) düşüklüğü, miyokardiyal deformasyon, kalp hızı variabilitesi gibi çeşitli kardiyak sorunlara yol açabilir. Çalışmamızda aneminin eşlik etmediği B12 vitamin eksikliği olan hastalarda, Tp-e intervali ve QTc dispersiyonu gibi, aritmiye yatkınlığı gösteren Elektrokardiyografi (EKG) paremetrelerini kullanarak, EKG değişikliklerini tespit etmeyi ve uygun B12 tedavisi sonrası bu EKG paremetrelerindeki olası değişimi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, 1 Nisan 2024- 1 Nisan 2025 tarihleri arasında dahiliye polikliniğine herhangi bir nedenle başvurup, tetkiklerinde aneminin eşlik etmediği, B12 vitamini eksikliği saptanan 18-50 yaş arası 83 tane hasta üzerinde yapılmıştır. Belirtilen yaş aralığı dışında olan, kalp ritminde değişiklik yapabilecek hastalıkları olan ve ilaçlar kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların demografik özellikleri ve tetkikleri kayıt altına alınmış, EKG'leri incelenmiştir. Hastaların EKG'lerinden QT, QTc (corrected QT interval) dispersion, Tpeak- Tend (Tp-e) intervali, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları manuel olarak hesaplanarak kayıt altına alınmıştır. Hastaların B12 vitamin eksiklikleri tespit edilip uygun tedavi düzenlenmiş ve 6 ay sonra kontrol randevusuna çağrılmış, ilk vizitlerindeki süreçler tekrarlanarak EKG'ler kıyaslanmıştır. Elde edilen verilerle istatistiksel analizler yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 16'sı (%19,3) erkek ve 67'si (%80,7) kadın olmak üzere toplam 83 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 37,88±10,26 yıl, boy ortalaması 161,90±7,13 cm, vücut ağırlığı ortalaması 76,53±14,53 kg ve vücut kitle indeksi ortalaması 29,17±5,07 kg/m^2 olarak saptandı. Erkek hastaların Tp-e (mm), Tp-e (ms) ve Tp-e/QTc değerleri, kadın hastalara göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,048$, $p=0,026$, $p=0,027$). Aneminin eşlik etmediği vitamin B12 eksikliği olan hastalarda, vitamin B12 replasmanı sonrası Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Hastaların; 21'inin (%25,3) komorbid hastalığı vardı.

Komorbid hastalığı olan hastaların Tp-e/QTc değerleri, komorbid hastalığı olmayan hastalara göre anlamlı daha fazlaydı (p=0,018). Hastaların hemoglobin, hematokrit düzeyleri ile Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (p<0,001, p<0,001, p=0,001, p<0,001). Hastaların trombosit düzeyleri ile RR (mm), RR (ms) ve Tp-e/QTc değerleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (p=0,007, p=0,004, p=0,025). Hastaların kalsiyum düzeyleri ile Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (p=0,002, p=0,010, p=0,041, p=0,030). Hastaların magnezyum düzeyleri ile RR (mm) ve RR (ms) değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (p=0,028, p=0,026).

Sonuç: Çalışmamızda aneminin eşlik etmediği vitamin B12 eksikliği olan hastalarda, vitamin B12 tedavisi sonrası erken repolarizasyon göstergesi olan QT, QTc, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc gibi EKG parametrelerinde anlamlı iyileşme gözledik. B12 vitamin eksikliği gibi toplumumuzda yaygın görülebilen sorunun yaratabileceği kardiyak problemlerin önüne uygun replasman tedavisi ile geçilebilecek olması açısından önemli sayılabilecek bu bulguların gelecekteki araştırmalar için ilham verebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Aritmi, B12 Vitamini eksikliği, Elektrokardiyografi, ,QT dispersiyonu, repolarizasyon, Tp-e intervali, TP-e/QTc

ABSTRACT

Aim: Vitamin B12 deficiency can lead to various cardiac abnormalities, including reduced left ventricular ejection fraction (EF), myocardial deformation, and impaired heart rate variability. In this study, we aimed to detect electrocardiographic (ECG) alterations indicating arrhythmia susceptibility -such as the Tp-e interval and QTc dispersion- in patients with vitamin B12 deficiency without accompanying anemia, and to investigate potential changes in these ECG parameters following appropriate vitamin B12 replacement therapy.

Materials and Methods: This study was conducted on 83 patients aged between 18 and 50 years who presented to the internal medicine outpatient clinic for any reason between April 1, 2024, and April 1, 2025, and were found to have vitamin B12 deficiency without accompanying anemia. Patients outside the specified age range, and those with conditions or on medications that could affect cardiac rhythm, were excluded from the study. Demographic data and laboratory results of the patients were recorded, and their electrocardiograms (ECGs) were analyzed. From the ECGs, the QT interval, corrected QT interval (QTc) dispersion, Tpeak–Tend (Tp-e) interval, and Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios were manually measured and recorded. Vitamin B12 deficiency was confirmed in all patients, appropriate treatment was initiated, and follow-up evaluations were scheduled after six months. At follow-up, the procedures from the initial visit were repeated, and ECG findings were compared. Statistical analyses were performed using the collected data.

Results: A total of 83 patients were included in the study, comprising 16 males (19.3%) and 67 females (80.7%). The mean age of the patients was 37.88 ± 10.26 years, mean height was 161.90 ± 7.13 cm, mean body weight was 76.53 ± 14.53 kg, and the mean body mass index (BMI) was 29.17 ± 5.07 kg/m². Tp-e (mm), Tp-e (ms), and Tp-e/QTc values were significantly higher in male patients compared to females ($p=0.048$, $p=0.026$, $p=0.027$). In patients with vitamin B12 deficiency without accompanying anemia, a statistically significant reduction was observed in Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT, and Tp-e/QTc values following vitamin

B12 replacement therapy ($p<0.001$ for all). Twenty-one patients (25.3%) had comorbid conditions. Tp-e/QTc values were significantly higher in patients with comorbidities compared to those without ($p=0.018$).

There was a statistically significant positive correlation between hemoglobin and hematocrit levels and Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT, and Tp-e/QTc values ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p<0.001$, respectively). A statistically significant negative correlation was found between platelet count and RR (mm), RR (ms), and Tp-e/QTc values ($p=0.007$, $p=0.004$, $p=0.025$, respectively). Additionally, serum calcium levels showed a significant negative correlation with Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT, and Tp-e/QTc values ($p=0.002$, $p=0.010$, $p=0.041$, $p=0.030$, respectively). A positive correlation was also detected between serum magnesium levels and RR (mm) and RR (ms) values ($p=0.028$, $p=0.026$, respectively).

Conclusion: In our study, we observed significant improvements in electrocardiographic (ECG) parameters associated with early repolarization—such as QT, QTc, Tp-e, Tp-e/QT, and Tp-e/QTc—following vitamin B12 replacement therapy in patients with vitamin B12 deficiency without accompanying anemia. These findings may be considered important, as they suggest that appropriate replacement therapy could potentially prevent cardiac complications associated with a common and often overlooked condition such as vitamin B12 deficiency. We believe these results may serve as a source of inspiration for future research.

Keywords: Arrhytmia, electrocardiography, QT dispersion, ventricular repolarization, Tp-e interval, Tp-e/QTc ratio, Vitamin B12 deficiency

1. GİRİŞ VE AMAÇ

B12 vitamini (kobalamin), daha çok hayvansal gıdalarda bulunan, insan vücudunda çeşitli reaksiyonlar sonucu depolanabilen bir vitamin çeşididir. Özellikle DNA sentezi, sinir sistemi sağlığı ve eritropoez gibi temel biyolojik süreçlerde kilit rol oynamaktadır. Hayvansal kaynaklı besinlerde bulunan B12 vitamini, vücutta sentezlenememekte ve dışarıdan alınması zorunlu hale gelmektedir. Eksikliği, başta megaloblastik anemi ve nörolojik bozukluklar olmak üzere birçok sistemi etkileyen ciddi sağlık sorunlarına yol açabilmektedir (1).

B12 vitamini homosistein metabolizmasında önemli bir göreve sahiptir. Normal şartlarda B12 vitamini homosisteinin metionine dönüşmesinde kofaktör olarak görev yapmaktadır. B12 vitamin eksikliğinde ise yükselen plazma homosistein seviyeleri, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Ayrıca kalp ritminin belirlenmesinde önemli görevi olan sempatik/parasempatik sinir sisteminin düzenli çalışmasında; homosistein metabolizması bozulması sonrası ve serbest radikal oluşumunun artması sonrası endotel fonksiyon bozukluğu ve erken dönem ateroskleroz neden olduğunu ifade eden çalışmalar mevcuttur (2,3).

Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, aritmilerin ortaya çıkmasında önemli bir rol oynar. Kalbin repolarizasyon süresindeki uzama, ventriküler aritmilere olan yatkınlığı artırmaktadır. Repolarizasyon düzensizliğine bağlı ventriküler aritmilerin önceden tespit edilmesinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. QT dispersiyonu ve Tp-e aralığı değerleri, ventriküler repolarizasyonun değerlendirilmesinde birer gösterge olarak kabul edilmiştir (4). Uzun QT dispersiyonu ve Tp-e aralığı değerleri, ventriküler aritmilere eğilimi işaret etmektedir.

Otonom sinir sisteminin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi bilinmektedir. B12 vitamin eksikliğinin de kardiyak otonomik disfonksiyon ve subklinik ateroskleroz yaptığını gösteren çalışmalar mevcuttur (2). B12 vitamin eksikliğinin neden olduğu otonom disfonksiyon, homosistein metabolizmasındaki problemler ve

bunun etkisi olarak endotel yapısındaki patolojiler kardiyak aritmilere yatkınlık oluşturabileceği düşünülmektedir (3,5).

Çalışmamızda aneminin eşlik etmediği vitamin B12 eksikliği tespit edilen hastalardaki EKG değişikliklerini tespit etmeyi ve uygun B12 tedavisi sonrası çekilen EKG'lerle karşılaştırarak erken repolarizasyon göstergesi olan QT, QTc (corrected QT interval) dispersion, Tpeak- Tend (Tp-e) intervali, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Böylece B12 vitamininin kardiyak aritmi gelişimi ve tedaviyle kardiyak aritmi üzerine olası etkisini değerlendirmeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. B12 VİTAMİNİ

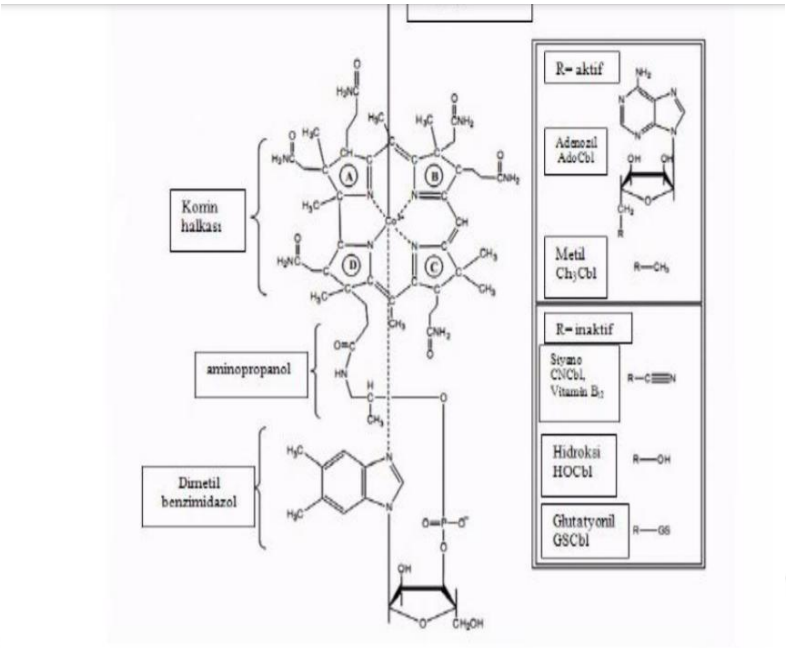
B12 vitamini eksikliği ilk olarak 1849'da tanımlandı. B12 vitamini (kobalamin), özellikle kırmızı et gibi hayvansal kaynaklarda bulunur. Gıdalarla alınan kobalamin, çeşitli reaksiyonlarla emilmektedir (1).

Suda eriyen ve yapısında kobalt bulunan B12 vitamini insanlar tarafından sentezlenemez. DNA sentezinde önemli bir koenzim olması sebebiyle normal hematopoezin sürdürülmesi ve sinir sisteminin sağlıklı bir şekilde çalışabilmesi için gereklidir (6).

İnsanlar için en önemli kobalamin kaynakları karaciğer, kırmızı et, yumurta, süt ve süt ürünleri ve deniz ürünleridir. Bitkisel ürünlerde baklagil türleri hariç kobalamin bulunmamaktadır (7).

2.1.1. B12 Vitamininin Molekül Yapısı ve Genel Özellikleri

Kobalamin, temel olarak iki ana bölümden meydana gelir: "korrin" adı verilen bir çekirdek yapı ve buna bağlı bir "nükleotid grubu". Kobalamin doğrudan 2 pirol halkasıyla Korrin yapısı içerir. Kobalt, bu korrin halkasının merkezinde bulunmaktadır. Kobaltın korrin halkasına tutunduğu bağları dışında kalan bağlarına bağlanan moleküllere göre farklı isimlerle adlandırılmaktadır. Örneğin, bu gruba -CN bağlanırsa siyanokobalamin, -OH grubu bağlanırsa hidroksikobalamin (OHCbl), -CH3 grubu bağlanırsa metilkobalamin (MeCbl) ve S-deoksiadenozil grubu bağlanırsa adenozilkobalamin (AdoCbl) oluşur (8,9). (Şekil 1)



Şekil 1. B12 Vitamininin yapısı (8)

Siyanokobalamin ve hidroksikobalamin, ilaç şeklinde kullanılabilir. Hidroksikobalamin vücuttan, siyanokobalamine kıyasla daha yavaş atılır. Ancak tedavide daha çok siyanokobalamin tercih edilir. Deoksiadenozilkobalamin ve metilkobalamin ise dokularda aktif koenzim formunda görev yapmaktadır (10). Plazmada metilkobalamin %60-80 oranında bulunurken, dokularda baskın olarak 5'-deoksiadenozilkobalamin yer almaktadır (11).

2.1.2. B12 Vitamini Kaynakları

Her ne kadar vücudumuz için çok önemli görevleri olsa da B12 vitaminin üretimi doğada sınırlı organizmada olmaktadır. Bitkiler, mantarlar ve bazı bakteriler üretebilseler de yeterince depolayamadıkları için insanlar için faydalı olamamaktadır. Hayvanların sindirim sistemi içindeki bakterilerin fermantasyon sonucu çoğalması ve bu bakterilerin çoğalması sonrası B12 vitamininin üretilmesi gerçekleşmektedir (12). Daha sonrasında üretilen B12 vitamini hayvanların başta karaciğer olmak üzere çeşitli dokularında birikmektedir (13). İnsan vücudunda ise kalın barsakta B12

vitamin sentezi olmaktadır ancak B12 vitamini temelde ince barsağın ileum kısmında olduğu için emilememektedir. Bu sebeple insanlar B12 vitamini gereksinimlerini kırmızı et ve karaciğer gibi hayvansal gıdalardan, çeşitli deniz ürünlerinde ve süt ve süt ürünlerinden tedarik etmektedirler. Ayrıca vegan ve vejetaryenler için kahvaltı gevrekleri de iyi bir alternatiftir (14).

Anne sütü, insan serumuna göre 100 kat daha fazla haptokorrin içermektedir. Bu sayede yüksek B12 vitamini bağlama kapasitesine sahiptir (15). İnsan vücudu fazla olan B12 vitaminin depolayabilmektedir. Öyle ki depolanan B12 vitamini, kişi uzun süre B12 vitamini almasa bile uzun süreler vücudun gereksinimlerini karşılayabilecek özelliktedir.

Çeşitli besin kaynaklarının B12 vitamini içeriği Tablo 1'de verilmiştir (16).

Tablo 1. Çeşitli besin kaynaklarının B12 vitamini içeriği

Besin kaynağı	Mikrogram (100 gram başına)
Dana karaciğer	133
Dana böbrek	25
Dana dil	7,6
Midye	7,52
İstavrit	7,39
Hamsi	4,83
Koyun eti, sırt	2,24
Yoğurt	1,2
Muz	0
Ekmek	0

2.1.3. B12 Vitamini Gereksinimi

Dünya sağlık örgütü hamilelik ve emzirme dönemleri de dahil olmak üzere tüm yaş grupları için B12 vitamininin gereksinimi hakkında kapsamlı bir çalışma yaptı. Bu çalışmanın sonucunda kişilerin tahmini ortalama gereksinim (EAR)

değerlerini hesapladı (17). Yaşlara göre ortalama vitamin B12 gereksinim ve önerilen besin alım değerleri Tablo 2'de verilmiştir (17).

Tablo 2. Yaşlara göre ortalama gereksinim ve önerilen besin alım değerleri (17)

Grup	**Ortalama Gereksinim (µg/g)**	**Önerilen Besin Alımı (µg/g)**
Bebek ve Çocuklar		
0-6 ay	0,3	0,4
7-12 ay	0,6	0,7
1-3 yaş	0,7	0,9
4-6 yaş	1,0	1,2
7-9 yaş	1,5	1,8
Adolesanlar		
10-18 yaş	2,0	2,4
Yetişkinler		
19-65 yaş	2,0	2,4
+65 yaş	2,0	2,4
Hamile kadınlar	2,2	2,6
Emziren kadınlar	2,4	2,8

Gastrit, malabsorbsiyon gibi durumlarda günlük alımın 3,8 µg/g dan 20,7 µg/g a kadar çıkması gerektiğini ifade eden çalışmalar da mevcuttur (18). Bu sebeple birçok Avrupa ülkesi B12 vitamini ile zenginleştirilmiş gıdalar tüketilmesini tavsiye etmektedir.

2.1.4. B12 Vitamininin Emilimi, Depolanması ve Atılımı

B12 Vitamini temelde 2 farklı mekanizma ile emilir: pasif difüzyon, reseptör aracılı süreç. Oral alınan kobalaminin sadece %1-2 si mukozalar aracılığıyla pasif

difüzyonla emilmektedir. Bu sebeple yeterli bir B12 vitamini alımı için yüksek dozlarda B12 vitamini almak gerekir. (Örneğin günde 1 mg) (19).

Kobalamin içeren gıdayı tükettikten sonra midede hidroklorik asit etkisiyle proteinden ayrılan kobalamin emilim süreci başlar. Serbest kalan kobalamin R proteinine bağlanarak duodenuma geçer. Duodenumun alkali ortamında bazı pankreatik enzimler aracılığıyla R proteini sindirime uğramaktadır. R proteininden ayrıldıktan sonra serbest kalan kobalamin, burada midenin pariyetal hücreleri tarafından salgılanan Intrinsik Faktör (IF) e bağlanarak duodenumda emilime hazır hale gelir (20).

Terminal ileumda kobalamin- IF kompleksi enterositlerde kübam reseptörlerine bağlanır (21). Bu kompleks daha sonra endositoz yoluyla hücre içerisine alınır. Bu adım tek bir öğünde 1,5-2,5 mg kobalamin emilebildiği için hız kısıtlayıcı basamaktır (22). Endositozdan sonra lizozomal enzimler aracılığıyla IF-kobalamin kompleksi parçalanır. Bu aşamada kobalamin lizozomal transmembran protein LMBD1 tarafından taşınmak üzere serbest kalmıştır (23). Kobalamin, sitoplazmadan MRP1 proteini aracılığıyla kan dolaşımına aktarılır (24). Kana geçen kobalamin, 2 proteine bağlanır: transkobalamin ve haptokorrin. Dolaşıma çıkan kobalamin bu proteinler aracılığıyla vücut tarafından kullanılır.

Kobalamin vücudumuzca başlıca karaciğerde depolanmaktadır. Metabolizmamız depolanmış kobalaminin günde %0,1 ini kullanmaktadır. Günlük aldığımız kobalamin miktarını da düşünecek olursak bir insanın B12 vitamin eksikliği yaşaması kolay görülmeyecektir. Bir kişi B12 vitamini almayı bıraksa bile mevcut olan depoları sayesinde 4 sene civarı bir süre boyunca eksiklik yaşamayacaktır (25).

B12 vitamini safra, gaita ve idrarla atılmaktadır. Safra ile atılan B12 vitamini enterohepatik sirkülasyonla yeniden emilir. Safra ile atılan B12 vitaminin geri emilmesi için IF'ye ihtiyaç vardır. IF yokluğu ile seyreden hastalıklarda B12 vitamini geri emilimi gerçekleşemeyeceği için tüm B12 vitamini gaita ile atılır (19).

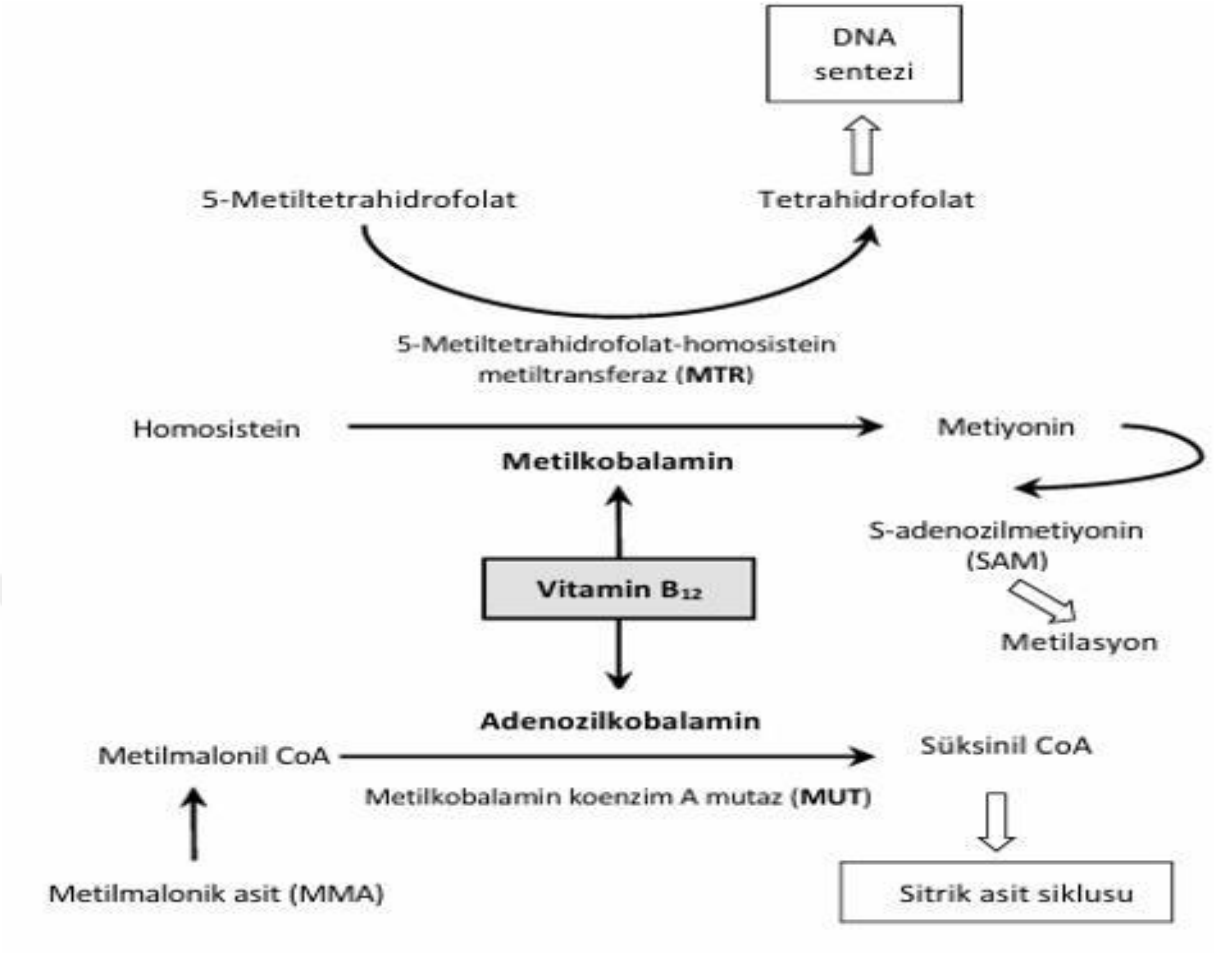
2.1.5. B12 Vitamininin Metabolik Etkileri

B12 vitamini vücutta iki tepkimede görev almaktadır. Bunlar; homosistein remetilasyonu ve metilmalonil-CoA izomerizasyonudur. Bu tepkimeler sonucunda hücrelerin bölünmesi ve büyümesi için gerekli olan DNA sentezi gerçekleşmektedir. Bu sebeple B12 vitamini eksikliğinde başlıca hematopoietik hücreler ve nöron myelin kılıflarını üreten hücreler işlevsiz hale gelmeye başlayacaktır.

B12 vitamininin koenzim olarak görev yaptığı tepkimelere daha yakından bakalım:

1- Homosisteinin metionine dönüşümü esnasında metilkobalamin formu olarak B12 vitaminin koenzim görevindedir. Bu tepkime esnasında 5-Metiltetrahidrofolat-homosisteinmetiltransferaz (MTR) enzim olarak görev almaktadır. Bu enzim aynı zamanda 5- Metiltetrahidrofolatın Tetrahidrofolata dönüşmesini sağlamaktadır. Tetrahidrofolat ise daha sonrasında DNA sentezinde görev almaktadır. (Şekil-2) B12 vitamini eksikliğinde bu tepkimeler gerçekleşemeyecek ve DNA sentezi olamayacaktır. Megaloblastik aneminin bu sebeple gerçekleştiği düşünülmektedir (26).

2- MetilmalonilCoA'nın SüksinilCoA'ya dönüşümünde adenozilkobalanin formu ile B12 vitamini koenzim olarak görev almaktadır (7). Bu tepkimede enzim olarak metilkobalamin koenzim A mutaz görev almaktadır. Bu tepkime sonucunda oluşan süksinilCoA sitrik asit siklusuna girmektedir. (Şekil 2) Bu döngü gerçekleşemezse propionilCoA miktarındaki artış dolaylı olarak miyelin dejenerasyonuna yol açacaktır. (27)



Şekil 2. Homosistein ve MetilmalonilCoA parçalanma tepkimeleri (7)

2.2. B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

Birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de B12 vitamini eksikliği önemli sağlık problemleri oluşturmaktadır. Geri kalmış ülkelerde B12 vitaminin eksikliği prevalansının %50 civarında olduğu gösterilmektedir (28).

2.2.1. B12 Vitaminin Eksikliği Nedenleri

B12 vitamini eksikliği; diyetle yetersiz alım, Kobalamin emilimi bozukluğu, Kobalamin metabolizması bozuklukları ve Transport bozuklukları-Transkobalamin eksikliği şeklinde sıralanabilir (1). (Tablo 3)

Tablo 3. B12 vitamini eksikliği nedenleri

<table>
<tr><th>Diyetle Yetersiz Alım</th><th>Emilim Bozukluğu</th></tr>
<tr><td>a. Vejetaryen-Vegan Beslenme
b. Düşük hayvansal gıda alımı
c. Anneden kaynaklı bebeklerde eksiklik</td><td>a. İntrinsik faktör (IF) eksikliği
1. Konjenital IF mutasyonu
2. Pernisiyöz anemi
3. Gastrik mukozal hastalıklar
i. Kronik gastrit, H. pylori gastriti
ii. Korozif madde
iii. Gastrektomi
iv. Zollinger- Ellison Sendromu
b. İnce barsaktan emilim bozulması
İleal rezeksiyon/hastalık
Kör barsak sendromu
Parazitler
Malabsorpsiyon</td></tr>
<tr><td>Transport bozuklukları
a. Konjenital TC II eksikliği
b. Geçici TC II eksikliği
c. Kısmi TC I eksikliği</td><td>Metabolizma bozuklukları
a. Konjenital nedenler
b. Edinsel nedenler
1. Karaciğer hastalıkları
2. Malnütrisyonalar
3. İlaçlar</td></tr>
</table>

2.2.1.1. Yetersiz B12 vitamini alımı

B12 vitamini alımının yetersiz olması durumları başlıca vejetaryen ve vegan beslenme, fenilketonüri içerikli bazı diyet mamalarıyla beslenme, hayvansal gıdalara

yetersiz ulaşım gibi durumlarda görülür. Ayrıca annelerde yetersiz alıma bağlı olarak sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde de B12 vitamini eksikliği görülebilir (19,29).

2.2.1.2. B12 vitamini emilim bozuklukları

B12 vitamininin emilim bozukluğu temelde İntrinsik Faktör (IF) eksikliğinden kaynaklanır. IF, barsaklardan B12 vitamininin emilimi için gerekli bir moleküldür. Pernisiyöz anemi denilen durum mide yüzeyini etkileyen otoimmün temelli bir çeşit gastrittir. Bu gastrit zamanla kronik atrofik gastrit meydana getirir. Bunula beraber mide parietal hücreleri atrofiye uğrar ve hidroklorik asit ve IF üretimi durur (30).

Mide yüzeyinin atrofiye olması sonucu benzer mekanizmalar ile IF üretiminin durmasına yol açan H. pylori gastriti, korozif madde kullanımı da B12 eksikliğine sebep verecektir. Ayrıca gastrektomi durumu da midenin tamamen veya parsiyel kaybına bağlı olarak B12 vitamini eksikliği yapabilecektir.

Zollinger- Ellison sendromunda ise düşen barsak ph değeri, barsaktan enterositlere B12 emilimi için gerekli olan nötr ph'yı bozduğu için yine B12 vitamin eksikliği görülebilmektedir (31).

Çölyak ve Crohn hastalığında, B12 vitaminini temel emilim yeri olan ileum etkilendiğinden yine B12 vitamin eksikliği görülebilecektir (32). Ayrıca çeşitli sebeplerden ileal rezeksiyon yapılmak zorunda kalınan hastalarda da B12 vitamini eksikliği görülebilmektedir. Tropikal sprue durumunda da B12 vitamini eksikliği görülebilmektedir (33).

Kolestiramin, intrinsik faktörü bağlayarak B12 vitamini eksikliği yapabilmektedir. Kolşisin ve bazı antibiyotikler B12 vitamininin ileumdan enterositlere geçişini engellerek B12 vitamini eksikliğine sebep olabilir. Metformin ise B12 vitamininin enterositlere geçişinde aktif rol alan kalsiyuma bağlı süreci inhibe ederek ve barsak mikrobiyatasında değişimler yaparak B12 vitamini eksikliğine sebep olabilir (34). Ayrıca düzenli PPI, H2 reseptör antagonisti kullanımı da benzer sebeplerden B12 vitamin eksikliği yapabilmektedir (1).

2.1.2.3. B12 Vitamini Transfer Bozuklukları

B12 vitaminini vücut içinde taşıyan temel protein transkobalamindir. Konjenital transkobalamin II eksikliğinde hayatın ilk ayında kusma, ishal, kilo alamama gibi şikayetler ortaya çıkar. Yaşamın ilk 6 ayında ise nörolojik sorunlar çıkmaya başlar (26). İleriki dönemlerde hematolojik sorunlar da çıkan bu hastalar düzenli kobalamin enjeksiyonları ile hayatlarına devam edebilmektedirler (26).

Kısmi Haptokorrin (TC I) eksikliği de serum kobalamin seviyesini düşürse de TC II seviyesinin normal olması sebebiyle klinik anlamda belirgin bir sorun çıkarmamaktadır (26).

2.1.2.4. B12 Vitamini Metabolizması Bozuklukları

Konjenital B12 vitaminin metabolizması bozukluğu yapabilen 9 farklı gen anomalisi saptanmıştır. Bu gen anomalileri sonucu adenozilkobalamin, metilkobalamin, metilmalonilCoAmutaz eksiklikleri ortaya çıkabilmektedir. Bu bileşiklerinde eksiklikleri vücutta homosistein ve metilmalonilCoA metabozlimasında sorunlara yol açarak hematolojik, nörolojik ve bir dizi metabolik hastalığa yol açabilmektedir (26,35).

2.2.2. B12 Vitamin Eksikliği Bulguları

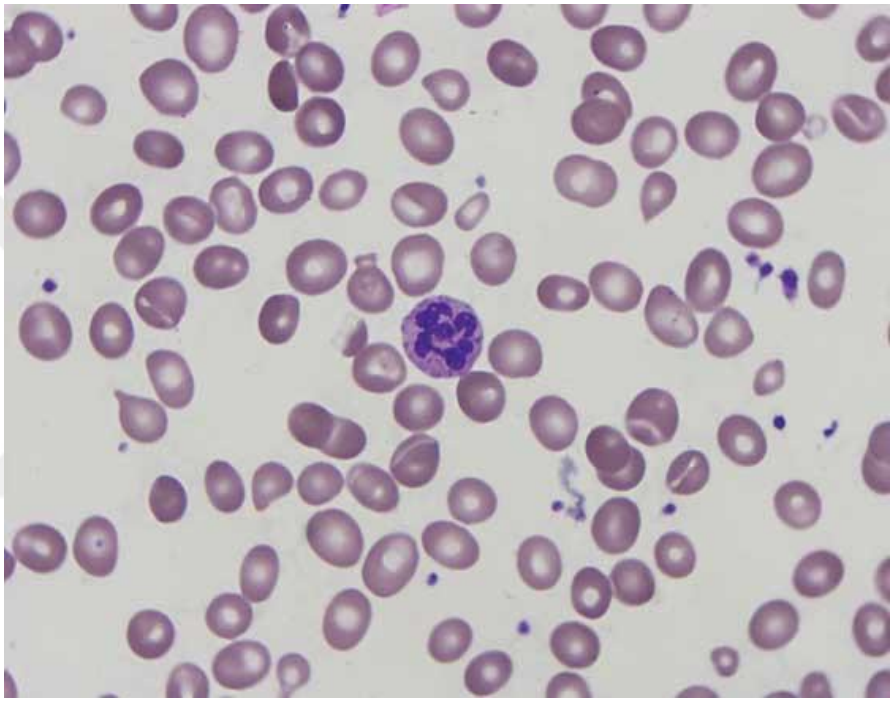
B12 vitamin eksikliği temelde hücresel turnoverı hızlı olan kemik iliği ve gastrointerstinal sistemin iç yüzey elemanlarını ve çeşitli mekanizmalarla sinir sistemini etkilemektedir (20).

2.2.2.1. Hematolojik Bulgular

B12 vitamin eksikliğinin hematolojik açıdan en büyük sorunu megaloblastik anemi yapmasıdır. Bunun patofizyolojisina bakacak olursak, B12 vitamin eksikliği ve bu eksikliğe bağlı olarak tetrahidrofolat oluşumunun azalması sonucu DNA yapımının durması gösterilir. DNA üretiminin durmasına karşın RNA üretimi devam

etmekte ve bunun sonucunda megaloblastik anemi denilen durum oluşmaktadır (9). (Şekil 3)

Diğer etkileri şöyle sıralayabilir; olgun nötrofillerde segment artışı görülür. Inefektif eritropoezin sonucu olarak kemik iliği hiperselüler hale gelir. Eksiklik tedavi edilmezse yaşanan süreç diğer serileri de etkileyerek aplastik anemi tablosuna yol açabilir (36).



Şekil 3. Megaloblastik anemide eritrositlerde anizositoz, makroalositoz, nötrofillerde hipersegmentasyon (1)

2.2.2.2. Nörolojik Bulgular

Nörolojik bulguların temel sebebi nöronlardaki miyelin üretiminin durmasından ileri gelir. Nöronlardaki miyelin oluşumunda S-AdenosilMetionin (SAM) molekülünün önemli rolü var. Bu molekül ise homosisteinin metilkobalamin ile başlayan bir dizi reaksiyon sonucu oluşur. B12 vitamini eksikliğinde bu reaksiyonun çalışmaması sonucu miyelin kılıfın oluşamadığı düşünülmektedir.

Bunun sonucu olarak, subakut kombine dejenerasyon, optik sinir atrofisi, polinöropatiler ve kognitif bozukluklar görülebilmektedir (37).

B12 vitamini eksikliğinde nörolojik bulgular, hematolojik bulgulardan önce çıkabilmektedir. Bazı yayınlara göre hematolojik bulgular olmadan bile nörolojik bulgular görülebilmektedir (38).

2.2.2.3. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Mukoza hücrelerindeki değişimlere bağlı olarak glossit, stomatit, bunlara bağlı olarak dilde ağrı, kızarıklık görülebilir. Tat duyusunda azalma görülebilmektedir. Ayrıca motilite bozuklukları, ishal, kusma gibi bulgularda görülebilmektedir (39).

2.2.3. B12 Vitamin Eksikliğinde Tanı ve Laboratuvar Bulguları

B12 vitamini eksikliğinin saptanmasında anamnez ve fizik muayene önemli bir yerdedir. B12 vitamin eksikliğini saptamada altın standart bir test olmadığı gibi laboratuvar değerlerine göre yorum yapılmaktadır. Genelde serum B12 vitamini seviyesi <197 ng/L olması durumunda B12 vitamin eksikliğinden söz edebiliriz.

B12 vitamini eksikliği bulgularına sahip olan ve bu durum laboratuvar testiyle de ispatlanmış olan hastalara ek testler yapmaya genelde ihtiyaç yoktur (40).

Hastaların önemli kısmında hematolojik problemler görülmeden önce halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık gibi genel problemler görülür. Bu gibi nonspesifik bulguları olan hastalarda da tedaviye başlanır ve sonrasında tedaviye yanıt değerlendirilir.

Tanımızı destekleyecek bir diğer test periferik yayma yapmaktır. B12 vitamin eksikliğinde, periferik yaymada klasik olarak hipersegmente nötrofiller ve makrositoz görülmektedir. Ayrıca Howell- Jolly cisimcikleri, bazofilik noktalanma gibi bulgularda eşlik edebilir (34).

Rutinde yapılması önerilmeyen ama gereken durumlarda yapılması durumunda kemik iliği yaymasında, kemik iliğinin hipersellüler, her 3 seri elemanlarında megaloblastik değişimler olduğu görülebilir (39).

2.2.4. B12 Vitamini Eksikliği Tedavisi

B12 vitamini eksikliği tedavisi yerine koyma tedavisidir. Ayrıca altta yatan patolojinin düzeltilmesi de ilk aşamada düşünülmesi gereken bir husustur.

Ülkemizde kobalamin, 1000 mcg'lık siyanokabalamin ve hidroksikobalamin içeren B vitamin kompleks ürünü olarak bulunmaktadır. Bu moleküllerin intramuskular, intravenöz ve oral olarak kullanımı mevcuttur. Tedavi uygulama pratiği olarak ortak bir konsensus oluşmamıştır. Uygun doz ve yöntemle tedavinin düzenlenmesi ve hastanın belirli aralıklarla kontrol edilmesi önemlidir.

Ülkemizde önerilen tedavi seçenekleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. B12 Vitamin eksikliğinde önerilen tedavi seçenekleri (1)

Tedavi Yolu	Doz ve Süre	Özel Durumlar
Parenteral Tedavi	100-1000 µg/gün IM veya SC, 1 hafta boyunca her gün, sonrasında 2 hafta süreyle haftada 2 gün, sonra haftada 1 defa 1-2 hafta süreyle ve en son aylık tedavi verilir.	Hastada malabsorbsiyon varsa tercih edilir. Nörolojik bulgusu olan hastalarda idame tedavisi 2 haftada bir verilir. Kobalamin metabolizması bozukluklarında kullanılır.
Oral Tedavi	250-1000 µg/gün 1 hafta süreyle her gün, sonrasında haftada 2 gün 2 hafta süreyle, sonra haftada 1 defa 1-2 hafta süreyle, en son aylık tedavi verilir.	Hastanın yeterli dozu aldığından emin olmak için, periyodik B12 vitamini ölçümü yapılır. Hafif-orta düzey B12 vitamini eksikliği olan yaşlılarda önerilir. Çocuklarda kullanım kolaylığı sebebiyle tercih edilebilir.

İleri düzey B12 vitamin eksikliğinde yoğun tedavi verilirse, tedavinin ilk 48 saatinde hipokalemi nedeniyle ani ölüm görülebilmektedir. Bu sebeple tedaviye hafif dozlarda başlanması önerilir (1).

B12 vitamini eksikliği olan hastalara, B12 preparatı verilmeden folik asit verilirse nörolojik bulgular derinleşebilir (1).

Gastrektomi, bariatrik cerrahi vs. sebeplerle gastrointestinal sistemi kalıcı olarak değişmiş kişilerde ömür boyu B12 vitamini tedavisi tavsiye edilmektedir.

2.2.5. B12 Vitamin Tedavisinin Değerlendirilmesi

Hastaların halsizlik, çabuk yorulma, uykuya meyil gibi şikayetleri tedavinin daha ilk günlerinde gerilemeye başlar. Retikülositozilk haftada, hemoglobinde yükselme 2-4 hafta içinde görülür. Parastezilerin tamamen düzelme ihtimali hayli yüksektir. Demiyelizasyon genelde hızlı düzelmektedir (41). (Tablo 5)

Tablo 5. B12 vitamini tedavisine yanıtın değerlendirilmesi (1)

Bulgu	**Yanıt süresi**
Kemik iliğinde megaloblastik değişikliklerin düzelmesi	5-6 saat
Serum demir satürasyonunun ilk tanıdaki değerinin yarısına düşmesi	2-3 gün
Retikülositoz	5-7 gün
Hemoglobin yükselmesi	2-4 hafta
Lökopeni ve trombositopeninin düzelmesi	2-3 hafta
Nörolojik bulguların düzelmesi	Değişken

2.2.6. B12 Vitamini eksikliğinin önlenmesi

Altta başka patolojisi olmayan insanlar diyette aldıkları B12 vitamini miktarına dikkat etmelilerdir. Hayvansal ürün tüketmeyen kişiler ise sürekli olarak

B12 vitamini desteği almalılardır. Hamile kadınların ve emziren annelerin, bebeklerinin B12 vitamini eksikliği yaşamamaları için yeterli hayvansal gıdalar tüketmeleri önerilir (42).

2.3. B12 VİTAMİN EKSİKLİĞİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

B12 vitamin eksikliği temelde nörolojik, hematolojik ve gastrointestinal sistem anormallikleri oluştursa da yapılan son çalışmalar kardiyak sorunlar da çıkarabildiğini göstermiştir (43). Bu sorunların patofizyolojinde daha çok sempatik ve parasempatik sistemin çalışma mekaniklerine etki ederek kalp ritmi ve kalbin otonom çalışması bozuklukları yapabildiği gösterilmiştir (44).

B12 vitaminin eksikliği sebebiyle serbest radikallerin ortamdan temizlenememesi sonucu endotel fonksiyon kaybı ve akabinde ateroskleroz gelişebileceği gösterilmiştir (3,44). Ayrıca B12 vitamini, homosisteinin metabolize edilmesinde önemli bir görevdedir. B12 vitamini eksikliğinde serum homosistein düzeyi artacaktır. Bunun sonucu olarak yine endotel hasarı olabilecektir (45).

B12 vitamini eksikliğinin kardiyak EF'yi anlamlı ölçüde düşürdüğünü gösteren çalışmalarda mevcuttur. Serum kobalamin seviyelerinin sol ventrikül miyokard hasarı ve bunun sonucu olarak aritmi yapabileceği düşünülmektedir (3,46,47).

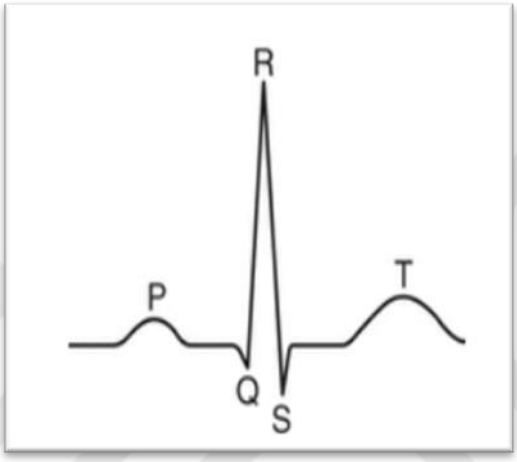
2.4. ELEKTROKARDİYOGRAFİ

2.4.1. Kalbin İleti Sistemi

Her kalp atımında elektiriksel aktivite sağ atriumda bulunan sinoatriyal düğümden (SA nod) başlar. Ardından ileti atrium kası boyunca ilerler ve atriumdaki bir diğer bölge olan atriyoventriküler noda (AV nod) gelir. Burada bir miktar gecikmeye uğrayan ileti daha sonra His demeti olarak adlandırılan ve septumdan ayrıldıktan sonra sağ ve sol olmak üzere iki dala ayrılan ileti yoluna geçer. İleti, bundan sonra ventrikül kası içerisinde Purkinje lifleri şeklinde devam eder. (48).

2.4.2. Elektrokardiyografinin Bölümleri

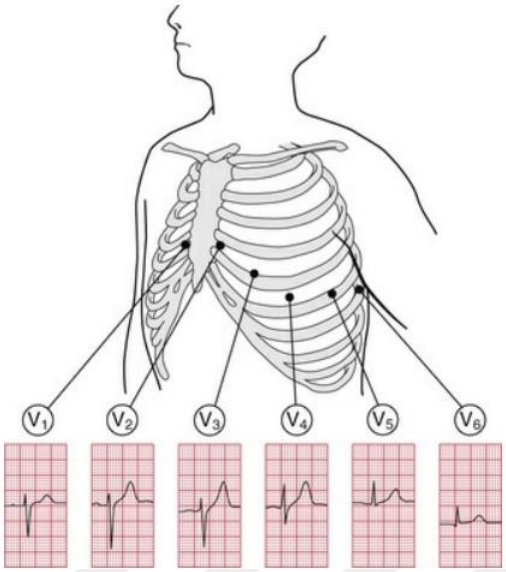
Kalbin her kasılması, kalbin ilgili bölümündeki kas kütlesine bağlı olarak çeşitli elektriksel aktiviteler oluşturacaktır. Atrium kasılması EKG'de P dalgası şeklinde görülmektedir. SA nodda elektriksel aktivitenin atriumlara yayılması ve ventriküllere ulaşmasına kadar geçen süre PR mesafesidir. Ventriküllerin kasılması ile de QRS kompleksi oluşur. QRS kompleksinden sonra gelen T dalgası ise ventriküllerin repolarize olması ile oluşur (48). (Şekil 4)



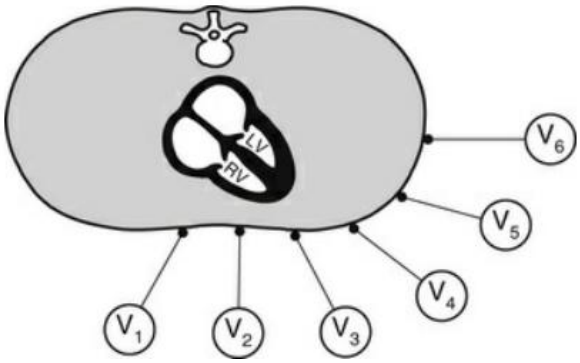
Şekil 4. Normal EKG (48)

2.4.3. Elektrokardiyografinin Çekilmesi ve Derivasyonlar

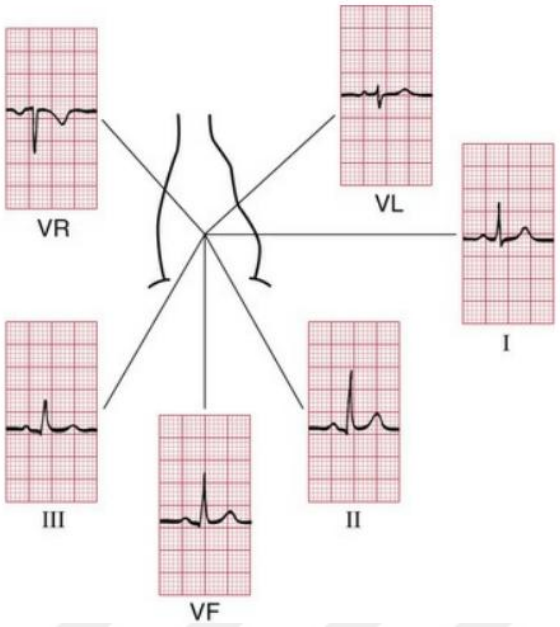
Kalbin elektriksel aktivitesini doğru yorumlayabilmek için 12 derivasyon ile çekilmesi önemlidir. Bunlardan 6 derivasyon göğüs(prekordiyal), diğer 6 tanesi ekstremitelerle ilişkilidir. Ekstremite derivasyonları: DI, DII, DIII, aVR, aVL ve aVF şeklindedir. prekordiyal derivasyonlar ise; V1'den başlayarak V6'ya kadar devam etmektedir (48). (Şekil 5, Şekil 6, Şekil 7)



Şekil 5. EKG'de kaydedilen göğüs derivasyonları (48)



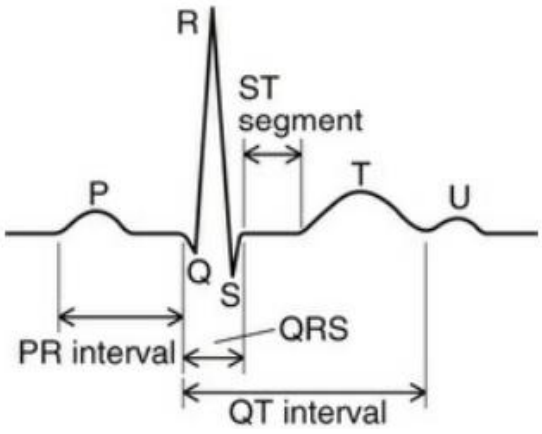
Şekil 6. Göğüs derivasyonlarının kalp ile ilişkisi (48)



Şekil 7. Standart 6 derivasyon (48)

2.4.4. Elektrokardiyografide İzlenen Dalgalar

P dalgası atrial kasılmayı gösterir. P dalgasının olması kişinin sinüs ritminde olduğu anlamına gelir. Normal süresi 60-100 msn (<120 msn) dir (48). (Şekil 8)



Şekil 8. EKG'nin bileşenleri (48)

PR intervali, P dalgası ile başlar ve Q dalgasının başına kadar devam eder. SA noddan çıkan iletinin atriumlara ve sonrasında ventriküllere kadar yayılmasını ifade eder. Normal süresi 120-200 msn'dir.

QRS kompleksi ventriküllerin depolarizasyonunu gösterir. Normal süresi <120 msn'dir. QRS genişlemesi depolarizasyonun geciktiğini ifade eder.

ST segmenti, ventrikül depolarizasyonu ile repolarizasyonunun aynı anda olduğu dönemi ifade eder.

QT intervali kalp hızından etkilenir. Ayrıca elektrolit bozuklukları ve bazı ilaçlar da QT intervalini uzatabilir. Bu sebeple QT süresini doğru değerlendirebilmek için düzeltilmiş QT (QTc) hesaplanması gerekmektedir. Normal süresi yetişkinlerde 0.35-0.44 sn arasında olan QTc'nin hesaplanması için çeşitli formüller geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygını bu çalışmada da kullanacağımız Bazett formülüdür. Bu formüle göre QT mesafesinin RR mesafesinin karekköküne bölünmesi gerekir. (Şekil 9)

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Şekil 9. Bazett Formülü

2.4.5. QT Dispersiyonu

12 derivasyonlu EKG'deki en uzun QT mesafesi ile en kısa QT mesafesi arasındaki farka QT dispersiyonu (QTd) denir. Şayet bu hesaplama düzeltilmiş QT'ler ile yapılırsa düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd) denir. Miyokarddaki herhangi bir heterojenite o bölgedeki iletinin yavaşlamasına yol açmaktadır. Bu da

ilgili bölgenin QT mesafesinde uzamaya sebep olmaktadır. Dolayısıyla QT dispersiyonunun fazla olması myokard düzeyinde heterojeniteye işaret etmektedir. Bu durum kişinin akut kardiyak hadiseler yaşamasına olanak sağlamaktadır (49). QTd'nin ileri seviyede damar patolojileri ve bunun böbrek, kardiyak, periferik sonuçlarını yaşayan hastalarda artmış kardiyak problemlere işaret ettiği gösterilmiştir (50).

QT dispersiyon değerinin 10.5 msn ile 71 msn arasında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (51).

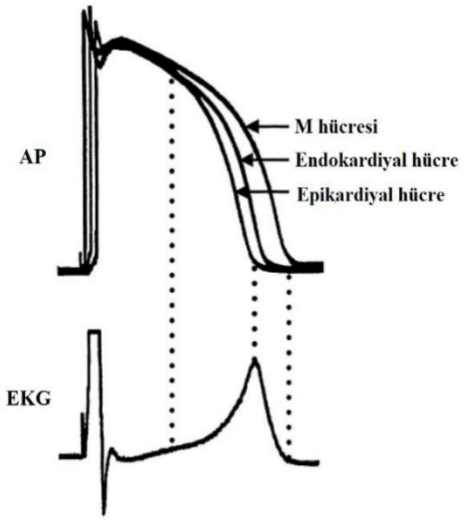
Yapılan başka bir çalışmada ise QTd'de 10 ms'lik artışın kişilerin mortalite ihtimalini %13 arttırdığı tespit edilmiştir (52).

2.4.6. Tp-e ve Tp-e/QT oranı

T dalgasının en büyük yüksekliğe ulaştığı nokta ile bittiği nokta arasındaki geçen zaman Tp-e intervali olarak bilinmektedir. Bu değerin en iyi hesaplandığı derivasyonun ise V6 olduğu ifade edilmektedir (53).

Ventrikül miyokardında kasılma görevi gösteren 3 farklı hücre tipi bulunur. Bunlar; endokardiyal, mid-miyokardiyal M ve epikardiyal hücrelerdir. Bu hücreler elektrofizyolojik olarak farklılaşmaktadırlar. (Şekil 10)

İlk olarak epikardiyal hücreler repolarize olur. Bu sebeple T dalgasının çıkan kolunu ve tepe noktasını oluştururlar. Ventriküldeki diğer hücrelerin repolarizasyonu ise T dalgası ile birlikte bitmektedir. Bu sebeple T dalgası oluşumundaki sorunlar ventrikül repolarizasyonundaki sorunlara işaret eder (54).



Şekil 10. Aksiyon potansiyeli ve EKG arasındaki ilişki (54)

Tp-e/QT ve Tp-e/QTc hesaplamaları kardiyak ritim problemlerini tahmin etmede kullanılmaya başlayan yeni ölçütlerdendir. Bu oran kişinin kilosundan veya kalp hızından etkilenmemesi açısından oldukça kullanışlı bir ölçüttür (55, 56). Buna karşın daha önce kardiyak hadise geçiren veya doğumsal anomali taşıyan bazı hastalarda bu oran artmıştır (57).

Tp-e/QT oranının normal değerini belirlenmesi üzerine yapılan çalışmalar kısıtlıdır. 60 sağlıklı kişiyi baz alan bir çalışmada Tp-e/QT oranı 0.15- 0.25 msn olarak ölçülmüştür (57). Hayvan çalışmalarında ise bu oranın 0.17- 0.23 msn olduğu görülmüştür (57).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Bu çalışma, 01.04.2024- 01.04.2025 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğinde aneminin eşlik etmediği vitamin B12 eksikliği olan 18-50 yaş arası hastalar üzerinde yapılmıştır.

Dahil etme kriterleri: 18-50 yaş arası, vitamin B12 düzeyi < 197 ng/L olan ve anemisi olmayan (kadında Hemoglobin (HGB)>11 g/dl, erkekte HGB>12 g/dl , çalışmaya gönüllü olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hariç tutma kriterleri: Belirtilen yaş aralığı dışında olan, gebe olan, malignitesi olan, bilinen koroner arter hastalığı ve aritmisi olan, kalp hızını etkileyen beta bloker, kalsiyum kanal blokeri vb. ilaç kullanımı olan, madde ve alkol bağımlılığı, aktif enfeksiyon hastalığı olan, çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. YAPILAN ÖLÇÜMLER VE YÖNTEMLERİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların ayrıntılı anamnez, fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş cinsiyet gibi demografik özellikleri, diyabet, hipertansiyon, astım/KOAH gibi komorbid hastalıkları, kan tetkiki sonuçları incelenerek kayıt altına alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 12 derivasyonlu Schiller marka cihazla EKG'leri çekilmiştir.

B12 vitamini eksikliği, laboratuvarımızın kullandığı Roche Cobas® marka cihazda, elektrokimilüminesans immünoassay (ECLIA) yöntemiyle çalışılmış ve kullanılan kit ile uyumlu olarak <197 ng/L olarak tanımlandı. Vitamin B12 düzeyi <197 ng/L olması eksiklik olarak kabul edilmiştir (1). Hastalara kılavuzlarda belirtildiği gibi paranteral veya oral B12 vitamini tedavisi başlanmıştır (1).

Hastaların tedavileri düzenlendikten sonra 6.ay kontrollerine çağrılmıştır. Hastalar yeniden anamnez, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve EKG yönünden değerlendirilmiştir. 6.ay kontrollerinde B12 seviyeleri normale gelmiş olan hastaların kontrol EKG'leri çekilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru ve 6.ay kontrollerindeki fizik muayene, laboratuvar ve EKG bulguları kayıt altına alınmıştır.

Tp-e aralığı, T dalgası tepesinden dalganın bitişine kadar olan mesafe olarak belirtildi. Bu ölçüm V6 derivasyonlarından yapıldı. QT mesafesi ise Q dalgasının başlangıcından T dalgasının bitişine kadar olan aralık olarak belirtildi. QT aralığı, kalp hızı ile Bazett formülü kullanılarak yeniden hesaplandı ve QTc olarak tanımlandı. Çıkan sonuçlar ışığında Tp-e/QT oranı hesaplanarak kayıt altına alındı.

3.3. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analizler için IBM SPSS 25 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Independent T testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı.

Nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin ikili korelasyon analizinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikili korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.4. ETİK KURUL ONAYI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr.İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.03.2024 tarih ve E-46059653-050.99-239434151 sayısı ile onay alınmıştır (Ek 1).

4. BULGULAR

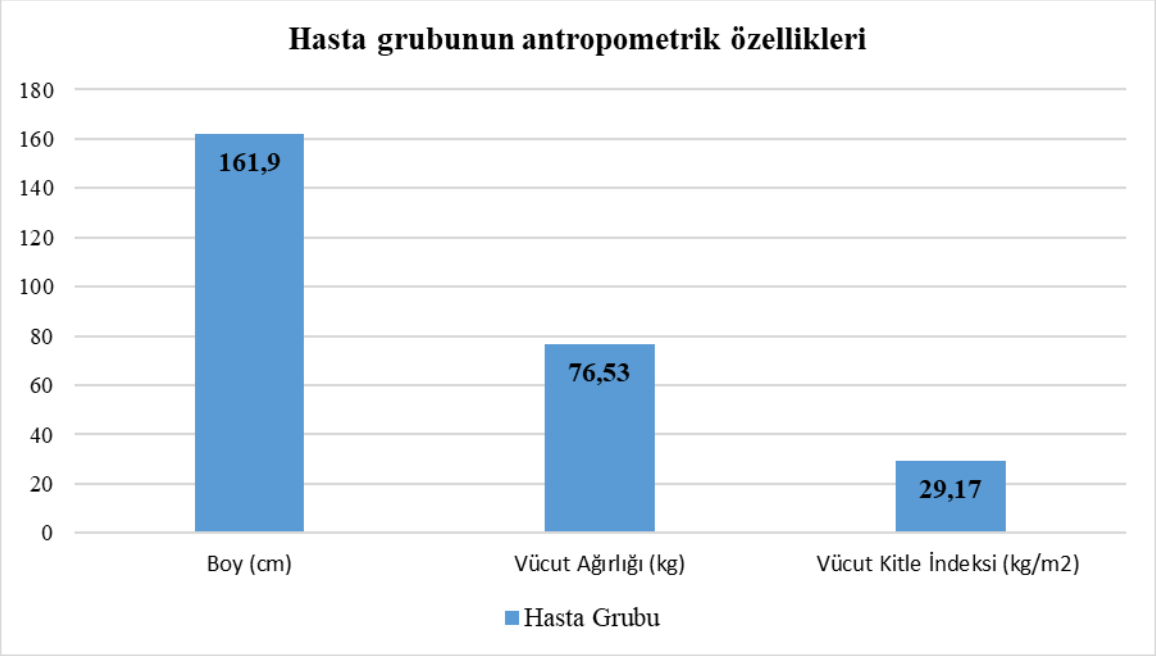
Çalışma, 1 Nisan 2024 - 1 Nisan 2025 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ni İç Hastalıkları polikliniğine başvuran aneminin eşlik etmediği vitamin B12 eksikliği olan 18-50 yaş arası hastalar üzerinde yapılmıştır.. Çalışmaya 16'sı (%19,3) erkek ve 67'si (%80,7) kadın olmak üzere toplam 83 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması 37,88±10,26 yıl, boy ortalaması 161,90±7,13 santimetre, vücut ağırlığı ortalaması 76,53±14,53 kilogram ve vücut kitle indeksi ortalaması 29,17±5,07 kg/m^2 olarak saptandı. (Tablo 6) (Şekil 11)

Tablo 6. Hastaların demografik ve antropometrik özellikleri

	Hasta Grubu (n=83)
Yaş (yıl)	37,88±10,26 [a]
Cinsiyet (Erkek / Kadın, n,%)	16 (%19,3) / 67 (%80,7)
Boy (santimetre)	161,90±7,13 [a]
Vücut ağırlığı (kg)	76,53±14,53 [a]
Vücut Kitle İndeksi (kg/m^2)	29,17±5,07 [a]

a: Ortalama±Standart Sapma



Şekil 11. Hasta grubunun antropometrik özellikleri

Hastaların komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde; 21 (%25,3) hastada komorbid hastalık olduğu, 10 (%12) hastada hipertansiyon, 9 (%10,8) hastada Diyabetes Mellitus, 7 (%8,4) hastada dislipidemi ve 4 (%4,8) hastada astım/KOAH olduğu saptandı. (Tablo 7)

Tablo 7. Hastaların komorbid hastalıkları

	Hasta Grubu (n=83)
Komorbid Hastalık durumu	21 (%25,3)
Hipertansiyon	10 (%12)
DiyabetesMellitus	9 (%10,8)
Dislipidemi	7 (%8,4)
Astım	4 (%4,8)

Vitamin B12 eksikliği olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası EKG paremetreleri karşılaştırıldığında; vitamin B12 replasmanı sonrası hastaların RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms), QTc (ms) değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05). (Tablo 8)

Vitamin B12 replasmanı sonrası hastaların Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerlerinde anlamlı farklılık saptandı (**p<0,05**). (Tablo 8).

Vitamin B12 replasmanı sonrası hastaların Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerlerinde azalma saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001**). (Tablo 8)

Tablo 8. Vitamin B12 replasmanı öncesi ve sonrası hastaların EKG parametrelerinin karşılaştırılması

EKG Parametresi	Vitamin B12 replasmanı öncesi	Vitamin B12 replasmanı sonrası	p
RR (mm)	20,15±3,47 [a]	19,74±3,53 [a]	0,289 [c]
RR (ms)	801,41±129,30 [a]	783,96±160,92 [a]	0,289 [c]
QT (mm)	8,70±1,09 [a]	8,56±1,41 [a]	0,386 [c]
QT (ms)	348,07±43,89 [a]	342,41±56,69 [a]	0,386 [c]
QTc (ms)	389,72±33,39 [a]	388,59±32,11 [a]	0,801 [c]
Tp-e (mm)	1,83 [1,66-2,14] [b]	1,60 [1,49-1,81] [b]	**<0,001[d,*]**
Tp-e (ms)	73,20 [66,60-84] [b]	64 [58,40-71,60] [b]	**<0,001[d,*]**
Tp-e/QT	0,21±0,03 [a]	0,18 [0,16-0,21] [b]	**<0,001[d,*]**
Tp-e/QTc	0,19±0,03 [a]	0,16±0,02 [a]	**<0,001[c,*]**

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c: PairedSample Test, d: Wilcoxon Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Hastaların ortanca lökosit düzeyleri 6,97 [6,10-8,59] 10^3/µL, ortanca nötrofil düzeyleri 3,91 [3,29-5,46] 10^3/µL, ortalama lenfosit düzeyleri 2,32±0,68 10^3/µL, ortalama hemoglobin düzeyleri 13,07±1,27 g/dl, ortanca hematokrit düzeyleri % 38,70 [36,70-40,30], ortalama trombosit düzeyleri 254,77±66 10^3/µL, ortanca demir düzeyleri 63 [54-83] µg/dl, ortanca total demir bağlama kapasitesi düzeyleri 357,60±57,51 µg/dl, ortanca transferrin satürasyonu düzeyleri % 18,29 [15,27-24,34], ortanca ferritin düzeyleri 28 [14-64] ng/ml, ortanca folik asit düzeyleri 5,60 [4,50-7] µg/dl, ortanca Vitamin B121 düzeyleri 163 [144-182] ng/L olarak saptandı. (Tablo 9)

Tablo 9. Hastaların hemogram ve anemi parametreleri

	Hasta Grubu (n=83)
Lökosit (10^3/µL)	6,97 [6,10-8,59] [a]
Nötrofil (10^3/µL)	3,91 [3,29-5,46] [a]
Lenfosit (10^3/µL)	2,32±0,68 [b]
Hemoglobin (gr/dl)	13,07±1,27 [b]
Hematokrit (%)	38,70 [36,70-40,30] [a]
Trombosit (10^3/µL)	254,77±66 [b]
Demir (µg/dl)	63 [54-83] [a]
Total Demir Bağlama Kapasitesi (µg/dl)	357,60±57,51 [b]
Transferrin Satürasyonu (%)	18,29 [15,27-24,34] [a]
Ferritin(ng/ml)	28 [14-64] [a]
Folik Asit (µg/dl)	5,60 [4,50-7] [a]
Vitamin B12 (ng/L)	163 [144-182] [a]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma

Hastaların ortanca ALT düzeyleri 14,30 [10,70-18] U/L, ortanca AST düzeyleri 15 [12-18] U/L, ortanca glukoz düzeyleri 92 [86-100] U/L, ortalama üre düzeyleri 23,04±6,89 mg/dl, ortanca kreatinin düzeyleri 0,66 [0,59-0,74] mg/dl, ortalama kalsiyum düzeyleri 9,22±0,40 mg/dl, ortanca magnezyum düzeyleri 1,97 [1,87-2,06] mg/dl, ortanca sodyum düzeyleri 140 [138-141] mmol/L, ortalama potasyum düzeyleri 4,38±0,34 mmol/L, ortanca 25-Hidroksi Vitamin düzeyleri 10,50 [7,91-16,40] ng/ml, ortanca TSH düzeyleri 1,61 [1,30-2,15] mIU/L, ortalama serbest T4 düzeyi 1,18±0,15 ng/dl, ortalama HDL-Kolesterol düzeyleri 47,83±12,91 mg/dl, ortalama LDL-Kolesterol düzeyleri 106,30±35,20 mg/dl, ortalama Total Kolesterol düzeyleri 181,43±37,12 mg/dl, ortanca trigliserid düzeyleri 119 [81-159] mg/dl olarak saptandı. (Tablo 10)

Tablo 10. Hastaların biyokimyasal parametreleri

	Hasta Grubu (n=83)
ALT (IU/L)	14,30 [10,70-18] [a]
AST (IU/L)	15 [12-18] [a]
Glukoz (mg/dl)	92 [86-100] [a]
Üre (mg/dl)	23,04±6,89 [b]
Kreatinin (mg/dl)	0,66 [0,59-0,74] [a]
Kalsiyum (mg/dl)	9,22±0,40 [b]
Magnezyum (mg/dl)	1,97 [1,87-2,06] [a]
Sodyum (mEq/L)	140 [138-141] [a]
Potasyum (mEq/L)	4,38±0,34 [b]
25-Hidroksi Vitamin D (ng/ml)	10,50 [7,91-16,40] [a]
TSH (mIU/L)	1,61 [1,30-2,15] [a]
Serbest T4 (ng/dl)	1,18±0,15 [b]
HDL-Kolesterol (mg/dl)	47,83±12,91 [b]
LDL-Kolesterol (mg/dl)	106,30±35,20 [b]
Total Kolesterol (mg/dl)	181,43±37,12 [b]
Trigliserid (mg/dl)	119 [81-159] [a]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma

Hastaların B12 replasmanı öncesi ortalama RR değeri 20,15±3,47 mm, ortalama RR değeri 801,41±129,30 ms, ortalama QT değeri 8,70±1,09 mm, ortalama QT değeri 348,07±43,89 ms, ortalama QTc değeri 389,72±33,39 ms, ortanca Tp-e değeri 73,20 [66,60-84] mm, ortanca Tp-e değeri 73,20 [66,60-84] ms, ortalama Tp-e/QT değeri 0,21±0,03 ve ortalama Tp-e/QTc değeri 0,19±0,03 olarak saptandı. (Tablo 11)

Tablo 11. Hastaların EKG parametreleri

EKG Parametresi	Hasta Grubu (n=83)
RR (mm)	20,15±3,47 [a]
RR (ms)	801,41±129,30 [a]
QT (mm)	8,70±1,09 [a]
QT (ms)	348,07±43,89 [a]
QTc (ms)	389,72±33,39 [a]
Tp-e (mm)	1,83 [1,66-2,14] [b]
Tp-e (ms)	73,20 [66,60-84] [b]
Tp-e/QT	0,21±0,03 [a]
Tp-e/QTc	0,19±0,03 [a]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark]

Hastaların EKG parametreleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde; RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms), QTc (ms), Tp-e/QT değerlerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 12)

Hastaların EKG parametreleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde; Tp-e (mm), Tp-e (ms) ve Tp-e/QTc değerlerinde anlamlı fark saptandı (**p<0,05**). (Tablo 12)

Erkek hastaların Tp-e (mm), Tp-e (ms) ve Tp-e/QTc değerleri, kadın hastalara göre fazla olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,048, p=0,048, p=0,027**). (Tablo 12)

Tablo 12. Hastaların cinsiyete göre EKG parametrelerinin karşılaştırılması

EKG Parametresi	**Erkek Hastalar (n=16)**	**Kadın Hastalar (n=67)**	**p**
RR (mm)	20,39±2,87 [a]	20,09±3,62 [a]	0,761 [c]
RR (ms)	819,15±113,23 [a]	797,17±133,28 [a]	0,761 [c]
QT (mm)	8,76±0,84 [a]	8,68±1,15 [a]	0,808 [c]
QT (ms)	350,49±33,89 [a]	347,49±46,15 [a]	0,808 [c]
QTc (ms)	387,91±21,01 [a]	390,15±35,83 [a]	0,811 [c]
Tp-e (mm)	1,98 [1,80-2,18] [b]	1,80 [1,66-2,09] [b]	**0,048 [d,*]**
Tp-e (ms)	81,80 [72-87,90] [b]	72 [65,70-82,80] [b]	**0,048 [d,*]**
Tp-e/QT	0,23±0,03 [a]	0,21±0,03 [a]	0,072 [c]
Tp-e/QTc	0,20±0,02 [a]	0,18±0,03 [a]	**0,027 [c,*]**

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c: Independent T test, d: Mann-Whitney U Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Hastaların yaşları ile RR (mm) ve RR (ms) değerleri arasında negatif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 13)

Hastaların yaşları ile QT (mm), QT (ms), QTc (ms), Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 13)

Hastaların vücut ağırlığı ile RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms), QTc (ms), Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 13)

Hastaların vücut kitle indeksi ile RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms), QTc (ms), Tp-e (mm), Tp-e (ms) ve Tp-e/QTc değerleri arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 13)

Hastaların vücut kitle indeksi ile Tp-e/QT değerleri arasında negatif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 13)

Tablo 13. Hastaların EKG parametreleri ile yaş, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi arasındaki korelasyon analizi

EKG Parametresi	**Yaş**		**Vücut Ağırlığı**		**Vücut Kitle İndeksi**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
RR (mm)	-0,069	0,538 [a]	0,171	0,121 [a]	0,093	0,403 [a]
RR (ms)	-0,069	0,538 [a]	0,171	0,121 [a]	0,093	0,403 [a]
QT (mm)	0,012	0,914 [a]	0,203	0,065 [a]	0,092	0,406 [a]
QT (ms)	0,012	0,914 [a]	0,203	0,065 [a]	0,092	0,406 [a]
QTc (ms)	0,008	0,941 [a]	0,105	0,344 [a]	0,001	0,996 [a]
Tp-e (mm)	0,080	0,470 [b]	0,111	0,319 [b]	0,001	0,991 [b]
Tp-e (ms)	0,080	0,470 [b]	0,111	0,319 [b]	0,001	0,991 [b]
Tp-e/QT	0,207	0,060 [a]	0,009	0,934 [a]	-0,013	0,906 [a]
Tp-e/QTc	0,206	0,062 [a]	0,109	0,324 [a]	0,050	0,656 [a]

a: Pearson Korelasyon, b: Spearman Korelasyon,r: Korelasyon katsayısı.

Hastaların EKG parametreleri komorbid hastalıklara göre değerlendirildiğinde; QT (mm), QT (ms), QTc (ms), Tp-e (mm), Tp-e (ms) ve Tp-e/QT değerlerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 14)

Hastaların EKG parametreleri komorbid hastalıklara göre değerlendirildiğinde; RR(mm), RR (ms) ve Tp-e/QTc değerlerinde anlamlı fark saptandı (**p<0,05**). (Tablo 14)

Komorbid hastalığı olan hastaların RR(mm), RR (ms) değerleri, komorbid hastalığı olmayan hastalara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,048**). (Tablo 14)

Komorbid hastalığı olan hastaların Tp-e/QTc değerleri, komorbid hastalığı olmayan hastalara göre daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,018**). (Tablo 14)

Tablo 14. Hastaların komorbid hastalık varlığına göre EKG parametrelerinin karşılaştırılması

EKG Parametresi	Komorbid Hastalığı Olan Hastalar (n=21)	Komorbid Hastalığı Olmayan Hastalar (n=62)	p
RR (mm)	21,23±3,51 [a]	19,78±3,41 [a]	**0,048 [c,*]**
RR (ms)	785,10±122,18 [a]	849,56±140,55 [a]	**0,048 [c,*]**
QT (mm)	8,59±1,08 [a]	9,03±1,09 [a]	0,113 [c]
QT (ms)	343,62±43,33 [a]	361,21±43,91 [a]	0,113 [c]
QTc (ms)	398,30 [384,75-406,90] [b]	388,10±35,78 [a]	0,382 [d]
Tp-e (mm)	2,03 [1,70-2,40] [b]	1,83 [1,66-2,07] [b]	0,094 [d,*]
Tp-e (ms)	81,20 [68,30-96] [b]	72,60 [66,45-82,80] [b]	0,094[d,*]
Tp-e/QT	0,22±0,04 [a]	0,21±0,03 [a]	0,161 [c]
Tp-e/QTc	0,20±0,03 [a]	0,18±0,02 [a]	**0,018 [c,*]**

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], c: Independent T test, d: Mann-Whitney U Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Hastaların lökosit düzeyleri ile RR (mm), RR (ms), QT (mm) ve QT (ms) değerleri arasında negatif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 15)

Hastaların lökosit düzeyleri ile QTc (ms), Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 15)

Hastaların nötrofil düzeyleri ile RR (mm), RR (ms), QT (mm) ve QT (ms) değerleri arasında negatif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 15)

Hastaların nötrofil düzeyleri ile QTc (ms), Tp-e (mm), Tp-e (ms) ve Tp-e/QTc değerleri arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 15)

Hastaların nötrofil düzeyleri ile Tp-e/QT değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p=0,028**). (Tablo 15)

Hastaların lenfosit düzeyleri ile RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms), QTc (ms), Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında negatif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 15)

Hastaların hemoglobin düzeyleri ile RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms) ve QTc değerleri arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 15)

Hastaların hemoglobin düzeyleri ile Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p<0,001, p<0,001, p=0,001, p<0,001**). (Tablo 15)

Hastaların hematokrit düzeyleri ile RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms) ve QTc değerleri arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 15)

Hastaların hematokrit düzeyleri ile Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p=0,001, p=0,001, p<0,001, p<0,001**). (Tablo 15)

Hastaların trombosit düzeyleri ile RR (mm), RR (ms) ve Tp-e/QTc değerleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p=0,007, p=0,007, p=0,025**). (Tablo 15)

Hastaların trombosit düzeyleri ile QT (mm), QT (ms), Tp-e (mm), Tp-e (ms) ve Tp-e/QT değerleri arasında negatif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 15)

Hastaların trombosit düzeyleri ile QTc (ms) değerleri arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 15)

Tablo 15. Hastaların EKG parametreleri ile hemogram değerleri arasındaki korelasyon analizi

EKG Parametresi	Lökosit		Nötrofil		Lenfosit		Hemoglobin		Hematokrit		Trombosit	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
RR (mm)	-0,175	0,114 [a]	-0,163	0,085	-0,055	0,622 [b]	0,100	0,367 [b]	0,100	0,367 [b]	**-0,295**	**0,007 [a,*]**
RR (ms)	-0,175	0,114 [a]	-0,163	0,085	-0,055	0,622 [b]	0,100	0,367 [b]	0,100	0,367 [b]	**-0,295**	**0,007 [a,*]**
QT (mm)	-0,100	0,369 [a]	-0,051	0,095	-0,043	0,697 [b]	0,082	0,461 [b]	0,082	0,461 [b]	-0,128	0,247 [a]
QT (ms)	-0,100	0,369 [a]	-0,051	0,095	-0,043	0,697 [b]	0,082	0,461 [b]	0,082	0,461 [b]	-0,128	0,247 [a]
QTc (ms)	0,020	0,856 [a]	0,086	0,028	-0,032	0,774 [b]	0,049	0,176 [b]	0,049	0,176 [b]	0,095	0,393 [a]
Tp-e (mm)	0,175	0,113 [a]	0,159	**0,376**	-0,019	0,864 [a]	**0,372**	**0,001 [b,*]**	**0,372**	**0,001 [b,*]**	-0,193	0,080 [b]
Tp-e (ms)	0,175	0,113 [a]	0,159	**0,376**	-0,019	0,864 [a]	**0,372**	**0,001 [b,*]**	**0,372**	**0,001 [b,*]**	-0,193	0,080 [b]
Tp-e/QT	0,208	0,059 [a]	**0,241**	**0,364**	-0,071	0,523 [b]	**0,390**	**<0,001 [b,*]**	**0,390**	**<0,001 [b,*]**	-0,085	0,444 [a]
Tp-e/QTc	0,142	0,200 [a]	0,159	**0,429**	-0,057	0,606 [b]	**0,425**	**<0,001 [b,*]**	**0,425**	**<0,001 [b,*]**	**-0,245**	**0,025 [a,*]**

a: Spearman Korelasyon, b: Pearson Korelasyon, r: Korelasyon katsayısı. * İstatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$)

Hastaların demir düzeyleri ile RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms), QTc (ms), Tp-e (mm), Tp-e (ms) ve Tp-e/QTc değerleri arasında negatif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi ($p>0,05$). (Tablo 16)

Hastaların demir düzeyleri ile Tp-e/QT değerleri arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi ($p>0,05$). (Tablo 16)

Hastaların total demir bağlama kapasitesi düzeyleri ile RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms), Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında negatif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi ($p>0,05$). (Tablo 16)

Hastaların total demir bağlama kapasitesi düzeyleri ile QTc değerleri arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi ($p>0,05$). (Tablo 16)

Hastaların transferrin satürasyonu düzeyleri ile RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms), QTc (ms), Tp-e (mm), Tp-e (ms) ve Tp-e/QTc değerleri arasında negatif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi ($p>0,05$). (Tablo 16)

Hastaların transferrin satürasyonu düzeyleri ile Tp-e/QT değerleri arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi ($p>0,05$). (Tablo 16)

Hastaların Vitamin B12 düzeyleri ile RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms), QTc (ms), Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi ($p>0,05$). (Tablo 16)

Hastaların folik asit düzeyleri ile RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms), Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında negatif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi ($p>0,05$). (Tablo 16)

Hastaların folik asit düzeyleri ile QTc (ms) değerleri arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi ($p>0,05$). (Tablo 16)

Hastaların ferritin düzeyleri ile RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms), QTc (ms) ve Tp-e/QT değerleri arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi ($p>0,05$). (Tablo 16)

Tablo 16. Hastaların EKG parametreleri ile Demir, Total Demir Bağlama Kapasitesi, Transferrin Satürasyonu ve Nutrisyon parametreleri arasındaki korelasyon analizi

	Demir		**TDBK**		**TS**		**Vitamin B12**		**Folik Asit**		**Ferritin**	
	r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
RR (mm)	-0,111	0,320 [a]	-0,079	0,479 [b]	-0,022	0,846 [a]	0,047	0,673 [a,*]	-0,119	0,283 [a]	0,165	0,137 [a]
RR (ms)	-0,111	0,320 [a]	-0,079	0,479 [b]	-0,022	0,846 [a]	0,047	0,673 [a,*]	-0,119	0,283 [a]	0,165	0,137 [a]
QT (mm)	-0,182	0,099 [a]	-0,055	0,624 [b]	-0,141	0,214 [a]	0,096	0,387 [a,*]	-0,030	0,790 [a]	0,141	0,204 [a]
QT (ms)	-0,182	0,099 [a]	-0,055	0,624 [b]	-0,141	0,214 [a]	0,096	0,387 [a,*]	-0,030	0,790 [a]	0,141	0,204 [a]
QTc (ms)	-0,162	0,144 [a]	0,014	0,901 [b]	-0,167	0,139 [a]	0,110	0,324 [a,*]	0,036	0,749 [a]	0,052	0,643 [a]
Tp-e (mm)	-0,107	0,335 [a]	-0,009	0,938 [a]	-0,095	0,402 [a]	0,087	0,435 [a]	-0,039	0,728 [a]	**0,231**	**0,036 [a,*]**
Tp-e (ms)	-0,107	0,335 [a]	-0,009	0,938 [a]	-0,095	0,402 [a]	0,087	0,435 [a]	-0,039	0,728 [a]	**0,231**	**0,036 [a,*]**
Tp-e/QT	0,021	0,850 [a]	-0,026	0,816 [b]	0,021	0,854 [a]	0,014	0,902 [a,*]	-0,005	0,964 [a]	0,205	0,062 [a]
Tp-e/QTc	-0,023	0,837 [a]	-0,088	0,428 [b]	-0,001	0,990 [a]	0,034	0,763 [a,*]	-0,049	0,658 [a]	**0,260**	**0,018 [a,*]**

a: Spearman Korelasyon,b: Pearson Korelasyon, r: Korelasyon katsayısı. TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi, TS: Transferrin Satürasyonu.

Hastaların ferritin düzeyleri ile Tp-e (mm), Tp-e (ms) ve Tp-e/QTc değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p=0,036, p=0,036, p=0,018**). (Tablo 16)

Hastaların glukoz düzeyleri ile RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms) ve QTc (ms) değerleri arasında negatif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 18)

Hastaların glukoz düzeyleri ile Tp-e (mm), Tp-e (ms) ve Tp-e/QTc değerleri arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 18)

Hastaların glukoz düzeyleri ile Tp-e/QT değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p=0,036**). (Tablo 18)

Hastaların TSH düzeyleri ile RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms), QTc (ms), Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 18)

Hastaların sodyum düzeyleri ile RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms), QTc (ms), ve Tp-e (mm) değerleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p=0,013, p=0,013, p<0,001, p<0,001, p=0,001, p=0,022**). (Tablo 18)

Hastaların sodyum düzeyleri ile Tp-e ve Tp-e/QTc değerleri arasında negatif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 18)

Hastaların sodyum düzeyleri ile Tp-e/QT değerleri arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 18)

Hastaların kalsiyum düzeyleri ile RR (mm), QT (mm), QT (ms) ve QTc (ms) değerleri arasında negatif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 17)

Hastaların kalsiyum düzeyleri ile RR (ms) değerleri arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 17)

Hastaların kalsiyum düzeyleri ile Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p=0,002, p=0,002, p=0,041, p=0,030**). (Tablo 17)

Hastaların magnezyum düzeyleri ile RR (mm) ve RR (ms) değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p=0,028, p=0,028**). (Tablo 17)

Hastaların magnezyum düzeyleri ile QT (mm), QT (ms), Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında pozitif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 17)

Hastaların magnezyum düzeyleri ile QTc (ms) değerleri arasında negatif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 17)

Hastaların potasyum düzeyleri ile RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms), QTc (ms), Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında negatif korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 17)

Tablo 17. Hastaların EKG parametreleri ile glukoz, TSH, sodyum, kalsiyum, magnezyum ve potasyum arasındaki korelasyon analizi

	Glukoz		**TSH**		**Sodyum**		**Kalsiyum**		**Magnezyum**		**Potasyum**	
	r	**p[a]**	**r**	**p[a]**	**r**	**p[a]**	**r**	**p**	**r**	**p[a]**	**r**	**p[a]**
RR (mm)	-0,134	0,227	0,036	0,748	**-0,271**	**0,013 ***	-0,041	0,710 [a]	**0,242**	**0,028 [b,*]**	-0,048	0,665 [a]
RR (ms)	-0,134	0,227	0,036	0,748	**-0,271**	**0,013 ***	-0,041	0,710 [a]	**0,242**	**0,028 [b,*]**	-0,048	0,665 [a]
QT (mm)	-0,093	0,402	0,103	0,354	**-0,402**	**<0,001 ***	-0,077	0,489 [a]	0,141	0,204 [b]	-0,039	0,730 [a]
QT (ms)	-0,093	0,402	0,103	0,354	**-0,402**	**<0,001 ***	-0,077	0,489 [a]	0,141	0,204 [b]	-0,039	0,730 [a]
QTc (ms)	-0,024	0,830	0,150	0,177	**-0,370**	**0,001***	-0,108	0,332 [a]	-0,053	0,637 [b]	-0,060	0,591 [a]
Tp-e (mm)	0,084	0,451	0,136	0,219	**-0,252**	**0,022 ***	**-0,337**	**0,002 [b,*]**	0,045	0,688 [b]	-0,033	0,768 [b]
Tp-e (ms)	0,084	0,451	0,136	0,219	**-0,252**	**0,022 ***	**-0,337**	**0,002 [b,*]**	0,045	0,688 [b]	-0,033	0,768 [b]
Tp-e/QT	**0,231**	**0,036 ***	0,083	0,455	0,021	0,848	**-0,225**	**0,041 [a,*]**	0,068	0,541 [b]	-0,082	0,461 [a]
Tp-e/QTc	0,192	0,082	0,055	0,625	-0,078	0,483	**-0,239**	**0,030 [a,*]**	0,180	0,103 [b]	-0,074	0,505 [a]

a: Spearman Korelasyon,r: Korelasyon katsayısı. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Vitamin B12 replasmanı sonrası hastaların lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, total demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05). (Tablo 18)

Vitamin B12 replasmanı sonrası hastaların hemoglobin, hematokrit, demir, transferrin satürasyonu, folik asit ve Vitamin B12 düzeylerinde anlamlı farklılık saptandı (**p<0,05**). (Tablo 18)

Vitamin B12 replasmanı sonrası hastaların hemoglobin, hematokrit, demir, transferrin satürasyonu, folik asit ve Vitamin B12 düzeylerinde artış saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,001, p=0,001, p=0,001, p<0,001, p=0,003, p<0,001**). (Tablo 18)

Tablo 18. Vitamin B12 replasmanı sonrası hastaların hemogram ve anemi parametrelerinin karşılaştırılması

	Vitamin B12 replasmanı öncesi	**Vitamin B12 replasmanı sonrası**	**p**
Lökosit (10^3/µL)	6,97 [6,10-8,59] [a]	6,92 [6,08-8,41] [a]	0,644 [c]
Nötrofil (10^3/µL)	3,91 [3,29-5,46] [a]	4,17 [3,38-4,87] [a]	0,600 [c]
Lenfosit (10^3/µL)	2,32±0,68 [b]	2,39±0,66 [b]	0,214 [d]
Hemoglobin (gr/dl)	13,07±1,27 [b]	13,37±1,30 [b]	**0,001[d,*]**
Hematokrit (%)	38,70 [36,70-40,30] [a]	39,92±3,36 [b]	**0,001[c,*]**
Trombosit (10^3/µL)	254,77±66 [b]	249 [209-283] [a]	0,273 [c]
Demir (µg/dl)	63 [54-83] [a]	78,64±30,87 [b]	**0,001[c,*]**
TDBK (µg/dl)	357,60±57,51 [b]	352,96±63,05 [b]	0,500 [d]
TS (%)	18,29 [15,27-24,34] [a]	22,37 [15,67-29,89] [a]	**<0,001[c,*]**
Ferritin(ng/ml)	28 [14-64] [a]	41 [14-63] [a]	0,127 [c]
Folik Asit (µg/dl)	5,60 [4,50-7] [a]	6,50 [4,90-9] [a]	**0,003[c,*]**
Vitamin B12 (ng/L)	163 [144-182] [a]	335 [257-457] [a]	**<0,001[c,*]**

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Wilcoxon Test, d: PairedSample Test. TDKB: Total Demir Bağlama Kapasitesi, TS: Transferrin Satürasyonu. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Vitamin B12 replasmanı sonrası hastaların ALT, kreatinin, potasyum, serbest T4, LDL-Kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05). (Tablo 19)

Vitamin B12 replasmanı sonrası hastaların AST, glukoz, üre, kalsiyum, magnezyum, sodyum, 25-Hidroksi Vitamin D, TSH, HDL-Kolesterol ve total kolesterol düzeylerinde anlamlı farklılık saptandı (**p<0,05**). (Tablo 19)

Vitamin B12 replasmanı sonrası hastaların AST, glukoz, magnezyum ve TSH düzeylerinde azalma saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,009, p=0,022 p=0,010, p=0,004**). (Tablo 19)

Vitamin B12 replasmanı sonrası hastaların üre, kalsiyum, sodyum, 25-Hidroksi Vitamin D, HDL-Kolesterol ve total kolesterol düzeylerinde artış saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001, p=0,003, p<0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,008**). (Tablo 19)

Tablo 19. Vitamin B12 replasmanı sonrası hastaların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

	Vitamin B12 replasmanı öncesi	Vitamin B12 replasmanı sonrası	p
ALT (IU/L)	14,30 [10,70-18] [a]	12,20 [8,50-16,70] [a]	0,166 [c]
AST (IU/L)	15 [12-18] [a]	13 [11,40-16,10] [a]	**0,009[c,*]**
Glukoz (mg/dl)	92 [86-100] [a]	91 [84-95] [a]	**0,022[c,*]**
Üre (mg/dl)	23,04±6,89 [b]	26,58±7,66 [b]	**<0,001[d,*]**
Kreatinin (mg/dl)	0,66 [0,59-0,74] [a]	0,65 [0,59-0,74] [a]	0,841 [c]
Kalsiyum (mg/dl)	9,22±0,40 [b]	9,37±0,38 [b]	**0,003[d,*]**
Magnezyum (mg/dl)	1,97 [1,87-2,06] [a]	1,92±0,13 [b]	**0,010[c,*]**
Sodyum (mEq/L)	140 [138-141] [a]	141 [140-142] [a]	**<0,001[c,*]**
Potasyum (mEq/L)	4,38±0,34 [b]	4,43±0,35 [b]	0,230 [d]
25-OH Vitamin D (ng/ml)	10,50 [7,91-16,40] [a]	20,50 [13,50-29,60] [a]	**<0,001[c,*]**
TSH (mIU/L)	1,61 [1,30-2,15] [a]	1,46 [1,16-2,03] [a]	**0,004[c,*]**
Serbest T4 (ng/dl)	1,18±0,15 [b]	1,23 [1,08-1,29] [a]	0,290 [c]
HDL-Kolesterol (mg/dl)	47,83±12,91 [b]	51,83±14,93 [b]	**<0,001[d,*]**
LDL-Kolesterol (mg/dl)	106,30±35,20 [b]	110,29±35,98 [b]	0,066 [d]
Total Kolesterol (mg/dl)	181,43±37,12 [b]	188,11±38,42 [b]	**0,008[d,*]**
Trigliserid (mg/dl)	119 [81-159] [a]	102 [70-176] [a]	0,318 [c]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Wilcoxon Test, d: PairedSample Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

5. TARTIŞMA

B12 vitamin ile kalp sağlığı arasında doğrudan bir ilişki vardır. Kısaca açıklamak gerekirse; B12 vitamin eksikliğinde homosistein seviyesi yükseleceği için endotel disfonksiyonu, ateroskleroz ve sonucunda kardiyovasküler hastalıklar gelişebilir (3). Bütün bunların sonucunda QTc uzaması, Tp-e intervali değişiklikleri görülebilir (4). Herzlich ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, B12 vitamini eksik olan hastalarda, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu gösterilmiştir (46). Kaya ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, B12 vitamin seviyesindeki düşüklüğün miyokardiyal deformasyona sebep olabileceği gösterilmiştir (5). Sucharita ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise B12 vitamini eksikliğinin sempatik/parasempatik sinir sistemi üzerinden kalp hızı variabilitesi yaptığı gösterilmiştir (2). Bütün bu çalışmalar, B12 vitamininin diğer sistemler üzerine olduğu gibi kardiyovasküler sistem üzerine doğrudan etkisini göstermektedir.

Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, aritmilerin ortaya çıkmasında önemli bir yeri vardır. Kalbin repolarizasyon süresindeki uzama, ventriküler aritmilere olan yatkınlığı artırmaktadır. Repolarizasyon düzensizliğine bağlı ventriküler aritmilerin önceden tespit edilmesinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. QT dispersiyonu ve Tp-e aralığı değerleri, ventriküler repolarizasyonun değerlendirilmesinde birer gösterge olarak kabul edilmiştir (4). Uzun QT dispersiyonu ve Tp-e aralığı değerleri, ventriküler aritmilere eğilimi işaret etmektedir.

Çalışmamızda aneminin eşlik etmediği vitamin B12 eksikliği tespit edilen hastalardaki EKG değişikliklerini tespit etmeyi ve uygun B12 tedavisi sonrası çekilen EKG'lerle erken repolarizasyon göstergesi olan QT, QTc (corrected QT interval) dispersion, Tpeak- Tend (Tp-e) intervali, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 16'sı (%19,3) erkek ve 67'si (%80,7) kadın olmak üzere toplam 83 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 37,88±10,26 yıl, boy ortalaması

161,90±7,13 cm, vücut ağırlığı ortalaması 76,53±14,53 kilogram ve vücut kitle indeksi ortalaması 29,17±5,07 kg/m^2 olarak saptandı.

Çalışmamızda anemisi olmayan vitamin B12 hastalarından oluşturduğumuz hasta grubunda, başlangıç ortanca B12 vitamin değeri 163 ng/L [144-182], B12 vitamin replasmanı sonrası 6. ay vizitinde ortanca 335 ng/L [257-457] saptandı. Vitamin B12 replasmanı sonrası hastaların Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerlerinde başlangıçtakine kıyasla istatistiksel anlamlı azalma saptandı (**p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001**). Yılmaz ve arkadaşlarının B12 seviyesi normal hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada B12 seviyesinin artmasıyla Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerlerinin istatiksel anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (55). Solak ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise B12 eksikliği olan hastaların Tp-e, QTc ve Tp-e/QTc değerleri B12 eksikliği olmayanlara göre istatiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (56). Tp-e, kardiyak repolarizasyon problemini yansıtan bir belirteçtir. Tp-e/QTc oranı ise artmış kardiyak aritmi riskini belirtebilir (57). Ayrıca; B12 vitamin eksikliği, hiperhomosisteinemiye yol açarak endotel disfonksiyonu ve elektriksel instabiliteye yol açabilir (5). B12 vitamin eksikliği ile miyelin hasar ve bunu sonucunda kardiyak otonom fonksiyon kaybı oluşabilir (20). Çalışmamızda gözlenen, B12 vitamin replasmanıyla Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerlerinde azalma B12 vitamininin; homosistein düzeylerini düşürerek endotel fonksiyonunu iyileştirmesi (58), oksidatif stresi azaltması (59), sinir iletimini düzenleyerek kardiyak otonomiyi regüle etmesi gibi mekanizmalar sonucu olmuş olabileceğini düşünmekteyiz (60). B12 vitamin replasmanı ile hastaların özellikle Tp-e ve Tp-e/QTc oranlarının anlamlı şekilde düşmesi, replasman tedavisinin B12 eksikliği olan kardiyovasküler riskli hastalarda terapötik fayda sağlayabileceğini düşündürtmektedir.

Erkek hastaların Tp-e (mm), Tp-e (ms) ve Tp-e/QTc değerleri, kadın hastalara göre uzun olup, istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,048, p=0,048, p=0,027**). Literatürde yapılan bazı çalışmaları incelediğimizde benzer sonuçları bulmak mümkündü. Hnatkova ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada kadınların Tp-e ölçümleri erkeklere kıyasla daha kısa olduğu, QTc aralıklarının ise daha uzun olduğunu bulmuştur (61). Cheng'in yaptığı bir çalışmada da kadınlarda QT ve QTc daha uzun olmasına karşın, erkeklerde Tp-e daha uzun

bulunmuştur (62). Bu çalışmada sağlıklı postmenopozal kadınlara östrojen verildikten sonra QT uzaması görülmüştür (62). Literatüre benzer şekilde bulduğumu bu sonucumuzun olası nedeni olarak kadınlarda östrojenin kardiyak etkisi olarak düşünmekteyiz.

Hastaların komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde; 21 (%25,3) hastada komorbid hastalık olduğu, 10 (%12) hastada hipertansiyon, 9 (%10,8) hastada Diyabetes Mellitus, 7 (%8,4) hastada Dislipidemi ve 4 (%4,8) hastada astım/KOAH olduğu saptandı.

Komorbid hastalığı olan hastaların Tp-e/QTc değerleri, komorbid hastalığı olmayan hastalara göre daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,018**). Daha önce yapılmış ve hasta grubumuzun hastalıklarını da içeren diyabet, kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar ile alakalı çalışmalar bunu desteklemektedir (63-65). Welten ve arkadaşlarının yaptığı 36 çalışmanın incelendiği meta-analizde kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda QTc uzaması görülmüştür (63). Mulia ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada 191 tane non-diyalizan kronik böbrek hastası incelenmiş olup, kronik böbrek hasarlı (KBH) olmanın, hipertansiyon ve anemi yaşamanın QTc uzaması yaptığı görülmüştür (64). Ayrıca Kumhar ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli hastalar üzerinde yapmış olduğu çalışmada, tip 2 diyabete sahip hastalarda QTc uzaması gösterilmiştir (65). Kardiyovasküler hastalıkların sonucu olarak sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılması, ateroskleroz ve zeminde var olan hipertrofi sebebiyle QTc uzaması görülebilir (63). Diyabetin ise kardiyak otonom nöropatiye sebep olarak kalp ritim problemlerine yol açabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çoklu ilaç kullanımı, kronik hastalıklarda meydana gelen pro-inflamatuar sitokinler ve inflamasyon, kronik hastalıkların neden olduğu bir end organ hasarı gibi nedenler bu duruma neden olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Hastaların nötrofil düzeyleri ile Tp-e/QT değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p=0,028**). Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, akut koroner sendromlu hastalarda artmış nötrofil düzeylerinin ve yüksek NLR'nin QT ve QTc uzaması ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (66). Dr. Manuj Shukla ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hipertansif hastalarda NLR ile Tp-e/QTc oranı arasında pozitif korelasyon saptamış ve

inflamasyonun ventriküler repolarizasyon üzerine etkisini vurgulamıştır (67). Nötrofiller, akut inflamasyonun temel hücrelerinden biridir. İnflamatuvar süreçle birlikte miyokardiyal iyon kanallarda repolarizasyon süreci değişmektedir. Bunun sonucu olarak nötrofil düzeyinin artması Tp-e/QTc oranının artmasına yol açabilmektedir (68,69).

Hastaların hemoglobin düzeyleri ile Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p<0,001, p<0,001, p=0,001, p<0,001**). Hastaların hematokrit düzeyleri ile Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p=0,001, p=0,001, p<0,001, p<0,001**). Kayrak ve arkadaşlarının, polisitemi vera hastalığına sahip kişiler üzerinde yapılan çalışmalarda da Tp-e/QTc oranının arttığının gösterilmiştir. (70). Yüksek hemoglobin ve hematokrit düzeyleri, kan viskozitesinde artışa yol açarak mikrodolaşımı bozabilir ve miyokardiyal iskemi riskini artırabilir. İskemi, ventriküler repolarizasyon heterojenliğini tetikleyerek Tp-e uzamasına ve Tp-e/QT oranının yükselmesine neden olabilir.

Hastaların trombosit düzeyleri ile RR (mm), RR (ms) ve Tp-e/QTc değerleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p=0,007, p=0,007, p=0,025**). Trombositler temelde pıhtı oluşturma görevine sahip olsalar bile, görevleri sırasında başka maddelerde salgılarlar. Trombosit ürünleri üç tip trombosit granülünden salgılanır: dense core granüller, alfa-granüller ve trombosit lizozomları. Dense granüller aktive olmaları durumunda aritmik özelliğe sahip serotonin, histamin, kalsiyum ve magnezyum gibi kimyasalları salgılayarak kardiyak aritmi yapabilir. Alfa granüller ise kardiyak sodyum, kalsiyum ve potasyum kanallarına müdahale ederek aritmik özellik oluşturan tromboksanları ve araşidonik asit ürünlerinin üretir (71). Çalışmamızda bulduğumuz negatif korelasyon bununla ilgili olabileceği gibi daha detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Hastaların ferritin düzeyleri ile Tp-e (mm), Tp-e (ms) ve Tp-e/QTc değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p=0,036, p=0,036, p=0,018**). Murphy ve Pietrangelo'nun ayrı ayrı yaptığı çalışmalarda, gerek demir aşırı yüklemesi yapılan hastalarda gerekse hemakromatozlu hastalarda

kardiyak patolojilerin gelişmesinin beklenebileceği gösterilmektedir (72,73). Kardiyomiyositler aşırı demiri depolayamaz hale geldiğinde, reaktif serbest demir ortaya çıkar. Serbest demir, fanton reaksiyonu ile hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturur. Bu ROS'lar; mitokondriyal disfonksiyon, lipid peroksidasyonu, DNA ve protein hasarının sonucunda apatoz veya nekroza yol açabilir. Bütün bunların sonucu olara da EKG'de ilgili parametrelerde değişim gözlenebilir.

Hastaların glukoz düzeyleri ile Tp-e/QT değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p=0,036**). Dubois ve arkadaşları ile Ozturk ve arkadaşlarının ayrı ayrı yaptığı çalışmalarda kan glukoz seviyesindeki yüksekliğin kalpte ritm problemlerine yol açabileceği gösterilmiştir (74,75). Yüksek kan glukoz seviyesi L-tipi Ca^{2+} kanallarının aktivitesini artırarak hücre içi Ca^{2+} birikimine neden olur. Bu, erken afterdepolarizasyonlar (EADs) riskini artırır.

Hastaların sodyum düzeyleri ile RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms), QTc (ms), ve Tp-e (mm) değerleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p=0,013, p=0,013, p<0,001, p<0,001, p=0,001, p=0,022**). Sirali'nin 2024 yılında diyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada diyaliz sonrası QTc ile kan sodyum seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur (76). Düşük sodyum düzeyi, kardiyak aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazını uzatır, bu da QT, QTc ve Tp-e gibi parametrelerde uzamaya neden olabilir.

Hastaların kalsiyum düzeyleri ile Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p=0,002, p=0,002, p=0,041, p=0,030**). Gupta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hipokalseminin Tp-e aralığını ve Tp-e/QTc oranını uzattığı gösterilmiştir (57). Ozportakal ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında yaptıkları bir çalışmalarda, hipokalsemi durumunda Tp-e intervalinin uzadığı ve kalsiyum düzeylerindeki artışla Tp-e intervalinde azalma olduğu gösterilmiştir (77). Bu durum, kalsiyumun miyokardiyal repolarizasyon süresini kısaltarak ventriküler aritmi riskini azaltabileceğine işaret eder. Ayrıca, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc

oranlarındaki negatif korelasyon da kalsiyumun repolarizasyonun homojenliğini etkilediğini ve elektrofizyolojik stabiliteyi desteklediğini ortaya koymaktadır.

Hastaların magnezyum düzeyleri ile RR (mm) ve RR (ms) değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (**p=0,028, p=0,028**). Literatürde, serum magnezyum seviyelerinin yükselmesi ile kalp hızı değişkenliği (HRV) parametrelerinde iyileşme ve kalp hızında azalma arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Örneğin, Kim YH ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, serum magnezyum düzeylerinin artmasıyla ortalama kalp hızının azaldığı ve RR intervalinin uzadığı gösterilmiştir (p=0,026 ve p=0,028) (78). Bu durum, magnezyumun otonom sinir sistemi üzerindeki parasempatik etkisini artırarak kalp hızını düzenlediğini düşündürmektedir.

Anemik olmayan B12 vitamini eksikliği yaşayan hastalarda yaptığımız ve çalışmamızda, başlangıç ortanca B12 vitamin değeri 163 ng/L [144-182], B12 vitamin replasmanı sonrası 6. ay vizitinde ortanca 335 ng/L [257-457] saptandı. Vitamin B12 replasmanı sonrası hastaların Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerlerinde başlangıçtakine kıyasla istatistiksel anlamlı azalma saptandı (p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001). Erken repolarizasyon göstergesi olan Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc gibi EKG parametrelerinde anlamlı iyileşme bulmamız, toplumda sık görülebilen B12 vitamin eksikliğinin aritmi gibi olası kardiyak etkilerinin uygun tedavi ile düzelebileceğini göstermesi açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

5.1. ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI VE GÜÇLÜ YANLARI

Çalışmamızın tek merkezli ve sınırlı hasta sayısı ile yapılması, kadın hasta popülasyonunun erkeklere göre daha fazla olması, EKG ölçüm tekniğinin her ne kadar bilgisayar destekli de olsa kişi bazlı olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

B12 vitamin eksikliği gibi yaygın görülen bir sorunu ele alması, Tp-e/QTc ve diğer ölçümler gibi henüz pratik kullanımı olmayan ama doğru kullanılırsa klinisyeni için çok önemli yol gösterici olabilecek belirteçler kullanılması ve bu konuda yapılmış ilk çalışma olması, çalışmamızın güçlü yönleridir.

6. SONUÇLAR

B12 vitamin eksikliği, toplumda gün geçtikçe daha sık görülen ve hematolojik, nörolojik, kardiyovasküler sistem gibi birçok sistem üzerine etkisi olabilen bir durumdur. B12 vitamin eksikliği, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşmesi, miyokardiyal deformasyon, sempatik/parasempatik sistem üzerinde kalp hızı değişkenliği ve bunların sonucunda kardiyak aritmiye yatkınlık oluşturma gibi sorunlara yol açmaktadır

Çalışmamızda, B12 vitamini eksikliği olan hastalarda EKG parametrelerinden erken repolarizasyon göstergesi olan QT, QTc (corrected QT interval) dispersion, Tpeak- Tend (Tp-e) intervali, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranlarını kullanarak, vitamin B12 eksikliğinin olası kardiyak etkilerini ve vitamin B12 tedavisi sonrası bu parametrelerdeki değişimi değerlendirerek vitamin B12 tedavisinin bu parametreler üzerinde olumlu etkisi olup-olmadığını inceledik.

Çalışmaya 16'sı (%19,3) erkek ve 67'si (%80,7) kadın olmak üzere toplam 83 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 37,88±10,26 yıl, boy ortalaması 161,90±7,13 cm, vücut ağırlığı ortalaması 76,53±14,53 kg ve vücut kitle indeksi ortalaması 29,17±5,07 kg/m^2 olarak saptandı. Erkek hastaların Tp-e (mm), Tp-e (ms) ve Tp-e/QTc değerleri, kadın hastalara göre fazla olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,048, p=0,026, p=0,027).

Komorbid hastalığı olan hastaların Tp-e/QTc değerleri, komorbid hastalığı olmayan hastalara göre daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,018). Ayrıca, komorbid hastalığı olan hastaların RR (mm) ve RR (ms) değerleri, komorbid hastalığı olmayan hastalara göre daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,048). Hastaların; 21'inin (%25,3) komorbid hastalığı vardı. Komorbid hastalıklar sıklık sırasına göre şöyleydi: 10 (%12) hastada hipertansiyon, 9 (%10,8) hastada Diyabetes Mellitus, 7 (%8,4) hastada dislipidemi ve 4 (%4,8) hastada astım/KOAH tanısı vardı.

Hastaların başlangıçtaki Tp-e: 1,83 [1,66-2,14] mm, 73,20 [66,60-84] ms ölçülmüştür. Başlangıçtaki Tp-e/QT: 0,21±0,03 ve Tp-e/QTc: 0,19±0,03 olarak

hesaplanmıştır. Hastaların tedavi sonrası Tp-e: 1,60 [1,49-1,81] mm, 64 [58,40-71,60] ms ölçülmüş olup yine tedavi sonrası Tp-e/QT: 0,18 [0,16-0,21] ve Tp-e/QTc: 0,16±0,02 olarak hesaplanmıştır. Vitamin B12 replasmanı sonrası hastaların Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$).

Hastaların hemoglobin düzeyleri ile Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$). Hastaların hematokrit düzeyleri ile Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Hastaların trombosit düzeyleri ile RR (mm), RR (ms) ve Tp-e/QTc değerleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,007$, $p=0,007$, $p=0,025$). Hastaların nötrofil düzeyleri ile Tp-e/QT değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,028$). Hastaların ferritin düzeyleri ile Tp-e (mm), Tp-e (ms) ve Tp-e/QTc değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,036$, $p=0,036$, $p=0,018$). Hastaların sodyum düzeyleri ile RR (mm), RR (ms), QT (mm), QT (ms), QTc (ms), ve Tp-e (mm) değerleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,013$, $p=0,013$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$, $p=0,022$). Hastaların kalsiyum düzeyleri ile Tp-e (mm), Tp-e (ms), Tp-e/QT ve Tp-e/QTc değerleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,002$, $p=0,002$, $p=0,041$, $p=0,030$). Hastaların magnezyum düzeyleri ile RR (mm) ve RR (ms) değerleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,028$, $p=0,028$).

Çalışmamızda vitamin B12 eksikliği olan hastalarda, vitamin B12 tedavisi sonrası erken repolarizasyon göstergesi olan QT, QTc, Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc gibi EKG parametrelerinde anlamlı iyileşme gözledik. B12 vitamin eksikliği gibi toplumumuzda yaygın görülebilen sorunun yaratabileceği kardiyak problemlerin önüne uygun replasman tedavisi ile geçilebilecek olması açısından önemli sayılabilecek bu bulguların gelecekteki araştırmalar için ilham verebileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda yapılacak kapsamlı, çok merkezli çalışmalarla daha kesin sonuçlar elde edilebileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2011. Erişim adresi: https://www.thd.org.tr/thddata/books/94/bolum-i-b12-vitamini-eksikligi-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf Erişim tarihi: 01.06.2025

2. Sucharita S, Sowmya S, Thomas T, Kurpad A V, Vaz M. Plasma Vitamin B 12, Methylmalonic Acid and Heart Rate Variability in Healthy Young Indian Adults. Int J Vitam Nutr Res. 2013; 83(3):147–153.

3. Sadeghian S, Fallahi F, Salarifar M, Davoodi G, Mahmoodian M, Fallah N, et al. Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in prematüre coronary artery disease. BMC Cardiovasc Disord. 2006; 6:38.

4. Castro-Torres Y, Carmona-Puerta R, Katholi RE. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. *World J Clin Cases*. 2015;3(8):705-720

5. Kaya Z, Bicer A, Yalcin F, Er A, Camuzcuoglu A, Korkmaz N, et al. Impaired global and segmental myocardial deformation assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patientswith vitamin B12 deficiency. Cardiol J. 2014; 21(1):60–6.

6. Altin N, Koray M, Meseli SE, Tanyeri H. Oral Manifestations of Anemia: Review. Clinical and Experimental Health Sciences. 2016; 6(2):86–92.

7. Kefeli M, Örnek Z, Kardeş H. Theevaluation of vitamin B 12, folate and iron deficiency prevalence in school-age children. Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine. 2021; 60 (3): 244-251.

8. Prof. Dr. Engin M. Gözükara. Gözükara E. Biyokimya. 4. Edition. 2001; 706–709.

9. HYale S, Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic Anemia and Other Causes of Macrocytosis. Clinical Medicine&Research 2006;4(3):236–241

10. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 6.baskı. 6.Edition. 1993. 124–132.

11. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood. Tietz Textbook Of Clinical Chemistry. 3th edition. Philadelphia: Saunders; 1999. 552–586.

12. Vogiatzoglou A, Smith AD, Nurk E, Berstad P, Drevon CA, Ueland PM, et al. Dietary sources of vitamin B-12 and their association with plasma vitamin B-12 concentrations in the general population: The Hordaland Homocysteine Study. American Journal of Clinical Nutrition. 2009; 89(4):1078–87.

13. Girard CL, Santschi DE, Stabler SP, Allen RH. Apparent ruminal synthesisand intestinal disappearance of vitamin B12 and its analogs in dairycows. J Dairy Sci. 2009; 92(9):4524–9.

14. Watanabe F, Yabuta Y, Bito T, Teng F. Vitamin B12-containing plant food sources for vegetarians. Nutrients, 2014; 6:1861–73.

15. Dror DK, Allen LH. Vitamin B-12 in human milk: A systematic review. Advances in Nutrition. 2018; 9:358-366.

16. Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı. Erişim adresi: https://turkomp.tarimorman.gov.tr/component_result-b-12-vitamini-41. Erişim tarihi: 01.06.2025

17. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. World Health Organization; 2005, 341. Erişim adresi: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42716/9241546123.pdf Erişim tarihi: 01.06.2025

18. Doets EL, in't Veld PH, Szczecińska A, Dhonukshe-Rutten RAM, Cavelaars AEJM, van 't Veer P, et al. Systematic Review on Daily Vitamin B12 Losses and Bioavailability for Deriving Recommendations on Vitamin B12 Intake with the Factorial Approach. Ann Nutr Metab 2013; 62(4):311–22.

19. Sobczyńska-Malefora A, Delvin E, McCaddon A, Ahmadi KR, Harrington DJ. Vitamin B12 status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency–clinical and laboratory pitfalls. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.; 2021; 58; 399–429.

20. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. Nutrients; 2010; 2: 299–316.

21. Fyfe JC, Madsen M, Højrup P, Christensen EI, Tanner SM, De La Chapelle A, et al. The functional cobalamin (vitamin B 12)-intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. Blood 2004 ;103 (5): 1573–1579.

22. Adams JF, Ross SK, Mervyn L, Boddy K, King P. Absorption of cyanocobalamin, coenzyme B 12 , methylcobalamin and hydroxocobalamin at different dose levels. Scand J Gastroenterol. 1971; 6(3):249–52.

23. Rutsch F, Gailus S, Miousse IR, Suormala T, Sagné C, Toliat MR, et al. Identification of a putative lysosomal cobalaminex porteraltered in the cblFdefect of vitamin B12 metabolism. Nat Genet. 2009; 41(2):234–9.

24. Beedholm-Ebsen R, Van De Wetering K, Hardlei T, Nexø E, Borst P, Moestrup SK. Identification of multi drug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1) as a molecular gate for cellular export of cobalamin. Blood. 2010; 115(8):1632–9.

25. Nathan DG. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood [7th ed.] : 2009; 10:467-520.

26. Philip Lanzkowsky. Manual of Pediatric Hematology and Oncology 4th Edition. 2005; 5:84–101.

27. Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE. The Natural History of the Inherited Methylmalonic Acidemias. New England Journal of Medicine. 1983; 308(15):857–61.

28. Andrès E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJM. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. QJM: An International Journal of Medicine. 2013; 106(6):505–15.

29. Sucharita S, Dwarkanath P, Thomas T, Srinivasan K, Kurpad A V., Vaz M. Lowmaternal vitamin B12 status during pregnancy is associated with reduced heart rate variability indices in young children. Matern Child Nutr. 2014; 10(2):226–33.

30. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. N Engl J Med. 1997; 337(20):1441–8.

31. Shimoda SS, Saunders DR, Rubin CE. The Zollinger-Ellison syndrome with steatorrhea. II. The mechanism of fatand vitamin B 12 malabsorption. Gastroenterology. 1968; 55(6):705–23.

32. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. Blood. 2007; 109(2):412-21.

33. Nath SK. Tropical sprue. Curr Gastroenterol Rep. 2005; 7(5):343–9.

34. Green R. Vitamin B 12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. Blood. 2017; 129(19):2603-2611.

35. Martinelli D, Deodato F, Dionisi-Vici C. Cobalamin C defect: naturalhistory, pathophysiology, andtreatment. J Inherit Metab Dis. 2011; 34(1):127–35.

36. Black MM. Micronutrient Deficiencies and Cognitive Functioning. J Nutr. 2003; 133:3927-31.

37. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, andcobalamin. CNS Neuroscience and Therapeutics. 2020; 40: 5–13.

38. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med. 1988; 318(26):1720–8.

39. Joseph Loscalzo, Anthony Fauci, Dennis Kasper, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. 4th Edition. 2004; 107: 674–680.

40. Hvas AM, Nexo E. Diagnos is and treatment of vitamin B12 deficiency-an update. Haematologica. 2006; 91(11):1506–12.

41. Pittock SJ, Payne TA, Harper CM. Reversible myelopathy in a 34-year-old man with vitamin B12 deficiency. Mayo ClinProc. 2002; 77(3):291–4.

42. H.P.S. Sachdev, DheerajShah. Vitamin B Complex Deficiencies and Excess. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Elsevier Inc; 2011; 46:191–8.

43. Woo KS, Kwok TCY, Celermajer DS. Vegan diet, subnormal vitamin B-12 status and cardiovascular health. Vol. 6, Nutrients. MDPI AG. 2014; 6:3259–73.

44. Celik SF, Celik E. Subclinical atherosclerosis and impaired cardiac autonomic control in pediatric patients with Vitamin B12 deficiency. Niger J Clin Pract. 2018; 21(8):1012–6.

45. Ly WK, Faeh D, Chiolero A, Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about it? Swiss Med Wkly 2006; 136:745-756

46. Herzlich BC, Lichstein E, Schulhoff N, Weinstock M, Pagala M, Ravindran K, et al. Relationship among homocyst(e)ine, vitamin B-12 and cardiac disease in theelderly: association between vitamin B-12 deficiency and decreased left ventricular ejectionfraction. J Nutr. 1996; 126(4 Suppl):1249-53.

47. Hansen CS, Jensen JS, Ridderstråle M, Vistisen D, Jørgensen ME, Fleischer J. Vitamin B12 deficiency is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in patientswith type 2 diabetes. J Diabetes Complications. 2017; 31(1):202–8.

48. Hampton J, Ma DM, Frcp D, Fesc F, Hampton J, Bm MA, et al. The ECG Made Easy Ninth Edition. 2012; 1:3-27

49. Pye MP, Cobbe SM. Mechanisms of ventricular arrhythmias in cardiac failure and hypertrophy. Cardiovasc Res.1992; 26(8):740–50.

50. Beaubien ER, Pylypchuk GB, Akhtar J, Biem HJ. Value of corrected QT interval dispersion in identifying patients initiating dialysis at increased risk of total and cardiovascular mortality. Am J Kidney Dis. 2002; 39(4):834–42.

51. Davey PP, Bateman J, Mulligan IP, Forfar C, Barlow C, Hart G. QT interval dispersion in chronic heart failure and left ventricular hypertrophy: relation to autonomicnervous systemand Holter tape abnormalities. Br Heart J. 1994; 71(3):268–73.

52. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, Interpretation and Clinical Potential of QT Dispersion. Vol. 36, Journal of the American College of Cardiology. 2000; 36(6):1749-66.

53. Antzelevitch C. T peak-Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization. Eur J ClinInvest. 2001; 31(7):555–7.

54. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis forthe normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. Circulation. 1998; 98(18):1928–36.

55. Yılmaz E, Kurt D, Vural A, Aydın E, Çamcı S, Aydın E. The relationship between vitamin B12 levels and electrocardiographic ventricular repolarization markers. Nutr Hosp. 2022 ;39(3):588-593.

56. Nurcan Solak, Canan Yolcu, Murat Elevli, Kamil Şahin Evaluation of Relationship Between Tp-E Interval Values and QT Dispersion in Electrocardiogram in Children With B12 Vitamin Deficiency. Med Bull Haseki 2021;59(3):203-209.

57. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. J Electrocardiol. 2008; 41(6):567–74.

58. Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, et al. The Hordaland Homocysteine Study: A Community-BasedStudy of Homocysteine, Its Determinants, and Associations with Disease. J Nutr. 2006; 136(6):1731-40.

59. Moat SJ, Lang D, McDowell IFW, Clarke ZL, Madhavan AK, Lewis MJ, et al. Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. J Nutr Biochem. 2004; 15(2):64–79.

60. Healton EBMD, Savage DGMD, Brust JCMMD, Garrett TJMD, Lindenbaum JMD. neurologic_aspects of cobalamin deficiency. Medicine (Baltimore). 1991; 70(4):229-45.

61. Hnatkova K, Toman O, Šišáková M, Smetana P, Huster KM, Barthel P, et al. Sex and race differences in J-Tend, J-Tpeak, and Tpeak-Tend intervals. Sci Rep. 2019; 9:19880.

62. Jianhua Cheng Evidences of the gender-related differences in cardiac repolarization and the underlying mechanisms in different animal species and human. Fundamental & Clinical Pharmacology. 2006; 20:1-8

63. Welten SJGC, Elders PJM, Remmelzwaal S, Doekhie R, Kee KW, Nijpels G, et al. Prolongation of theheart rate-corrected QT interval is associated with cardiovascular diseases: Systematic review and meta-analysis. Arch Cardiovasc Dis. 2023; 116(2):69–78.

64. Mulia EPB, Nugraha RA, A'Yun MQ, Juwita RR, Yofrido FM, Julario R, et al. Electrocardiographic abnormalities among late-stagenon-dialysis chronic kidney disease patients. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2021;32(3): 155–62.

65. M R Kumhar , T D Agarwal, V B Singh, D K Kochar, V S Chadda Cardiac autonomic neuropathy and its correlation with QTc dispersion in type 2 diabetes. Indian Heart Jul 2000; 52(4):421-6.

66. Chen C, Cong BL, Wang M, Abdullah M, Wang XL, Zhang YH et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of myocardial damage and cardiac dysfunction in acute coronary syndrome patients. Integr Med Res. 2018;7(2):192-199.

67. Dr. Manuj Shukla et al. Blood Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Newly Detected Hypertension & Its Correlation with Staging Research Article 2025; 15:152- 58

68. Zipes DP, Rubart M. Neuralmodulation of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. HeartRhythm. 2006; 3(1):108–13.

69. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, et al. Loss-of-Function Mutations in the Cardiac Calcium Channel Underlie a New Clinical Entity Characterized by ST-Segment Elevation, Short QT Intervals, and Sudden Cardiac Death. Circulation. 2007; 115(4):442-9.

70. Kayrak M, Acar K, Elvin Gul E, Abdulhalikov T, Bağlıcaklıoğlu M, Sonmez O, et al. Electrocardiographic Findings in Patients with Polycythemia Vera. Int. J. Med. Sci. 2011; 9(1):93–102.

71. de Jong JSSG, Dekker LRC. Platelets and cardiac arrhythmia. Frontiers in Physiology. 2010; 1:166.

72. Murphy CJ, Oudit GY. Iron-Overload Cardiomyopathy: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. J Card Fail. 2010; 16(11):888–900.

73. Pietrangelo A. Hereditaryhemochromatosis: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. Vol. 139, Gastroenterology. 2010; 139(2):393-408

74. Dubois M, Boulghobra D, Rochebloine G, Pallot F, Yehya M, Bornard I, et al. Hyperglycemia triggers RyR2-dependent alterations of mitochondrial calcium homeostasis in response to cardiac ischemia-reperfusion: Key role of DRP1 activation. RedoxBiol. 2024; 70:103044.

75. Ozturk N, Uslu S, Ozdemir S. Diabetes-inducedchanges in cardiac voltage-gated ion channels. World J Diabetes. 2021; 12(1):1–18.

76. Karahisar Şirali S. Relationship Between Electrocardiography And Electrolytes Before And After Dialysıs In Hemodialysis Patients. Journal of Contemporary Medicine. 2024; 14(4):204–9.

77. Ozportakal H, Ozkok A, Alkan O, Bulut AS, Boyraz M, Inanir M, et al. Hemodialysis-induced repolarization abnormalities on ECG are influenced by serum calcium levels and ultrafiltration volumes. Int Urol Nephrol. 2017; 49(3):509–15.

78. Kim YH, Jung KI, Song CH. Effects of Serum Calcium and Magnesium on Heart Rate Variability in Adult Women. Biol Trace Elem Res. 2012; 150(1–3):116–22.