

# Orta Düzey B12 Vitamini Değerlerinde Holotranskobalamin Düzeyleri

## *Holotranscobalamin Levels in Mid Vitamin B12 Values*

Aynur Kırbaş\* Medeni Arpa\* Medine Cumhur Cüre\*  
Hacer Bilgin Topaloğlu\* Ebru Yaprak\* Özgür Baykan\*\*

\* Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

\*\* Atatürk Devlet Hastanesi, Biyokimya, Balıkesir, Türkiye

**Başvuru Tarihi:** 15 Aralık 2015

**Kabul Tarihi:** 18 Mart 2016

### ÖZET

**Amaç:** B12 vitamini, vücutta önemli fonksiyonlar üstlenmektedir. Eksikliğinde pek çok hematolojik ve nörolojik bozukluklar ile kendini gösterebilmektedir. Erken dönemde tedaviye başlanmadığında ise bu nörolojik bozukluklar kalıcı olabilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda eksiklik başladıktan sonra bile total B12 vitamini düzeyinin referans aralıklarda seyrettiği görülmüştür. Bununla birlikte literatürde, B12 vitamininin aktif formu olan holotranskobalaminin daha erken dönemde eksiklik tanısı konulmasında faydalı olabileceğine dair yayınlar bildirilmektedir. Biz de çalışmamızda total B12 vitamini düzeyleri 100-300 ng/L aralığında olan hastalarda holotranskobalamin düzeylerini belirleyerek aralarındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

**Materyal ve Metot:** Hastalar (n: 449) B12 vitamini düzeylerine göre iki gruba ayrıldı: grup 1 (<189 ng/L); grup 2 (>189ng/L). Vitamin eksikliğini belirlemede total B12 vitamini için 189 ng/L düzeyi, holotranskobalamin için ise 25,1 pmol/L düzeyi kesim değeri olarak kabul edildi. Her iki test Kemilüminesan Mikropartikül İmmünassay (CMIA) yöntemi ile çalışıldı. Vitamin düzeyleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi yöntemi kullanılarak değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Gruplarımızda B12 vitamini ile holotranskobalamin arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (sırasıyla  $r=0,491$ ,  $p<0,001$  ve  $r=0,271$ ,  $p<0,001$ ). Ancak total B12 vitamini düzeyleri yükseldikçe ilişkinin gücünün azaldığı, özellikle vitamin düzeylerinin referans aralıkta olduğu ikinci grupta % 31,4 oranında holotranskobalamin düşüklüğü saptandı.

**Tartışma:** B12 vitamini eksikliği tanısında total B12 vitamini ölçümünün tek başına yeterli olmadığı birçok çalışmada gösterilmiştir, özellikle 100-300 ng/L arasındaki total B12 vitamini düzeylerinde holotranskobalamin ölçümü ile desteklenmesinin erken dönemde tanı koyma gücünü arttırabileceği ve erken tedavi ile klinik bulguların önüne geçilebileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** B12 vitamini, holotranskobalamin, nörolojik bozukluk

## ABSTRACT

**Objective:** Vitamin B12 has important functions in the body. Its deficiency results in hematological and neurological impairments. Unless the deficiency status treated on early stage this neurological degenerations become permanent. Some studies have shown that the vitamin B12 levels persist between reference ranges, even the deficiency occurs. In addition holotranscobalamin that is the active form of vitamin B12 has been shown that can lead to early diagnosis. We aimed to reveal the relation between them within the 100-300ng/L of total vitamin B12 levels by evaluating the holotranscobalamin.

**Material and Method:** Patients (n:449) were divided into two groups according to their levels of vitamin B12 levels: group 1 (<189 ng/L); group 2 (>189ng/L). We used cut-off values 189 ng/mL for vitamin B12 and 25,1 pmol/L for holotranscobalamin as deficiency indicators. Both analytes were measured by Chemiluminesans Microparticle Immunassay (CMIA) method. The relation between two vitamins was evaluated by Pearson corelation analysis method.

**Results:** There was a positive statistically significant correlation between vitamin B12 and holotranscobalamin in our groups. ( $r=0,491$ ,  $p<0.001$  and  $r=0,271$ ,  $p<0.001$ , respectively). By the way it seems the relation power decreased while total vitamin B12 levels increased, especially in second group that in reference ranges Holotranscobalamin levels were below cut-off value in 31,4% patients.

**Discussion:** Its shown that total vitamin B12 measurement isn't enough to diagnose deficiency, especially in 100-300ng/L levels holotranscobalamin can assist for early diagnosis and lead to early treatment that protect clinical impairments.

**Key words:** Vitamin B12, holotranscobalamin, neurological disorder

## GİRİŞ

Siyankobalamin olarak da bilinen B12 vitamini suda çözünen ve vücutta önemli fonksiyonlar üstlenmiş bir vitamindir. Vücutta temel olarak iki önemli reaksiyonda görev almaktadır: metilmalonilKoA mutaz reaksiyonu ile bazı aminoasitlerin katabolizması ile tek karbonlu yağ asitlerinin oksidasyonunda rol alırken, homosistein metil transferaz reaksiyonu ile de N<sup>5</sup>-metil tetrahidrofolattaki metil grubunu kendi üzerine alıp homosisteine aktararak metiyonine dönüşümünü sağlar (1).

Gıdalardaki B12 vitamini mide asidinin etkisiyle midede serbestleşir ve ağızdan salgılanan bir tükrük proteini olan R proteinine bağlanır. Duodenuma geçen B12 vitamini-R proteini kompleksi pankreatik enzimlerin etkisiyle ayrılır, serbestleşen B12 vitamini midedeki paryetal hücrelerden sentezlenen İntrinsik Faktör'e (IF) bağlanır. B12 vitamini-IF kompleksi, ileum son bölüm mukozasındaki reseptörlere bağlanarak endositozla hücre içine alınır. Mukozal hücrelerde B12 vitamini, IF'den ayrılarak TranskobalaminII (TcII) denilen taşıyıcı proteine bağlanır. Oluşan bu komplekse Holotranskobalamin (HTC) adı verilir. HTC, önce plazmaya ardından da portal sistemle karaciğere geçer (2).

Dolaşım sisteminde HTC, ilgili reseptörlere sahip hücreler tarafından pinositozla hücre içine alınır.

Barsaklardan emiliminin bozulması, IF eksikliği ya da inaktif IF sentezi, otoimmün hastalıklar, yenidoğanlardaki metabolik hastalıklar ve özellikle vejeteryanlarda olmak üzere diyetdeki yetersiz alım B12 vitamini eksikliğine neden olmaktadır (2). Bu vitamin eksikliği, eritrosit sentezinde DNA/RNA oranını bozarak megaloblastik anemiye yol açması yanında birçok olgunlaşmamış hücrenin kemik iliğinde apoptozise uğraması sonucu ineffectif eritropoez gelişimine de neden olur. Ayrıca aminoasit katabolizması ve yağ asidi oksidasyonundaki bozulmaya bağlı olarak nörolojik bozukluklar ortaya çıkmaktadır (subakut kombine spinal kord dejenerasyonu). Nörolojik bozukluklar, erken tedaviye başlanılmadığı takdirde kalıcı hale gelebilmektedir. Bu nedenle B12 vitamini eksikliğinin erken dönemde tespiti nörolojik sekellerin önlenmesinde hayati önem arz etmektedir (1).

Dolaşım sisteminde B12 vitamininin, %80'i haptokorrin, %20'si ise transkobalaminine bağlı olarak taşınır. Ancak haptokorrine bağlı olanları taniyacak reseptörler sadece akciğerde olduğundan asıl B12 vitamininin hü-

relere aktarılmasını sağlayan tüm dokularda reseptörleri bulunan HTC'dir (3-5). HTC ve total B12 vitamin düzeyleri hücreler için mevcut B12 vitamini miktarını göstermekle beraber, B12 vitamini eksikliğinde kan metilmalonikasit (MMA) ile homosistein düzeyleri de kullanılmaktadır. Kan B12 vitamini veya HTC düzeyleri düştüğünde, MMA ve homosistein düzeyleri yükselmektedir. Homosistein düzeyi, folat eksikliğinde de yükseldiği için B12 vitamini eksikliğinde MMA altın standart olarak önerilmektedir (6).

Yapılan birçok çalışma, B12 vitamin eksikliği tanısını koymada total B12 vitamini ölçümünün yetersiz olduğunu ortaya koymuştur (7). B12 vitamini eksikliği durumunda kandaki seviyenin dengede tutulabilmesinden dolayı, total B12 vitamini düzeyleri referans aralıklarda ölçülebilmektedir. Bu aralıktaki kişilerde HTC düzeyleri, eksikliğin gösterilmesinde yol gösterici olabilmektedir (8-10). Bu nedenle, eksikliğin erken dönemde belirlenebilmesi için HTC ölçümü önerilmektedir.

Snow'un yaptığı çalışmada, total B12 vitamini için 100 ng/L altındaki değerlerin klinik bulgularla ilişkili olduğu, 300 ng/L üstündeki değerlerin ise klinik bulgularla ilişkisi olmadığı ve 100-300 ng/L arasındaki değerlerde ise ileri araştırma gerektiği ifade edilmiştir (11). B12 vitamini eksikliği tanısında önerilen homosistein ve MMA'nın böbrek yetmezliğinde de yükselbilmesi, ayrıca homosisteinin folat eksikliğinde artması ve MMA'nın ise daha pahalı olması nedeniyle HTC kullanılabilir bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır (12).

Biz de bu amaçla, çalışmamızda total B12 vitamini düzeyleri 100-300 ng/L arasında olan hastalarda HTC düzeylerinin total B12 vitamini ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya 1 Ekim-31 Aralık 2015 tarihleri arasında Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'na total B12 vitamini analizi için gönderilen örneklerden 100-300 ng/L

arasında total B12 vitamini düzeylerine sahip 30-50 yaş aralığında 449 örnek alındı. 1500xg de 10 dakika satrifüj edilmiş olan örnekler ayrılarak HTC çalışmaya kadar -20 C°'de saklandı. Hemoliz, lipemi ve iktet indeksi pozitif olan örnekler çalışmaya dâhil edilmedi.

Total B12 vitamini ölçümü Architect i2000 SR otoanalizöründe (Abbott, Almanya) Kemi-lüminesan Mikropartikül İmmünassay (CMIA) yöntemi ile çalışıldı. Performans değerlendirmelerinde 195 ile 751 ng/L değerleri için çalışma içi %CV'leri sırasıyla 3,7-8,6 ve total %CV'leri 5,3-9,5 idi.

HTC ölçümü Architect i2000 SR otoanalizöründe (Abbott, Almanya) CMIA yöntemi ile çalışıldı. Performans değerlendirmelerinde 15,4 ile 113,7 pmol/L değerleri için çalışma içi %CV'leri 1,6-4,4 ve total %CV'leri 3,3-5,8 arasında değişmekteydi. Ölçüm sınırı (LOQ) 5 pmol/L, saptama sınırı (LOD) 1,90 pmol/L olarak belirtilmekteydi.

Sonuçlar SPSS 16.0 ve MedCalc 13.1.0 programları kullanılarak değerlendirildi. Verilerin dağılımları görsel grafikler ve uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak (KolmogorovSmirnov) değerlendirildi. Vitamin B12 eksikliğinin belirlenmesinde kit üreticisi tarafından belirtilen total B12 vitamini için 189 ng/L, HTC için ise 25,1 pmol/L kesim değerleri kabul edildi. Total B12 vitamini düzeylerine göre örnekler iki ayrı grupta kategorize edilerek HTC ile ilişkileri incelendi: Grup 1 <189 ng/L (n: 113), grup 2 >189 ng/L (n:336).

Gruplar normal dağıldığı için Pearson korelasyon analizi yapılarak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olup olmadığına, varsa ilişkinin gücünün hangi düzeyde olduğuna bakıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0,05$  kabul edildi.

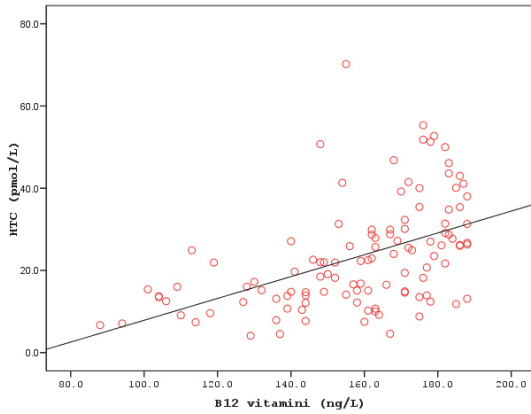
## SONUÇLAR

Çalışmamıza 230'u kadın, 219'u erkek olmak üzere toplam 449 kişi alındı. Ortalama yaşları  $42,8 \pm 6,4$  ( $E=43,4 \pm 6,1$ ;  $K=42,3 \pm 6,6$ ) olup cinsiyet ve yaş açısından gruplar arasında

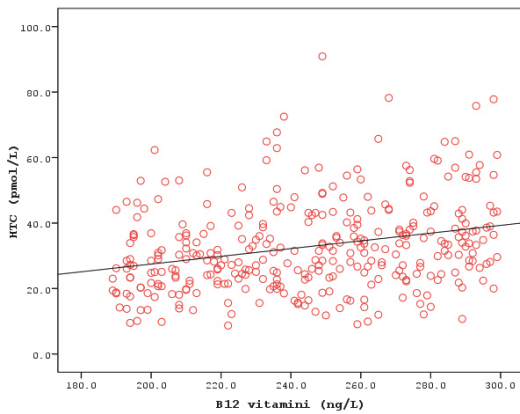
istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,499$ ;  $p=0,303$  sırasıyla).

Birinci grupta ( $n=113$ ) 61 kadın ve 52 erkek vardı. Ortalama yaşları  $42,2\pm6,7$  ( $E=44,1\pm6$ ;  $K=40,7\pm6,9$ ) idi. Total B12 vitamini ortalama $\pm$ SS değerleri birinci grupta  $158\pm24$  ng/L iken HTC ortalama $\pm$ SS değerleri  $23,3\pm13$  pmol/L idi. İkinci grupta ise ( $n=336$ ) 169 kadın ve 167 erkek vardı. Ortalama yaşları  $43\pm6,2$  ( $E=43,1\pm6,1$ ;  $K=42,8\pm6,4$ ) idi. Total B12 vitamini ortalama $\pm$ SS değerleri ikinci grupta  $245\pm32,2$  ng/L ve HTC ortalama $\pm$ SS değerleri düzeyleri  $32,9\pm13,8$  pmol/L idi.

Vitamin B12 ve HTC arasındaki ilişkinin düzeyini belirlemek amacıyla yapılan Pearson korelasyon analizinde birinci ve ikinci grupta B12 vitamini ve HTC arasında istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.001$ ), pozitif yönde korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0,491$ ;  $r=0,277$ ) (Şekil 1,2).



Şekil 1. Birinci Grup HTC-tB12 vitamini Korelasyonu



Şekil 2. İkinci Grupta HTC-tB12 vitamini Korelasyonu

İlk grupta 68 örnekte (% 60,2), ikincisinde ise 105 örnekte (%31,4) HTC düzeylerinin kesim değerinin ( $<25,1$  pmol/L) altında olduğu görüldü.

## TARTIŞMA

B12 vitamini korin halka sistemine sahip, yapısında kobalt iyonu bulunan tek vitamindir. Eksikliğinde halsizlik, nörolojik dejenerasyona bağlı elde ayakta uyuşmalar, parestizi, vibrasyon, pozisyon duyularının kaybı ve hematolojik bozukluklar görülmektedir. Erken dönemde eksiklik tedavi edilmediğinde, nörolojik bulgular kalıcı olabilmektedir. Bu nedenle de eksikliğin erken dönemde tespiti önemli bir yer tutmaktadır. Biz de total B12 vitamini düzeyleri 100-300 ng/L arasında olan örneklerde, HTC düzeylerini ölçerek tespit edilemeyen eksiklik oranını ortaya koymayı amaçladık.

İki grup arasında total B12 vitamini düzeyleri ile HTC düzeyleri arasında en iyi uyumun birinci grupta olduğu görüldü. Bununla beraber total B12 vitamini düzeyi arttıkça aradaki ilişkinin zayıflamaya başladığı tespit edildi. Bu sonuçlar, B12 vitamini eksikliğinin derinleşmeye başladığı birinci grupta total B12 vitamini ile HTC'nin eksiklik tanısını koymada daha uyumlu sonuçlar ortaya koyduğunu (% 60,2) ancak ikinci grup örneklerde HTC düzeylerine göre % 31,4 gibi yüksek bir oranda eksiklik olmasına rağmen total B12 vitamini düzeylerinin referans aralıklar içinde olduğunu gösterdi. Tüm hasta grubu göz önüne alındığında ise B12 vitamini düzeyine göre 113 örnek eksiklik tanısı almasına rağmen bu sayı, HTC için 175 olarak gözlemlendi (Şekil 3). Örneklerin alınması, ayrılması ve saklanması gibi basamakların iki grupta da standart şekilde uygulanmış olması sonuçların preanalitik hatalardan etkilenmemesini sağladı. Ayrıca her iki analiz aynı yöntemle aynı cihazda çalışılarak olası negatif etkiler en aza indirilmeye çalışıldı.

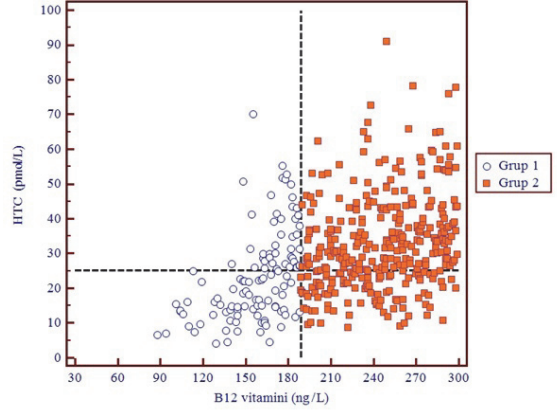
Hvas ve arkadaşının HTC kesim değeri 50 pmol/L olarak kabul edilerek 143 hastada yapmış oldukları çalışmada, total B12 vitamini düzeylerinin referans aralık ve altında

olduğu değerlerde, HTC'nin daha yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğunu ortaya koymuşlardır (13). Yine Miller ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, B12 vitamini ile HTC'nin benzer tanı koyma performansına sahip oldukları bildirilmiştir (14). Schwarz ve arkadaşlarının HTC kesim değeri 35 pmol/L olarak kabul edilerek bir ofiste çalışan 77 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada ise CLIA'nın belirlediği total B12 vitamini kesim değerinin (211 ng/L) yeterli olmadığı, 300 ng/L'nin üzerinde olması gerektiği sonucuna varmışlardır (15). Bizim elde ettiğimiz sonuçlar, bu ve daha başka çalışmalardan elde edilen sonuçları destekler niteliktedir (13;14;16-20). Yapılan çalışmalarda kabul edilen kesim değerleri değişkenlik göstermektedir. Bu konuda Aparicio-Ugarriza ve arkadaşlarının kaleme aldığı ve 69 makaleyi değerlendirdikleri çalışmada, kesim değeri belirleme noktasında oluşmuş bir fikir birliğinin olmadığı ve seçilen kesim değerlerine göre de B12 vitamini eksikliği oranının değişebildiği ifade edilmiştir (21).

Çalışmamızda HTC kesim değeri 25,1 pmol/L ve total B12 vitamini kesim değeri 189 ng/L kabul edilmişti. Özellikle total B12 vitamini düzeylerinin referans aralıkta yer aldığı ikinci grup örneklerin% 31,4'ünde HTC'nin düşük olması, total B12 vitamininin eksiklik başladıktan sonra kandaki seviyelerinin hemen düşmeyebildiğini ve eksiklik tanı ve tedavisinin gecikmesine neden olabileceğini düşündürmüştür. HTC'nin ise aktif vitamin düzeyini gösterdiği göz önüne alınırsa, erken dönem B12 vitamini eksikliği tanısını koymada bu aralıktaki hastalarda daha değerli olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı, grupları değerlendirirken altın standart tanı belirteçlerinin kullanılmayıydı. Ancak yeterli büyüklükte bir örneklemde, özellikle sorun yaşanan bu aralıktaki hastalarda, yaptığımız çalışmanın ileride yapılacak çalışmalara ışık tutacağı kanısındayız. Ayrıca, bunlarla beraber MMA ve homosistein düzeylerinin de ölçüleceği ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak B12 vitamini eksikliği tanısında total B12 vitamini ölçümünün tek başına yeterli olmadığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir, özellikle 100-300 ng/L arasındaki total B12 vitamini düzeylerinde holotranskobalamin ölçümü ile desteklenmesinin erken dönemde tanı koyma gücünü arttırabileceği ve erken tedavi ile klinik bulguların önüne geçilebileceği düşünülmektedir.



Şekil 3. Her iki gruptaki sonuçların kesim değerlerine göre dağılımları

#### KAYNAKLAR

1. Gürdöl F, Ademoğlu E. Vitaminler. Biyokimya. 2. ed. 2010. p. 468-9.
2. Carl A.Burtis, Edward R.Ashwood, David E.Bruns. Vitamins and Trace Elements. Tietz Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Fifth ed. 2012. p. 920-4.
3. Markle HV. Cobalamin. Crit Rev Clin Lab Sci 1996;33(4):247-356.
4. England JM, Linnell JC. Problems with the serum vitamin B12 assay. Lancet 1980 Nov 15;2(8203):1072-4.
5. Matchar DB, McCrory DC, Millington DS, Feussner JR. Performance of the serum cobalamin assay for diagnosis of cobalamin deficiency. Am J Med Sci 1994 Nov;308(5):276-83.
6. Nexo E, Hoffmann-Lucke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. Am J Clin Nutr 2011 Jul;94(1):359S-65S.
7. Valente E, Scott JM, Ueland PM, Cunningham C, Casey M, Molloy AM. Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, methylmalonic acid, serum cobalamin, and other indicators of tissue vitamin B12 status in the elderly. Clin Chem 2011 Jun;57(6):856-63.

8. Herrmann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J. The usefulness of holotranscobalamin in predicting vitamin B12 status in different clinical settings. *Curr Drug Metab* 2005 Feb;6(1):47-53.
9. Tisman G, Vu T, Amin J, Luszko G, Brenner M, Ramos M, et al. Measurement of red blood cell-vitamin B12: a study of the correlation between intracellular B12 content and concentrations of plasma holotranscobalamin II. *Am J Hematol* 1993 Jul;43(3):226-9.
10. Herbert V, Fong W, Gulle V, Stopler T. Low holotranscobalamin II is the earliest serum marker for subnormal vitamin B12 (cobalamin) absorption in patients with AIDS. *Am J Hematol* 1990 Jun;34(2):132-9.
11. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med* 1999 Jun 28;159(12):1289-98.
12. Obeid R, Jouma M, Herrmann W. Cobalamin status (holo-transcobalamin, methylmalonic acid) and folate as determinants of homocysteine concentration. *Clin Chem* 2002 Nov;48(11):2064-5.
13. Hvas AM, Nexø E. Holotranscobalamin as a predictor of vitamin B12 status. *Clin Chem Lab Med* 2003 Nov;41(11):1489-92.
14. Miller JW, Garrod MG, Rockwood AL, Kushnir MM, Allen LH, Haan MN, et al. Measurement of total vitamin B12 and holotranscobalamin, singly and in combination, in screening for metabolic vitamin B12 deficiency. *Clin Chem* 2006 Feb;52(2):278-85.
15. Schwarz J, Morstadt E, Dura A, Wintgens KF, Hartmann K, Armbruster FP, et al. Biochemical Identification of Vitamin B12 Deficiency in a Medical Office. *Clin Lab* 2015;61(7):687-92.
16. Schneede J, Ueland PM. Novel and established markers of cobalamin deficiency: complementary or exclusive diagnostic strategies. *Semin Vasc Med* 2005 May;5(2):140-55.
17. Herrmann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J. Functional vitamin B12 deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk. *Clin Chem Lab Med* 2003 Nov;41(11):1478-88.
18. Nexø E, Hoffmann-Lucke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr* 2011 Jul;94(1):359S-65S.
19. Herrmann W, Schorr H, Obeid R, Geisel J. Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr* 2003 Jul;78(1):131-6.
20. Lloyd-Wright Z, Hvas AM, Moller J, Sanders TA, Nexø E. Holotranscobalamin as an indicator of dietary vitamin B12 deficiency. *Clin Chem* 2003 Dec;49(12):2076-8.
21. Aparicio-Ugarriza R, Palacios G, Alder M, Gonzalez-Gross M. A review of the cut-off points for the diagnosis of vitamin B12 deficiency in the general population. *Clin Chem Lab Med* 2015 Jul;53(8):1149-59.

---

**Yazışma adresi:**

Aynur Kırbas  
 Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi  
 Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Rize, Türkiye  
 E-mail: aynurkirbas76@gmail.com

---