



T.C.SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

DAHİLİYE KLİNİĞİ

B12 DÜZEYİ VE MORTALİTE İLİŞKİSİ

Dr.Kübra Solmaz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2017





T.C.SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

DAHİLİYE KLİNİĞİ

B12 DÜZEYİ VE MORTALİTE İLİŞKİSİ

Dr.Kübra Solmaz

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Hayriye Esra Ataoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2017

TEŞEKKÜR

Hayatımın her anında yanımda hissettiğim, büyük fedakarlıklar göstererek bu günlere gelmemde sonsuz emekleri olan canım annem babama, bu kutsal mesleği seçmemde en büyük söz sahibi olan, her zaman örnek aldığım ve meslek aşkına hayranlık duyduğum canım ablama, varlığı bile mutluluk sebebim canım kardeşime,

Eğitimim boyunca ilgi, bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, yanında çalışmaktan sonsuz keyif aldığım saygıdeğer hocam Uzm.Dr.Fuat ŞAR'a,

Asistanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecimde büyük bir sabır ve emekle bana iyi bir eğitim ve çalışma ortamı sağlayan, her anımda varlığını hissettiren, bizleri daima koruyan kollayan, iyi bir insan ve hekim olma yolunda örnek aldığım, varlığına ne kadar teşekkür etsem az kalacak hocam, canım ablam Doç.Dr. Hayriye Esra ATAOĞLU'na,

Haseki'deki manevi ailem, güzel kalpli arkadaşlarım 5. Dahiliye asistanlarına,

Eğitim sürem boyunca desteğini hep yanımda hissettiğim, gerek tıbbi gerekse günlük hayatta bilgi, beceri ve tecrübelerini esirgemeyen tüm hocalarıma, eğitim görevlileri ve uzman doktorlara,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve tüm hastane personeline,

Öğrenciliğimden beri hep yanımda olan destekçilerim, canlarım fahri tıpçılar Tuğba POTUK ve Rukiye TAN'a, İstanbul'u ve Haseki'yi özel kılan 4 yılımı güzelleştiren can dostlarım Tuba KALAY, Özlem DOĞAN, Müge TOPAL, Ece Makbule DÖRTKARDEŞLER'e

sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr.Kübra SOLMAZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **iii**

TABLO LİSTESİ ..... **iv**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **v**

ÖZET ..... **vi**

ABSTRACT ..... **vii**

1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1.VİTAMİN B12'NİN TANIMI **3**

2.2.YAPISI VE BULUNMA BİÇİMLERİ **3**

2.3.VİTAMİN B12'NİN EMİLİMİ VE TAŞINMASI **4**

2.4.TRANSKOBALAMİN, HOLOTRANSKOBALAMİN VE HAPTOKORRİN **5**

2.5.VİTAMİN B12 KAYNAKLARI **6**

2.6.VİTAMİN B12'NİN İŞLEVLERİ **7**

2.7.VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ **7**

2.7.1. Vitamin B12 Eksikliği Nedenleri **7**

2.7.2.Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Klinik Bulgular **10**

2.7.3.Vitamin B12 Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları ve Tanısı **11**

2.8.VİTAMİN B12'NİN YÜKSEKLİĞİ **12**

3.GEREÇ VE YÖNTEM **14**

4.BULGULAR **16**

5.TARTIŞMA SONUÇ **32**

KAYNAKLAR **37**

EKLER **43**

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

CRP: C-Reaktif Protein

CO-A: Koenzim A

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

GGT: Gama Glutamiltransferaz

HC: Haptokorrin

HCC: Hepatoselüler Kanser

Holo TC: Holotranskobalamin

HP: Helikobakter Pilori

IF: Intrensek Faktör

KML: Kronik Miyeloid Lösemi

LDH: Laktat Dehidrojenaz

RA: Romatoid Artrit

RNA: Ribo Nükleik Asit

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

TC- I : Transkobalamin- I

TC-II: Transkobalamin-II

TC-III : Transkobalamin-III

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Bazı Besin Ögelerinde Bulunan Porsiyon Başına Vitamin B12 Düzeyleri

Tablo–2: Vitamin B12 eksikliğinin nedenleri

Tablo-3: Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Majör Klinik Belirtiler

Tablo-4: Hasta grubunun mortaliteye göre yaş ve cinsiyet dağılımı

Tablo-5: Hasta grubunun inflamatuar markerları ve mortalite değerlendirilmesi

Tablo-6: Hasta grubunun LDH,ALT,AST,GGT,ALP,Total protein değerleri ve mortalite değerlendirilmesi

Tablo-7: Hasta grubunun hemogram, B12, folat değerleri ve mortalite değerdirilmesi

Tablo-8: Hasta grubunun glukoz, üre, kreatin, ürikasit değerleri ve mortalite değerlendirilmesi

Tablo-9: Mortaliteyi etkileyen faktörlerin cox regresyon analizi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Vitamin B12'nin yapısı

Şekil-2: Homosisteinden metyonin sentezi

Şekil-3: Metilmalonil CoA'nın süksinil CoA' ya dönüşümü

Şekil-4: Hasta grubunun böbrek, kalp, malignite, karaciğer/gastrointestinal sistem, akciğer, serebral hastalıklar üzerinde dağılımı

Şekil-5: Hasta grubunun romatolojik, hematolojik, endokrin, hipertansiyon, diyabet hastalıkları dağılımı

Şekil-6: Hasta grubunun tiroid dağılımı

Şekil-7: Hasta grubunun B12 düzeylerinin dağılımı

Şekil-8: Hasta grubunda solid organ tümörü/ hematolojik malignite ve B12 düzeylerinin dağılımı

Şekil-9: Hasta grubunda böbrek yetmezliği ve B12 düzeylerinin dağılımı

Şekil-10: Hasta grubunda gastrointestinal sistem/ karaciğer hastalıkları ve B12 düzeylerinin dağılımı

Şekil-11: Hasta grubunun enfeksiyon hastalıkları ve B12 düzeyleri arasında dağılımı

Şekil-12: Hasta grubunda diyebetes mellitus ve B12 düzeylerinin dağılımı

Şekil-13: B12 kategorizasyonuna göre tüm nedenlere bağlı mortalite de Kaplan-Mayer Analizi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Vitamin B12, vücutta önemli tepkimelerde rol oynayan suda çözünen bir vitamindir. Vitamin B12 eksikliği sıklıkla makrositer anemi ve nöropsikiyatrik hastalıklarla karşımıza çıkmaktadır. Vitamin B12 yüksekliği de sık karşılaşılan bir durum olmasına rağmen çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Vitamin B12 yüksekliğinin özellikle solid organ tümörleri, otoimmün, hematolojik, renal, karaciğer, enfeksiyon hastalıklarıyla ilişkisi saptanmış ve mortalitenin öncüsü olarak tanımlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, dahiliye kliniğinde yatan 1075 hasta alınarak yapılan retrospektif gözlemsel kohort çalışmasıdır. Hastalar B12 düzeylerine göre düşük, normal, yüksek olarak gruplandırıldı. Vitamin B12 düzeyleri ile demografik özellikleri, laboratuvar verileri, komorbiditeleri ve 3 yıllık mortalite ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: B12 düzeyi yüksek olan hasta sayısı 151 ve mortalite oranı % 75.5(n=114), normal olan hasta sayısı 634 ve mortalite oranı %48.9(n=310), düşük olan hasta sayısı 290 ve mortalite oranı %33.4(n=97). Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde B12 yüksekliği ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı($p<0.001$). İnflamasyon belirteçleri ile B12 yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı($p<0.05$).

Sonuç: Verilerimiz, yüksek serum B12 vitamini seviyesinin artmış mortalite ve inflamasyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu yüzden hastanın mortalitesini belirlemede B12 yüksekliği kullanılabilecek bir parametre olabilir. Ayrıca yatan hastalarda inflamatuar bir parametre olarak kulanılabilir.

Anahtar kelimeler: vitamin B12, mortalite, inflamasyon

ABSTRACT

Background and Aims: Vitamin B12 is a water-soluble vitamin that plays a role in important reactions in the body. Vitamin B12 deficiency is often confronted with macroscopic anemia and neuropsychiatric diseases. Although vitamin B12 elevation is a common occurrence, there are not many studies. Vitamin B12 elevation has been identified as the predecessor of mortality, especially in relation to solid organ tumors, autoimmune, hematologic, renal, liver, infectious diseases.

Materials and Methods: Our study was a retrospective observational cohort study with 1075 patients in the internal medicine clinic. Patients were grouped as low, normal, and high according to B12 levels. Vitamin B12 leves were evaluated with demographic characteristics of the patients, laboratory data, comorbidities and 3-year mortality of patients.

Results: The number of patients with high B12 levels was 151 and the mortality rate was 75.5% (n = 114). The number of normal patients was 634 and the mortality rate was 48.9% (n = 310). The number of patients with low B12 was 290 and the mortality rate was 33.4% (n = 97). A statistically significant relationship was found between B12 elevation and mortality when all groups were evaluated together ($p < 0.001$). There was a statistically significant relationship between inflammation markers and B12 elevation ($p < 0.05$).

Conclusions: Our data show that high serum vitamin B12 levels are associated with increased mortality and inflamation. So that, the elevation of B12 in determining the mortality of the patient may be a parameter that can be used. It may also be used as an inflammatory parameter in hospitalized patients.

Keywords: Vitamin B12, mortality, inflamation

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Vitamin B12, molekül ağırlığı 1,3 Kd olan ve vücutta önemli tepkimelerde görev alan, kobalt atomunun merkezinde bulunduğu, korrin halkasından oluşan bir vitamindir. Metabolize olan kobalamin, Deoksiribonükleik Asit(DNA) sentezi, homosisteinden metiyonin sentezi ve metilmalonil koenzim(CoA)A'nın süksinil-Co A'ya dönüştürülmesi gibi birçok biyokimyasal reaksiyonda koenzim olarak görev yapar. Homosisteinin metiyonin sentetaz enzimi tarafından metiyonine dönüştürülmesi tepkimesinde metilkobalamin ve metilmalonil-CoA' nın metilmalonil-CoA mutaz enzimi tarafından süksinil-CoA' ya dönüştürülmesi tepkimesinde de 5'-deoksiadenozil kobalamin koenzim olarak görev almaktadır. Vitamin B12 eksikliğinde Ribonükleik Asit(RNA) sentezi devam eder, bunun sonucunda hücreler ve özellikle hücre çekirdekleri büyür ama bölünemez, çünkü DNA replike olamaz.

Vitamin B12, transkobalamin(TC) adı verilen ve I, II, III olarak alt grupları bulunan üç proteine bağlanır. Vitamin B12'nin % 80'i TC-I ve III'e bağlı halde bulunur. Miyeloid hücreler, tükrük bezi ve mide epitel hücreleri tarafından üretilen TC-I ve III, yalancı artmış vitamin B12 düzeylerine neden olmaktadır. TC-II ise öncelikle karaciğerden olmak üzere endotel, monositik ve barsak hücreleri tarafından üretilir ve vitamin B12'yi hücre membranlarındaki reseptörlere taşır.

Vitamin B12 eksikliği sıklıkla makrositik anemi ve bir grup nöropsikiatrik hastalıkla ilişkilidir. B12 eksikliğinde kan homosistein düzeyi artar, buda miyokart enfarktüsü, periferik vasküler hastalık, ateroskleroz, koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık riskinde artışa sebep olur.

Vitamin B12 düzeyinin düşüklüğü kadar yüksekliği de anlamlıdır. Özellikle solid organ tümörlerinde, otoimmün, hematolojik, renal, karaciğer, enfeksiyon hastalıklarında yüksek B12 seviyeleri saptanmıştır. Bunun sebebi depolanmış vitamin B12'nin hepatosit yıkımı ile salınımına, özellikle hematolojik ve enfeksiyon hastalıklarında artmış lökosit sayısına bağlı TC-I ve III sentezinin artması, böbrek tarafından klirensinin azalması ve böylelikle B12'nin haptokorrin(HC) ile bağlanmasının artması ile sonuçlanır. Sonuç olarak B12'nin TC-II ile bağlanması azalır ve hücre içine alımı azalır.

B12'nin hem düşüklüğü hem de yüksekliğinde hücreler tarafından kullanımı azaldığından fonksiyon kaybına sebep olur. Buda mortalite ve morbidite artışında önemli bir rol oynadığını gösterir. Çalışmamızın amacı iç hastalıkları kliniğinde yatarak tedavi gören hastalarda B12 düzeyinin inflamatuar markerlarla ilişkisini ve hastane içi geç mortalite de prediktör değerini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

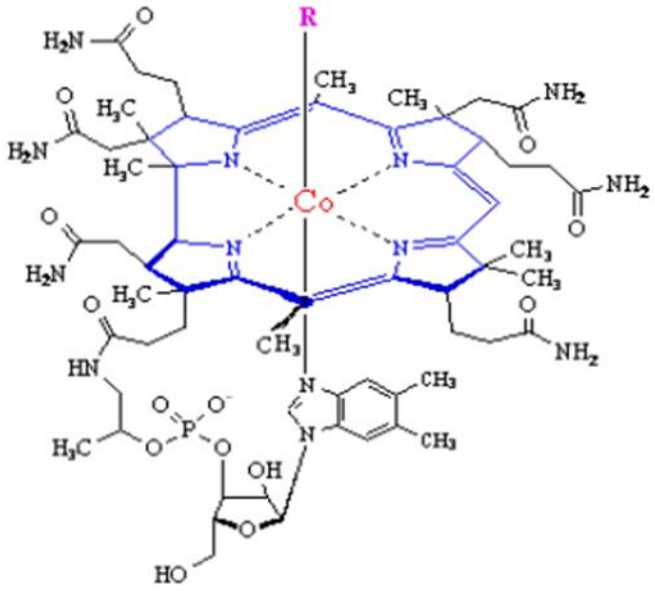
2.1.VİTAMİN B12'NİN TANIMI

Vitamin B12 suda eriyen, molekül ağırlığı 1,3 Kd olan, DNA yapımında ve vücutta önemli tepkimelerde yer alan bir vitamindir. Merkezinde kobalt atomunun bulunduğu, karmaşık korrin halkasından oluşan kırmızı renkli ve çeşitli türleri bulunan bir özelliğe sahiptir[1]. Vitamin B12 en son bulunan B vitaminidir. İlk kez 1948 yılında Dr.E.Lester Smith karaciğerden izole etmiştir[2].

2.2.YAPISI VE BULUNMA BİÇİMLERİ

B12 vitamini merkezde bulunan kobalt atomunu çevreleyen tetrapirol halkalarından ve kobalt atomuna bağlı yan zincirlerden oluşmuştur[3]. Kobalt, korrin halka sistemiyle yapıya bağlanır. Korrin halkası düzleminin altıda bulunan yani kobalt atomunun α-ligandına 5,6-dimetilbenzimidazol ribozid bağlanır[4] ve imidazol halkası azotu ile kobaltın bir koordinasyonu sağlanmıştır. Bu yapı korrinoidlerin bir alt grubunu oluşturur ve kobalamin olarak tanımlanır[5].

Vitamin B12, kobalta bağlı R grubuna göre dörde ayrılır. Bunlar siyanokobalamin, metilkobalamin, hidroksikobalamin ve adenozilkobalamin şeklindedir. İlk bulunan siyanokobalamin olup vücut sıvılarında ve hücrelerde az miktardadır. Üzerindeki siyanid grubu ayrılınca aktif hale geçer. Vitamin preparatlarında bulunan B12 formu siyanokobalamindir. Hidroksikobalamin, vücutta en fazla bulunan B12 vitamini türevi olup, aktif koenzim türlerinin prekürsörüdür. Metilkobalamin ve adenozilkobalamin ise hücrelerde aktif koenzim fonksiyonu göstermektedir[6].



Şekil–1: Vitamin B12'nin Yapısı[2]

2.3.VİTAMİN B12'NİN EMİLİMİ VE TAŞINMASI

Oral alınan B12 vitamininin emiliminde aktif ve pasif transport mekanizmaları bulunmaktadır. Pasif transport, ince barsaklara ulaşan B12'nin jejenum ve ileumdan taşıyıcıya ihtiyaç duymadan absorbe olması, aktif transport ise midede serbest kalan B12'nin paryetal hücrelerden salınan intrensek faktör(IF) ile birleşmesidir. Vücuda alınan vitamin B12'nin emilime hazır hale gelebilmesi için öncelikle midede hidroklorik asit ve pepsin etkisiyle serbest hale getirilmesi gerekir. Vitamin B12'ye midenin asit ortamında tükrük kaynaklı, glikoprotein yapısındaki R-proteinleri bağlanır. R-proteinleri midenin asit ortamında, vitamin B12'ye IF'den daha fazla afinite gösterir. Bu sebeple vitamin B12, midede IF'ye bağlanamaz[7, 8]. Duodenum ve jejenumdaki alkalen pH'da, pankreatik enzimlerin yardımıyla B12 vitamini R-protein kompleksinden ayrılır. Midenin paryetal hücrelerinden salgılanan IF ile birleşir. IF midedeki hidroklorik asit miktarı ile doğru orantılı olarak salınır. Vitamin B12-IF kompleksi proteolitik sindirime dirençlidir[7, 9]. IF yokluğunda vitamin B12 yaklaşık %2, varlığında ise yaklaşık %70 oranında aktif olarak emilir[7, 8]. İleuma kadar taşınan vitamin B12-IF kompleksi, kalsiyum iyonlarının varlığında ve uygun pH olması durumunda mukoza hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere bağlanır. Sonra vitamin B12, IF'den ayrılır ve endositoz yoluyla hücre içine alınır[8]. Bu noktada vitamin B12, TC-II'ye bağlanır[7, 8]. Vitamin B12 ve TC-II kompleksi dolaşıma

geçtikten sonra kemik iliği, karaciğer ve diğer hücreler tarafından alınır[8, 9]. TC-II yeni absorbe edilen vitamin B12'yi bağlayabilir. Eksikliğinde serum vitamin B12 düzeyleri normal olabilir fakat vitamin B12'nin kemik iliğine ve diğer hücrelere girişinde yetersizliğe sebep olduğundan megaloblastik anemiye neden olur.

2.4.TRANSKOBALAMİN, HOLOTRANSKOBALAMİN VE HAPTOKORRİN

Vitamin B12 dolaşımda iki taşıyıcı proteine bağlı halde bulunur. TC-II ile kompleksi holotranskobalamin(Holo TC), TC-I ile kompleksi ise haptokorrin(HC) olarak isimlendirilir[10]. Vitamin B12'nin %80'i TC-I'e bağlı haldedir. TC-II, β-globulin yapısındadır ve öncelikle karaciğerden olmak üzere endotel, monositik ve barsak hücreleri tarafından üretilir. TC-I ve TC-III ise miyeloid hücreler, tükrük bezi ve mide epitel hücreleri tarafından üretilir[11]. Sadece HoloTC spesifik reseptörler yoluyla bütün hücrelerde vitamin B12'nin alımını başlatabilir çünkü biyolojik olarak kullanılabilen kobalamini içerir. HC ise metabolik olarak etkisizdir, çünkü karaciğer üzerindekiler hariç tutulursa hücre reseptörleri yoktur[12]. Ölçülen kobalaminin büyük kısmının HC ile bağlı olması, dolayısıyla aktif kobalamin olmaması, serum total kobalamin düzeylerinin ölçümünde yanıltıcı olabilir.

Diğer bir taşıyıcı protein TC-II'ye benzeyen TC-III'tür. Plazmadaki fazla vitamin B12, TC-III tarafından bağlanır ve vitamin B12'nin enterohepatik dolaşımı gerçekleştirilir. Karaciğer tarafından vitamin B12 ve TC-III kompleksi alınır ve safraya sekrete edilir. Kompleks duodenum gelince TC-III proteazlar ile parçalanır ve kobalamin serbest hale geçerek IF ile birleşir, ileumdan %75'i tekrar emilir. Absorbe edilmeyen %25 lik bölümün büyük bir miktarı gaita ve çok az bir kısmı da idrar ile atılır[13].

TC yaklaşık 18 saatlik yarı ömre sahiptir ve vitamin B12 alımındaki değişikliklere duyarlıdır[14]. HoloTC, kanda ilk olarak vitamin B12 alımından 3 saat sonra tespit edilebilir ve maksimum plazma konsantrasyonuna 8-12 saatte ulaşır. Dolaşıma geçtikten sonra HoloTC, dakikalar içinde hücrelere alınır[14, 15]. HoloTC'nin HC ile karşılaştırıldığında dolaşımdaki yarı ömrü daha kısadır. HoloTC'deki bir azalma kobalamin eksikliğinin erken bir belirteci olabilir[16, 17]. HC'nin genetik yokluğu seyrektir ve ciddi bir durum değildir. Diğer taraftan

HoloTC'nin genetik yokluğu ve anomalileri kobalamin eksikliğinin tipik hematolojik, nörolojik ve metabolik patolojileri ile kendini gösterir[18]. HoloTC'nin vitamin B12 durumunu göstermesi açısından toplam serum kobalamininden daha iyi bir göstege olduğunu destekleyen pek çok çalışma yayınlanmıştır[19, 20]. Yeni metotlar, spesifik anti-TC antikorları üzerine kuruludur ve HoloTC'nin vitamin B12 eksikliğinin tanısı için yararlı ve kullanılabilir olduğunu düşündürmektedir[12]. Vitamin B12 eksikliğinin biyokimyasal işaretleri olan hastalarda düşük HoloTC düzeyleri beklenmektedir. HoloTC düzeylerinin vitamin B12 durumunu, yakın döneme ait vitamin emiliminden bağımsız olarak yansıttığı öne sürülmektedir[21].

2.5.VİTAMİN B12 KAYNAKLARI

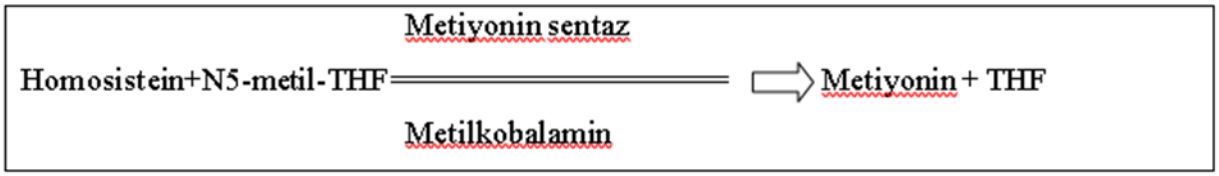
Tablo-1: Bazı Besin Ögelerinde Bulunan Porsiyon Başına Vitamin B12 Düzeyleri [22]

Besin Ögeleri	**Porsiyon Başına Vitamin B12 (µgr)**
Yumuşakçalar, istiridye, karışık türler (pişirilmiş).	84.1
Karaciğer, sığır eti (pişirilmiş).	47.9
Alabalık	5.4
Somon	4.9
Ton balığı (konserve edilmiş)	1.0
Mezgit (pişirilmiş)	1.2
İstiridye (kızartılmış)	1.1
Sığır eti, fileto (yağsız kaynatılmış)	2.4
Hamburger	1.9
Takviye edilmiş kahvaltılık tahıllar	1.5
Yoğurt (sade, kaymaksız)	1.4
Süt (1 su bardağı)	0.9
Yumurta (kaynatılmış)	0.6
Tavuk göğsü (kızartılmış, ½ göğüs)	0.3

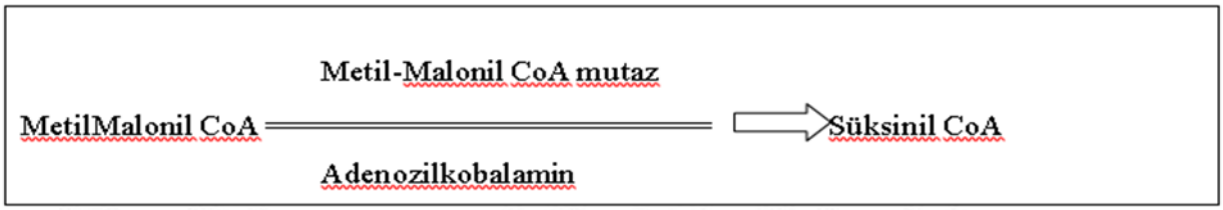
Vitamin B12'nin diyetsel kaynağı yumurta, et, süt gibi başlıca hayvansal gıdalardır. Bitkilerde ise son derece azdır. Bu yüzden vejeteryan beslenenlerde eksiklik gelişmesi olasıdır.

2.6.VİTAMİN B12'NİN İŞLEVLERİ

Her iki tepkimede kofaktör olan B12 vitaminin yetersizliğinde hem metilmalonik asit hemde homosistein seviyelerinde artış meydana gelir[23].



Şekil-2: Homosisteinden metyonin sentezi



Şekil-3: Metilmalonil CoA'nın süksinil CoA' ya dönüşümü

Homosisteinden metiyonin oluşumunda rol alan metiltransferaz(metiyonin sentaz) enziminin kofaktörü metilkobalamindir. Bu tepkime için folik asit de gereklidir. Metilkobalamin yetersizliğinde folik asit metil-tetrahidrofolat formunda kalacak ve sonunda da timidin sentezinde kullanılan N5-10 metilen tetrahidrofolat yapımı azalacaktır. Yetersiz metiyonin sonucunda pürin yapımı ve dolayısıyla DNA yapımı gecikir. RNA ve protein yapımı ise sürmekte olduğundan megaloblastik değişiklikler ortaya çıkar. Homosistein seviyelerinde olan artış da vasküler patolojilere zemin hazırlar[24, 25].

Deoksiadenozilkobalamin, metilmalonil CoA mutaz enziminin kofaktörü olup eksikliğinde metilmanil CoA ve yağ asitleri birikir ve hücre yapısında özellikle sinir sisteminde miyelin hasarına neden olur. Adeozilmetiyonin miyelin için gerekli metilasyon tepkimelerinde görev aldığından yetersizliği sonucu nörolojik bulgular görülmeye başlar[26]. Ayrıca metilmalonil CoA'nın birikmesiyle metabolik asidoz meydana gelir.

2.7.VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ

2.7.1. Vitamin B12 Eksikliği Nedenleri

Çoğunlukla mide-barsak hastalığı olmayan ve katı vejeteryan beslenmeyenlerde vitamin B12 eksikliği görülmez. Gerçek vejeteryanlar ve bunların

infantil çağdaki çocukları hariç vitamin B12 eksikliği çoğunlukla emilim kusuru nedeniyle olur[7].

Nutrisyonel yetersizlik: Vitamin B12 eksikliğinde küçük bir rol oynar.

Helikobakter pilori: Vitamin B12 düzeyi ile antral helikobakter pilori(HP) yükü arasında negatif bir ilişki bulunmuştur[27]. HP'nin atrofik gastrit yapmadan da vitamin B12 eksikliği yaptığı saptanmıştır[28].

Yaşlanma ve atrofik gastrit: Vitamin B12 yetmezliğinin en önemli sebebi, pernisiyöz anemi ve gıda kobalamin malabsorbsiyonudur. Bu iki etyolojik faktörün prevalansı, yaşla artmakta ve her ikisi de genellikle kronik gastrit ile birliktelik göstermektedir[22, 29].

Pernisiyöz anemi: Paryetal hücrelerin otoimmün tahribatı ve gastrik mukozanın atrofisine bağlı IF yokluğu ile karakterizedir. Vitamin B12 eksikliğinin sık görülen sebeplerindendir. Yaşla doğru orantılı olarak sıklığı artar ve tepe noktasına 60 yaş dolayında ulaşır[7]. Bunun dışında çocukluk döneminde midenin histolojik olarak normal olduğu ama IF salgısının azaldığı veya olmadığı bazı kalıtsal durumlarda(Imerslund Grasbeck Sendromu) vitamin B12 eksikliği oluşabilir[7]. Pernisiyöz anemide proton pompasına karşı CD4-T hücre reaksiyonu söz konusudur. Paryetal hücreler, T hücreleri tarafından tahrip edilir ve immun yanıt aktive olur, bunun sonucunda interferon ve sitokinler salınır. Hastaların %90'nında gastrik proton pompasına karşı antiparyetal hücre antikoru, %60'ında ise IF'ye karşı anti-IF antikorları oluşur. Pernisiyöz aneminin karakteristik bulgusu midenin antrumunun korunduğu, asit ve pepsin salgılanan kısmının etkilendiği atrofik gastrittir[30].

İleal anormallikler: Distal ileumun emilim kapasitesini etkileyen ileum rezeksiyonu, Crohn hastalığı, Whipple hastalığı, Gluten enteropatisi ve tüberküloz gibi hastalıklar B12 vitamin eksikliği oluşturabilir. Zollinger-Ellison sendromunda intestinal kanalda asit artışına bağlı olarak kobalamin R-proteinden IF'ye transferi azalır. Aynı zamanda kobalamin-IF kompleksininde ileal reseptörlere taşınması bozulur. Kronik pankreatitte de vitamin B12'nin R proteininden ayrılıp, IF ile birleşmesi azalır, tüm bunların neticesinde vitamin B12 emilimi engellenir[7].

Tablo–2: Vitamin B12 eksikliğinin nedenleri[31]

Diyetsel eksiklik Sıkı vejeteryan diyet Yetersiz beslenme Düşük alım
Malabsorbsiyon Pernisiyöz anemi (Tip A kronik atrofik gastrit) Gastrektomi Tip B kronik atrofik gastrit Zollinger–Ellison Sendromu Özellikle ileumu tutan bağırsak hastalıkları (Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı) İleumun rezeksiyonu Pankreatik yetersizlik Parazit hastalıkları (Difilobotrium latum solucanı) Bakteriyel aşırı çoğalma Antiepileptik ilaçlar (karbamazepin, fenitoin, primidon) Proton pompası inhibitörleri (omeprazol) Histamin (H2) reseptör antagonistleri Antidiyabetik ilaç metformin Antibiyotikler (kloramfenikol, neomisin) Kolestiramin
Gereksinim artışı Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonu Hipertiroidizim Diyabet Böbrek yetmezliği Sigara kullanımı Düzenli alkol alımı

Postgastrektomi: Mide mukozasının ciddi olarak hasarlandığı, total gastrektomi sonrası veya korozif ajanların mukozayı tahrip etmesi gibi durumlarda IF salgısı bozulacağı için vitamin B12 eksikliği görülebilir[7].

Bakteriyel aşırı çoğalma ve parazitozlar: Psödoobstruksiyona yol açan diyabetes mellitus, skleroderma, amiloidoz ve anatomik anormalliklere(striktürler, divertiküller, anastomozlar, kör lup) bağlı intestinal staz, ince barsakta aşırı bakteri çoğalması, vitamin B12'yi tüketerek; balık tenyası olan Diphyllobothrium latum, vitamin B12 ile rekabet ederek eksikliğe neden olabilir[7].

2.7.2.Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Klinik Bulgular

Vitamin B12 eksikliğinin prevalansı yüksektir ve ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Toplam plazma vitamin B12 konsantrasyonu ölçümü, vitamin B12 eksikliği için klinik tarama testi olarak halen geçerli standarttır. Vitamin B12 eksikliği olduğu düşünülen bireylerin bir kısmında klinik yada biyokimyasal olarak eksikliği gösteren başka delil yoktur[32]. Diğer yandan, plazma vitamin B12 konsantrasyonları referans aralıkları içindeyken bile nöropsikiyatrik ve matabolik anomaliler olabilir. Vitamin B12 eksikliğinde metilmalonik asit ve homosistein konsantrasyonları artar ve bunların vitamin B12 durumunun değerlendirilmesi açısından toplam plazma vitamin B12 düzeylerinin daha duyarlı olduğu düşünülmektedir[33, 34]. Fakat bunların kullanımı sınırlıdır. Karaciğerdeki vitamin B12 depoları eksiklik ve klinik bulgularının ortaya çıkmasını 5-10 yıl kadar geciktirir[35]. Vitamin B12 eksikliği hematolojik, nöropsikiyatrik, gastrointestinal, neoplastik ve kardiyovasküler belirtilerle seyredebilir[36]. Bu belirtiler hafif sensoriyel nöropati ve makrositozdan spinal kordun kombine dejenerasyonu ve pansitopeni gibi ciddi tablolara kadar gidebilen geniş bir yelpazededir[37, 38].

Nörolojik semptomlar var ise tedavide kullanılan vitamin B12 dozu daha yüksek tutulmalıdır. Tedavi ile nörolojik bulguların hepsi geri dönmeyebilir[39]. Düşük vitamin B12 konsantrasyonu koroner ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür, kısmen de total homoistein seviyesinden bağımsızdır[40]. Vitamin B12 eksikliğine bağlı hiperhomosisteinemi; aterotrombotik serebral inme için bağımsız risk faktörüdür[41].

Tablo-3: Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Majör Klinik Belirtiler [42]

Vitamin B12 eksikliğinin major klinik belirtileri	
Sistem	**Bulgular**
Hematolojik	Makrositoz, nötrofil hipersegmentasyonu, Megalobastik anemi, medüller megaloblastozis İzole trombositopeni, nötropeni, pansitopeni Hemolitik anemi, trombotik mikroanjiyopati
Nöropsikiatrik	Spinal kordun kombine dejenerasyonu Polinöropati, ataksi, Babinski fenomeni Kranial sinirleri etkileyen serebellar sendromlar; Optik nörit, optik atrofi, üriner veya fekal inkontinans Demans, inme ve ateroskleroz gibi ileri foksiyonlardaki değişiklikler (hiperhomosisteinemi) Parkinson sendromları, depresyon
Sindirim sistemi	Hunter glossiti, sarılık, laktat dehidrogenaz ve indirekt bilurubin yüksekliği Dirençli veya rekürren mukokutanöz ülserler Karın ağrısı, dispepsi, bulantı, kusma, diyare ve barsak fonksiyonlarında değişikler
Kardiyovasküler	Anjina, venöz tromboembolizm
Jinekolojik	Vaginal mukoza atrofisi, vaginal ve üriner infeksiyonlar. Hipofertilite ve tekrarlayan düşükler vb.

2.7.3.Vitamin B12 Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları ve Tanısı

Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlığı olan, anemisi bulunan, gastrointestinal operasyon geçirenlerde, nörolojik semptomları olan hastalarda vitamin B12 eksikliğinden şüphelenmek gerekir. Belirgin makrositozu olan hastaların %30-50'sinde vitamin B12, folik asit veya ikisinin birlikte eksikliği görülmektedir[43]. Kemik iliğinde megaloblastik değişiklik olmaksızın makrositoza yol açan başka patolojik durumlar da olabilir. Bunlar gebelik, retikülositoz, hemoliz, miyelodisplastik sendrom, hipotiroidizm, karaciğer hastalığı, alkolizm ve aplastik anemidir.

Megaloblastik anemide periferik yaymada karakteristik bulgu olarak nötrofil çekirdeklerinde hipersegmentasyon(altı veya daha fazla parçalı), makroovalositler, anizostoz, poikilositoz görülebilir. Kemik iliğinde hiperselülarite ve miyeloid oranında azalma, eritroid seri öncül hücrelerinde megaloblastik değişiklikler ve anormal mitoz görülür. Granülositer seri

hücrelerinin çoğu normalden büyüktür, dev bant ve metamiyelositler görülür. Megakaryositler azalmıştır ama morfolojileri normaldir[7].

Yaşlılarda anemi olmadan vitamin B12 eksikliği sıktır. ABD'de yapılan bir çalışmada besinler folatla güçlendirildikten sonra vitamin B12 eksikliğinin, hematolojik bulgular olmaksızın nörolojik bulgularının görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir[44]. Bunun sebebi ise folatın, vitamin B12 eksikliğinin hematolojik etkilerini maskelemesidir.

Vitamin B12 eksikliğinde homosistein ve metilmalonik aist düzeyleri de artmıştır[7, 44]. Tüm total homosistein yüksekliklerinin az bir kısmını vitamin B12 eksikliği oluşturur. Yüksek homosistein; böbrek yetmezliği, folat eksikliği, hipotiroidizm, homosistein metabolizma bozuklukları ile birlikte olabileceği için tek başına plazma homosistein ölçümünün plazma B12 eksikliği tanısında özgüllüğü düşüktür[45, 46]. Serum metilmalonik asit ölçümünün tartışmalı yanları ise böbrek yetmezliği, ciddi enzim bozukluğu(metilmalonil CoA mutaz) ve barsağın bakteriyel kontaminasyonu ile birlikte değişebilmesidir[47]. Bunların yanı sıra maliyeti yüksek, bulunması zor ve ölçüm yöntemi komplekstir. Metilmalonik asit idrarda da ölçülebilir, ancak yaygın olarak kullanılmamaktadır[48]. HoloTC ölçümünün duyarlı bir gösterge olabileceği düşünülmüş ve yapılan çalışmalarda HoloTC düzeyinin vitamin B12 eksikliğinin erken bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir. Azalmış HoloTC, vitamin B12'nin emilim yetersizliğinin bir işareti olabilir[49]. Hermann ve ark. da HoloTC ve metilmalonik asit ölçümünün, kobalamin düzeyini belirlemede vitamin B12'den daha iyi sonuç verdiğini ve HoloTC'nin en duyarlı gösterge olduğunu bildirmişlerdir[31].

2.8.VİTAMİN B12'NİN YÜKSEKLİĞİ

Vitamin B12 yüksekliği çok dikkat çekmeyen bir konu olmasına rağmen sıkça rastlanılan bir durumdur. Kliniğinde paradoksal olarak eksiklik belirtileri gösterir. Özellikle solid organ tümörlerinde, otoimmün, hematolojik, renal, karaciğer, enfeksiyon hastalıklarında yüksek B12 seviyeleri saptanmıştır.

B12 yüksekliği yapacak sebeplerden biri vitamin B12 içeren multivitamin komplekslerinin kullanımı ile fazla miktarda alınmış olmasına bağlı olabilir. Bu yüzden hastalarda öncelikle ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Patolojik sebepler arasında

ise özellikle karaciğer hastalıklarında depolanmış vitamin B12'nin hepatosit yıkımı ile salınımı, TC-I ve TC-III sentezinin artması, HC'nin karaciğer tarafından klerensinin azalması sebep olmaktadır. Ayrıca karaciğeri etkileyen tümörlerde vaskülarizasyonun az olması, tümörlü hepatositlerdeki asiloglikoprotein reseptör sayısının azalmasına bağlı olarak azalmış vitamin B12 klerensi sonucu kandaki düzeyi yükselir. Hematolojik hastalıklarda; özellikle kronik miyeloid lösemi(KML), polisitemia, miyelofibroz gibi miyeloproliferatif hastalıklarda granülositer serinin artışına bağlı, malignitelerde tümör hücreleri tarafından (en sık hepatoselüler kanser ve sekonder karaciğer tümörleri) ve inflamasyonda TC-I ve TC-III sentezi artarak B12 yüksekliği yapmaktadır. Böbrek yetmezliğinde ve Anti TC antikorları varlığında, TC klerensinde bozulma meydana gelir. Bütün bu hastalıklar neticesinde vitamin B12'nin TC-I ve III ile bağlanması artarken, TC-II ile bağlanması azalır ve vitamin B12 hücre içine alınamaz. Bunların dışında Sistemik Lupus Eritematozus(SLE) ve Romatoid Artrit(RA) gibi otoimmün hastalıklarda, konjenital TC eksikliğinde de vitamin B12 seviyesi yüksek saptanır.

Artmış vitamin B12 düzeyi ile kanser arasındaki ilişki ilk kez Carmel ve ark. tarafından 1975 yılında bir çalışma ile açıklanmıştır. En sık karşılaşılan karsinomlar ise hepatoselüler kanser(HCC), metastatik kolon kanseri, göğüs ve pankreatik kanserlerdir. Chiche ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hastaların %23'ünde vitamin B12 yüksekliği saptanmış ve bu hastaların %73'ünde önceden bildirilmemiş solid kanseri, bunlarında %80'inde metastazsız bir aşamada olduğu bildirilmiştir[50]. Tümör boyutu ile plazma vitamin B12 seviyesi arasında da pozitif ilişki olduğunu gösteren ilişki birçok vakada gösterilmiştir[51, 52]. B12 seviyelerinin >1275 pg/ml olması ile hematolojik maligniteler arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Vitamin B12 yüksekliği erken tanının prognoz açısından kritik önem taşıdığı ağır hastalıkları kapsar[50]. Bu yüzden düşüklüğü kadar yüksekliği de anlamlıdır. Vitamin B12 yüksekliği saptandığında, dışardan alımı ekarte edildikten sonra etyolojiye yönelik karaciğer fonksiyon testleri , böbrek fonksiyon testleri, inflamasyon markerları, tam kan sayımı, akciğer grafisi, batın ve pelvik ultrason ve klinik bulgularına yönelik diğer tetkikler planlanmalıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın primer amacı iç hastalıkları kliniğinde yatarak tedavi gören hastaların vitamin B12 kategorizasyonun tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkisini değerlendirmektir. Bu çalışma Helsinki IKU deklarasyonu dikkate alınarak yapılmıştır. Bu çalışma Haseki Eğitim ve Araştıma Hastanesi 539 nolu referans numarası ile onaylanmıştır. Hasta bilgileri hastane bilgi işlem sistemi kullanılarak elde edilmiştir. Mortalite dataları hastane medulla sistemi kullanılarak elde edilmiştir. Kliniğimizde yatan hastalardan yatış sırasında onam alınmaktadır. Bu çalışma retrospektif gözlemsel kohort çalışmasıdır. 01.01.2014/ 30.06.2014 tarihleri arasında dahiliye kliniğinde yatan 1292 hastanın bilgileri kaydedildi. 24 katılımcının mortalite datası olmadığı için dışlandı(yabancı uyruklu). 193 hasta ilk yatışta B12 değerlerinin olmaması, bu süre içinde birden fazla yatışı olması ve B12 tedavisi almaları sebebi ile dışlandı. Çalışma final popülasyonumuz toplamda 1075 kadın ve erkek hastadan oluşmaktaydı. Bunların 544'ü kadın, 531'i erkekti. Median takip 36 ay (min:0 max:41)

B12 değerine göre hastalar üç kategoriye ayrıldı. B12 düşük (<180), normal (180-914) ve yüksek(>914) olarak kabul edildi. Bazal karakteristikleri demografik datalar, medikal hikaye, vital bulgular, final teşhis, hastanın elektronik dataları kullanılarak kaydedildi. Hastanemizde rutin kan örnekleri hasta yatışından sonraki bir ila üçüncü gün arasında alınmaktadır. Sabah 10-12 saatlik açlık sonrası kliniğimizde sabah saat 6 ila 8 arasında alınmaktadır. Hastaların hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, vitamin B12, folat, ferritin, sedimentasyon, CRP(C-Reaktif protein), açlık glukozu, AST(aspartat aminotransferaz), ALT(alanin aminotransferaz), ALP(alkalen fosfataz), GGT(gama glutamil transferaz), LDH(laktat dehidrojenaz), üre, kreatin, total protein, albümin, ürikasit, fibrinojen değerleri kaydedildi. Laboratuvar bulguları elektronik kayıt sisteminden alınarak kaydedilmiştir. Hastaların son değerlendirme si 30.06.2017'de yapılmıştır. Takip bilgisi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin data sistemi kullanılarak mortalite bilgisine ulaşılmıştır. End point olarak tüm nedenlere bağlı mortalite değerlendirilmiştir. Takip sırasında 521 vaka ölmüştü.

Çalışmada elde edilen tüm veriler bilgisayara kaydedilerek SPSS (Statistical Package for social scienses) for Windows 16.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama ve standart

sapma olarak, kategorik değişkenler de yüzde olarak ifade edildi. Dağılımları Kolmogorow-Smirnow testi ile değerlendirildi. 2 grup karşılaştırmak için normal dağılım olan sayısal verileri student t test değerlendirildi. Eğer dağılım normal değilse sayısal veriler için ikili karşılaştırmalar da Mann withney u testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin ikiden çok grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında One Way Anova, sağlanmadığında Kruskal Wallis test ile yapıldı. Alt grup analizleri parametrik testte Bonferroni düzeltmesine göre yorumlandı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile değerlendirildi. İki sayısal veriyi karşılaştırmak için Pearson Spearman korelasyon testi kullanıldı. Çalışmada hastaların hastaneye yatış tarihinden mortaliteye kadar geçen süre (ay olarak) yaşam süresi olarak alınmıştır. Son hasta alımından 3 yıl sonra HBYS sisteminden Mortalite ve yaşayan hastalar belirlenecek ve veriler ışığında regresyon analizi ve suveyans analizi yapılacaktır. $p<0,05$ veya %95 güven aralığı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızda Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde 01.01.2014-30.06.2014 tarihleri arasında yatarak tedavi gören 1292 hastanın bilgileri kaydedildi. 104 hastanın bu süreçte birden fazla yatışı olması ve B12 alan hastalar olması sebebiyle çalışmaya alınmadılar. 24 hastanın mortalite datasına ulaşılamadı(yabancı uyruklu olması sebebiyle). 1164 hastanın sadece 1075 inde tam klinik ve laboratuvar verileri olduğu için değerlendirildi. Hastaların ortanca takip ayı 36 ay(min:0, max:41 ay). Hastaların hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, vitamin B12, folat, ferritin, sedimentasyon, CRP, açlık glukozu, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, üre, kreatin, total protein, albümin, ürikasit, fibrinojen değerleri kaydedildi. Bu veriler ışığında vitamin B12 düzeyi ve mortalite ilişkisi değerlendirildi.

1075 yatan hastanın 554'ü (%50.6) bayan, 531'i (%49.4) erkekti. 3 yıllık mortalite değerlendirilmesinde yaşayan kişi sayısı 554 (%51.5), ölen kişi sayısı 521 (%48.5)'dir. Bu hastaların 93 ü (%8.7) tetkik amaçlı kliniğimize yatırılmıştır.

Tablo-4: Hasta grubunun mortaliteye göre yaş ve cinsiyet dağılımı

3 yıllık mortalite	**Yaşayan**	**Ölen**	**p**
Cinsiyet (K /E)	290/264	254/267	0,239
Yaş (65 yaş üstü)	37%(n=235)	63%(n=400)	< 0,001
Yaş	58,5 ±18,1	73,1±13,2	<0,001

Yaşayan 554 hastanın 290'ı bayan, 264'ü erkekti. Ölen 521 hastanın 254'ü bayan, 267'si erkekti. 3 yıllık mortalite değerlendirilmesinde cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı(p=0.239). 3 yıllık mortalite değerlendirmesinde ölen hastalarda yaş daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı(p<0.001). 65 yaş üzeri yaşayan hastalar 235 kişi(%37), ölen hastalar 400 kişiydi(%63). 65 yaş üzeri hasta grubunda da 3 yıllık mortalite yüzdesi daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı(p<0.001).

Tablo-5: Hasta grubunun inflamatuar markerları ve mortalite değerlendirilmesi

3 yıllık mortalite	Yaşayan	Ölen	p
CRP (mg/L)	52,8 ± 77,2	81,9 ± 80,9	< 0,001
Ferritin (ng/mL)	177,8 ± 277,6	316,8 ± 423,8	<0,001
Albumin (g/dL)	3,5 ± 0,6	3,0 ± 0,6	< 0,001
Fibrinojen(mg/dl)	515,9 ± 211,9	473,1 ± 237,6	0,325
Sedimentasyon 1.saat (mm/saat)	40,0 ± 30,7	46,6 ± 32,8	0,001

Değerler (ortalama değer ± standart sapma)

Tabloda görüldüğü gibi yaşayan hastaların CRP değerleri 52.8 ± 77.2 mg/L, ferritin değerleri 177.8 ± 277.6 ng/mL, albümin değerleri 3.5 ± 0.6 g/dl, fibrinojen değerleri 515.9 ± 211.9 mg/dl, sedimentasyon değerleri 40.0 ± 30.7 mm/saat'tir. Ölen hastaların CRP değerleri 81.9 ± 80.9 mg/L, ferritin değerleri 316.8 ± 423.8 ng/ml, albümin değerleri 3.0 ± 0.6 g/dl, fibrinojen değerleri 473.1 ± 237.6 mg/dl, sedimentasyon değerleri 46.6 ± 32.8 mm/saat'tir. 3 yıllık mortalite değerlendirmesinde CRP, ferritin, albümin, sedimentasyon ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı(CRP, ferritin, albümin $p<0.001$, sedimentasyon $p=0.001$), fibrinojen ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p=0.325$).

Tablo-6: Hasta grubunun LDH,ALT,AST,GGT,ALP,Total protein değerleri ve mortalite değerlendirilmesi

3 yıllık mortalite	Yaşayan	Ölen	p
LDH U/L	277,7 ± 296,0	322,3 ± 238,4	0,002
ALT U/L	51,3 ± 183,7	35,1 ± 82,9	0,067
AST U/L	58,5 ± 240,2	50,9 ± 116,5	0,061
GGT U/L	64,3 ± 109,4	89,7 ± 162,5	<0,001
ALP U/L	104,2 ± 71,9	139,7 ± 142,5	<0,001
T.protein g/dl	6,5 ± 0,7	6,2 ± 0,9	<0,001

Değerler (ortalama değer ± standart sapma)

Tabloda görüldüğü gibi yaşayan hastaların LDH değerleri 277.7 ± 296.0 U/L, ALT değerleri 51.3 ± 183.7 U/L, AST değerleri 58.5 ± 240.2 U/L, GGT değerleri 64.3 ± 109.4 U/L, ALP değerleri 104.2 ± 71.9 U/L, total protein değerleri 6.5 ± 0.7 g/dl'dir. Ölen hastaların LDH değerleri 322.3 ± 238.4 U/L, ALT değerleri 35.1 ± 82.9 U/L, AST değerleri 50.9 ± 116.5 U/L, GGT değerleri 89.7 ± 162.5 U/L, ALP değerleri 139.7 ± 142.5 U/L, total protein değerleri 6,2 ± 0.9 U/L'dir. 3 yıllık mortalite değerlendirmesinde LDH ,GGT ,ALP ,Total protein ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı(LDH p=0.002; GGT, ALP, Total protein p<0.001), ALT ve AST arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı(sırasıyla p=0.067 ve p=0.061).

Tablo-7: Hasta grubunun hemogram, B12, folat değerleri ve mortalite değerdirilmesi

3 yıllık mortalite	Yaşayan	Ölen	p
Hemoglobin (g/dl)	10,9 ± 2,5	10,3 ± 2,2	<0,001
Lökosit (uL)	9033 ± 13865	10876 ± 16125	<0,001
Trombosit (uL)	249101 ± 114217	237988 ± 113936	0,111
Hematokrit (%)	33,5 ± 6,7	32,1 ± 6,4	<0,001
B12 (pg/ml)	339,7 ± 329,6	575,1 ± 481,3	<0,001
Folat (ng/ml)	7,8 ± 4,7	7,4 ± 5,1	0,198

Değerler (ortalama değer ± standart sapma)

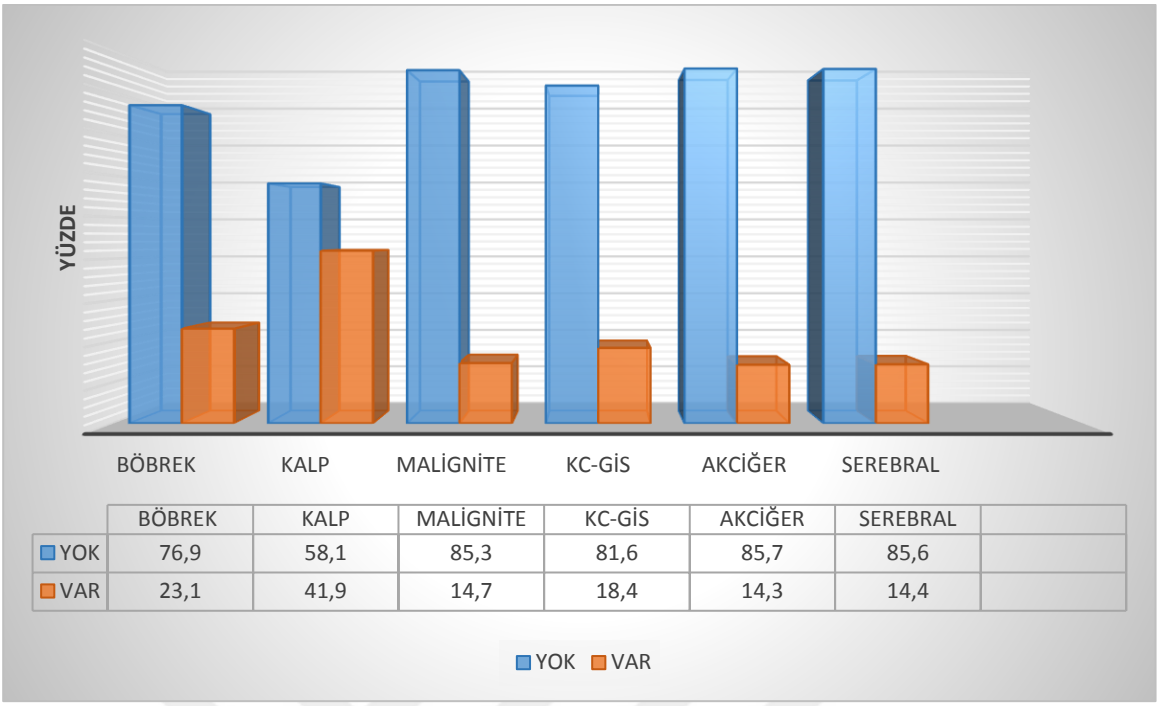
Tabloda görüldüğü gibi yaşayan hastaların hemoglobin değerleri 10.9 ± 2.5 g/dl, lökosit değerleri 9033 ± 13865, trombosit değerleri 249101 ± 114217, hematokrit değerleri 33.5 ± 6.7, B12 değerleri 339.7 ± 329.6 pg/ml, folat değerleri 7.8 ± 4.7 ng/ml'dir. Ölen hastaların hemoglobin değerleri 10.3 ± 2.2 g/dl, lökosit değerleri 10876 ± 16125, trombosit değerleri 237988 ± 113936, hematokrit değerleri 32.1 ± 6.4, B12 değerleri 575.1 ± 481.3 pg/ml, folat değerleri 7.4 ± 5.1 ng/ml'dir. 3 yıllık mortalite değerlendirmesinde hemoglobin, lökosit, hematokrit, B12 düzeyleri ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı($p<0.001$). Trombosit, folat düzeyleri ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı(sırasıyla $p=0.111$ ve $p=0.198$).

Tablo-8: Hasta grubunun glukoz, üre, kreatin, ürikasit değerleri ve mortalite değerlendirilmesi

3 yıllık mortalite	**Yaşayan**	**Ölen**	**p**
Glukoz (mg/dl)	128,9 ± 75	128,1 ± 85	0,866
Kreatinin (mg/dl)	1,3 ± 1,4	1,7 ± 1,7	<0,001
Üre (mg/dl)	52,7 ± 45,4	80,4 ± 56,0	<0,001
Ürik asit (mg/dl)	6,0 ± 2,5	7,4 ± 3,1	<0,001

Değerler (ortalama değer ± standart sapma)

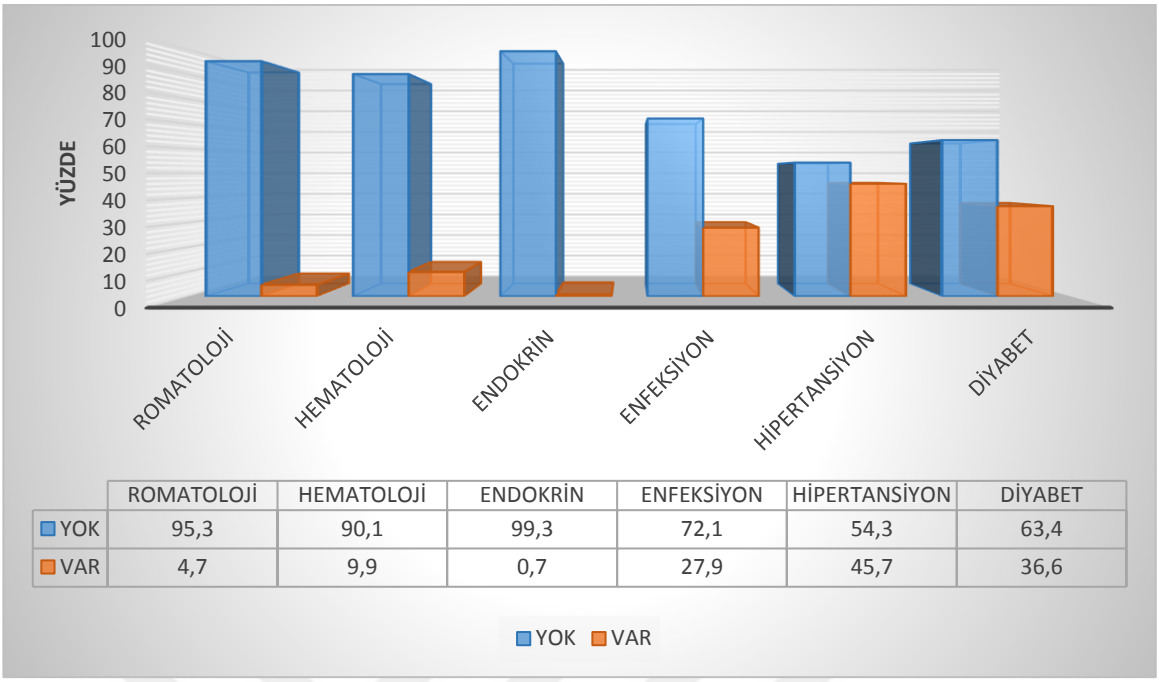
Tabloda görüldüğü gibi yaşayan hastaların glukoz değerleri 128.9 ± 75 mg/dl, kreatinin değerleri 1.3 ± 1.4 mg/dl, üre değerleri 52.7 ± 45.4 mg/dl, ürik asit değerleri 6.0 ± 2.5 mg/dl'dir. Ölen hastaların glukoz değerleri 128.1 ± 85 mg/dl, kreatinin değerleri 1.7 ± 1.7 mg/dl, üre değerleri 80.4 ± 56.0 mg/dl , ürik asit değerleri 7.4 ± 3.1 mg/dl'dir. 3 yıllık mortalite değerlendirmesinde kreatinin, üre, ürikasit ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı($p<0.001$), glukoz ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p=0.866$).



	BÖBREK	KALP	MALİGNİTE	KC-GİS	AKCİĞER	SEREBRAL
YOK	76,9	58,1	85,3	81,6	85,7	85,6
VAR	23,1	41,9	14,7	18,4	14,3	14,4

Şekil-4: Hasta grubunun böbrek, kalp, malignite, karaciğer/gastrointestinal sistem, akciğer, serebral hastalıklar üzerinde dağılımı

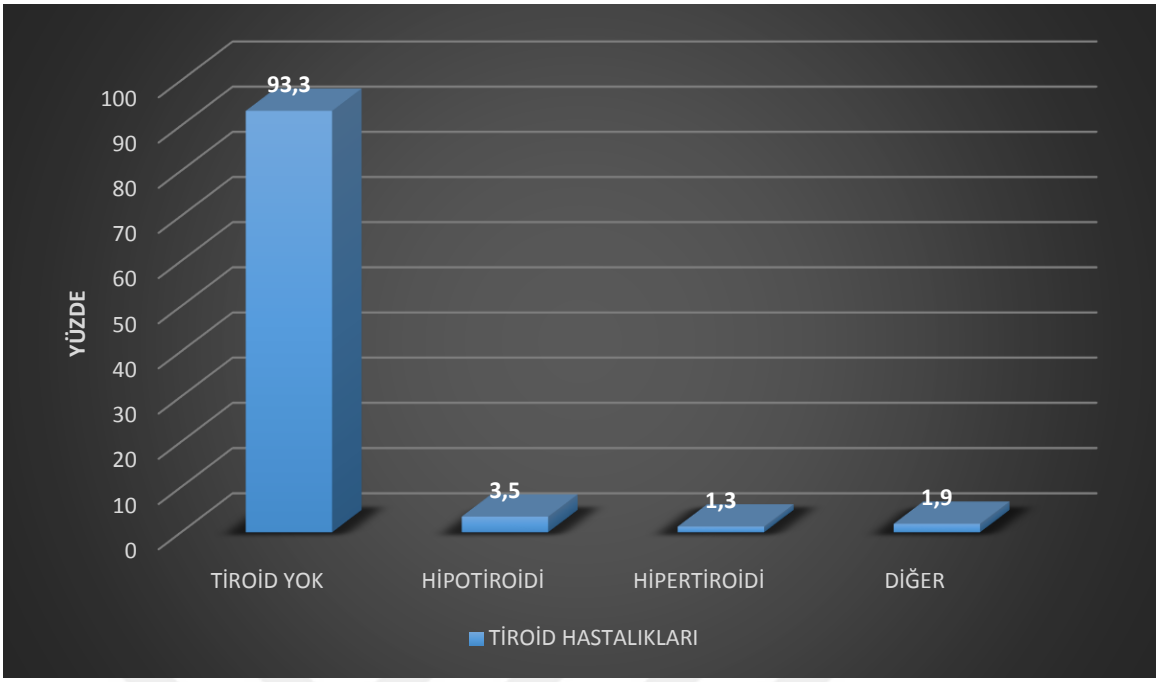
1075 hasta üzerinde bakılan sonuçlara göre hastaların 827(%76.9)'sinde böbrek hastalığı yoktu. 248(%23.1)'inde akut böbrek yetmezliği/ kronik böbrek yetmezliği bulunmaktaydı. 625 (%58.1) hastada kalp hastalığı yokken, 450(%41.9) sinde koroner arter hastalığı bulunmaktaydı. 917 (%85.3)'sinde malignite yokken, 158 (%14.7)'inde solid organ tümörü / hematolojik maignite bulunmaktaydı. 877 (%81.6) sinde karaciğer/ gastrointestinal hastalık yokken. 198(%18.4)'inde karaciğer/ gastrointestinal hastalık bulunmaktaydı. 921(%85.7)'inde akciğer hastalığı yokken , 154(14.3)'ünde akciğer hastalığı bulunmaktaydı. 920(%85.6)'sinde serebral hastalık yokken, 155(%14.4)'inde serebral hastalık bulunmaktaydı.



	ROMATOLOJİ	HEMATOLOJİ	ENDOKRİN	ENFEKSİYON	HİPERTANSİYON	DİYABET
YOK	95,3	90,1	99,3	72,1	54,3	63,4
VAR	4,7	9,9	0,7	27,9	45,7	36,6

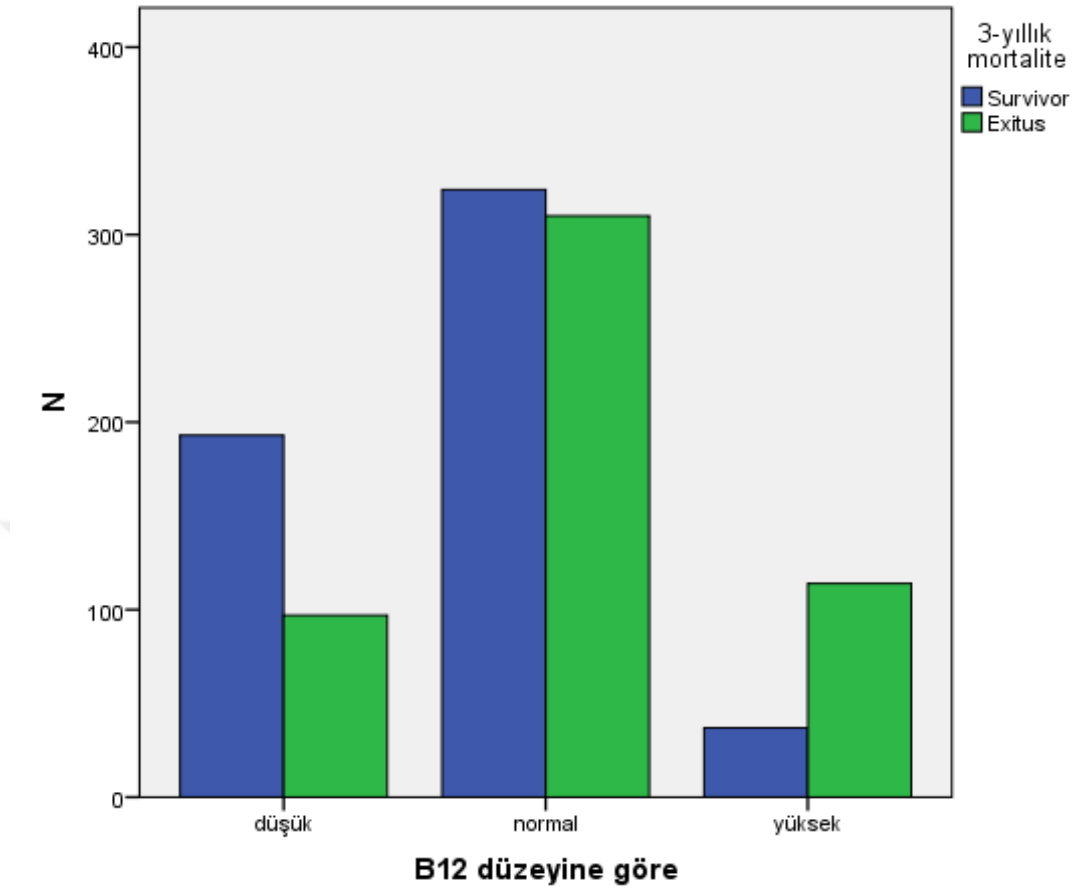
Şekil -5: Hasta grubunun romatolojik, hematolojik, endokrin, hipertansiyon, diyabet hastalıkları dağılımı

Grafik-2 de görüldüğü gibi hastaların 1024(%95.3)'ünde romatolojik hastalık yokken, 51(%4.7)'inde romatolojik hastalık bulunmaktaydı. 969(%90.1)'unda hematolojik hastalık yokken, 106 (%9.9)'sında sitopeni bulunmaktaydı. 1068 (%99.3) inde endokrin hastalık yokken, 7(%0.7)'sinde endokrin hastalık bulunmaktaydı. 775 (%72.1)'inde enfeksiyon hastalığı yokken, 300(%27.9)'ünde enfeksiyon hastalığı bulunmaktaydı. 584(%54.3)'ünde hipertansiyon yokken, 491(%45.7)'inde hipertansiyon bulunmaktaydı. 682(%63.4)'sinde diyabetes mellitus yokken, 393 (%36.6)'ünde diyabetes mellitus bulunmaktaydı.



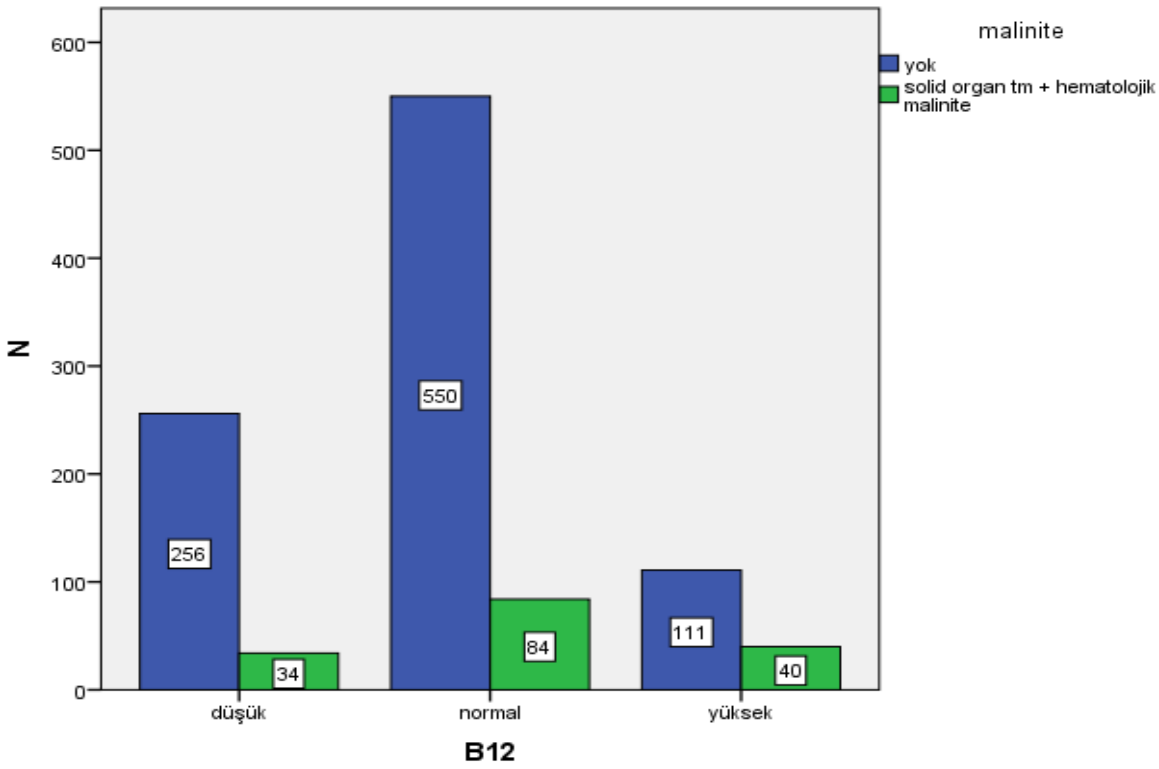
Şekil-6: Hasta grubunun tiroid dağılımı

Grafik-3 te de görüldüğü gibi hastaların 1003(%93.3)'ünde tiroid hastalığı yokken, 38(%3.5)' inde hipotiroidi, 14(%1.3)'ünde hipertiroidi, 20(%1.9)'sinde diğer grup tiroid hastalıkları saptandı.



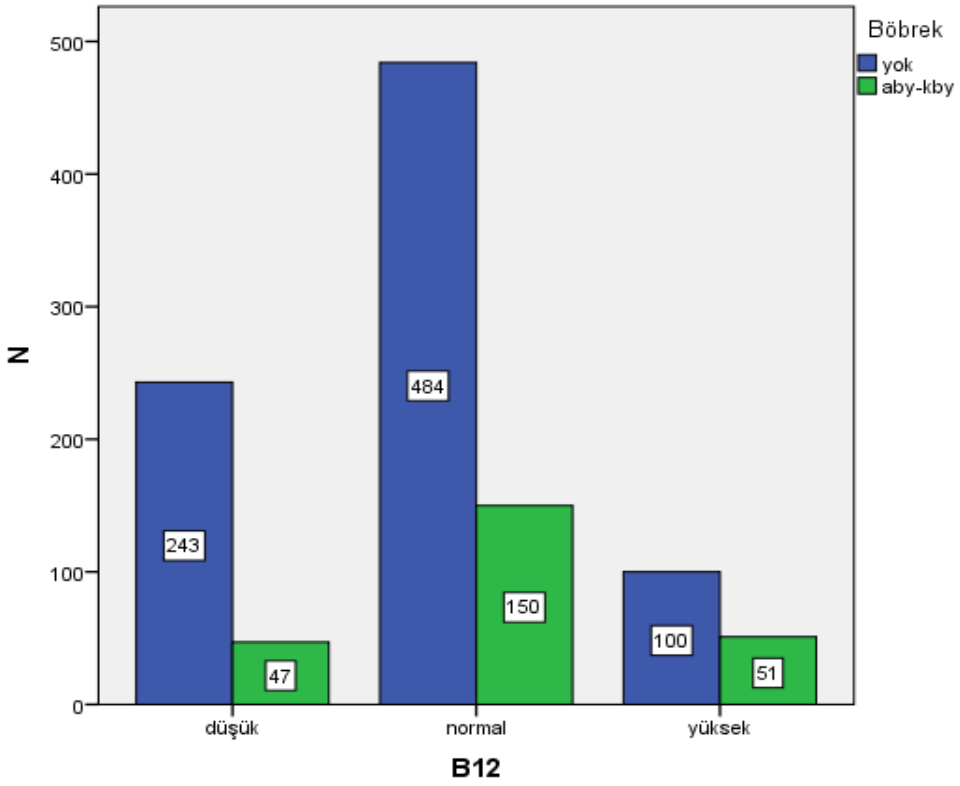
Şekil-7: Hasta grubunun B12 düzeylerinin dağılımı

B12 düzeyi ve mortalite değerlendirmesinde B12 düzeyi düşük olanlarda yaşayan hasta sayısı 193(%66.6), ölen hasta sayısı 97(%33.4)'dir. B12 düzeyi normal olan yaşayan hasta sayısı 324(%51.1), ölen hasta sayısı 310(%48.9)'dur. B12 düzeyi yüksek olan yaşayan hasta sayısı 37(%24.5), ölen hasta sayısı 114(%75.5)'tür. B12 yüksekliğinin, normal ve düşük B12 düzeyleri ile karşılaştırıldığında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı($p<0.001$). Tüm gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında B12 yüksekliği ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı($p<0.001$).



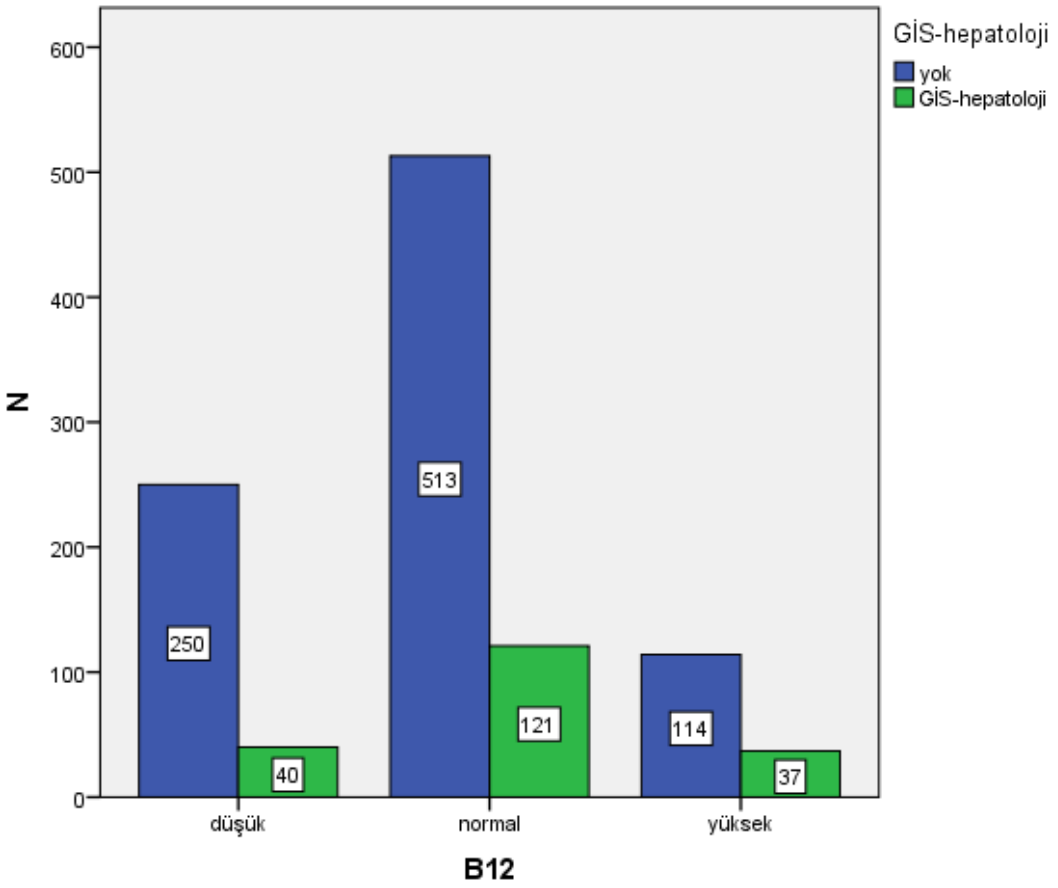
Şekil-8: Hasta grubunda solid organ tümörü/ hematolojik malignite ve B12 düzeylerinin dağılımı

B12 düzeyi düşük olan grupta malignitesi olmayan 256, solid organ tümörü ve hematolojik malignitesi olan ise 34 hasta; B12 düzeyi normal olan grupta malignitesi olmayan 550, olan 84 hasta; B12 düzeyi yüksek olan grupta malignitesi olmayan 111, olan 40 hasta bulunmaktaydı. Fark istatiksel olarak anlamıydı($p<0.001$). Bu gruplar ki-kare yöntemi ile ikişerli gruplar halinde değerlendirildiğinde grup 1-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p=0.519$), grup 1-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı($p<0.001$), grup 2-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı($p<0.001$).



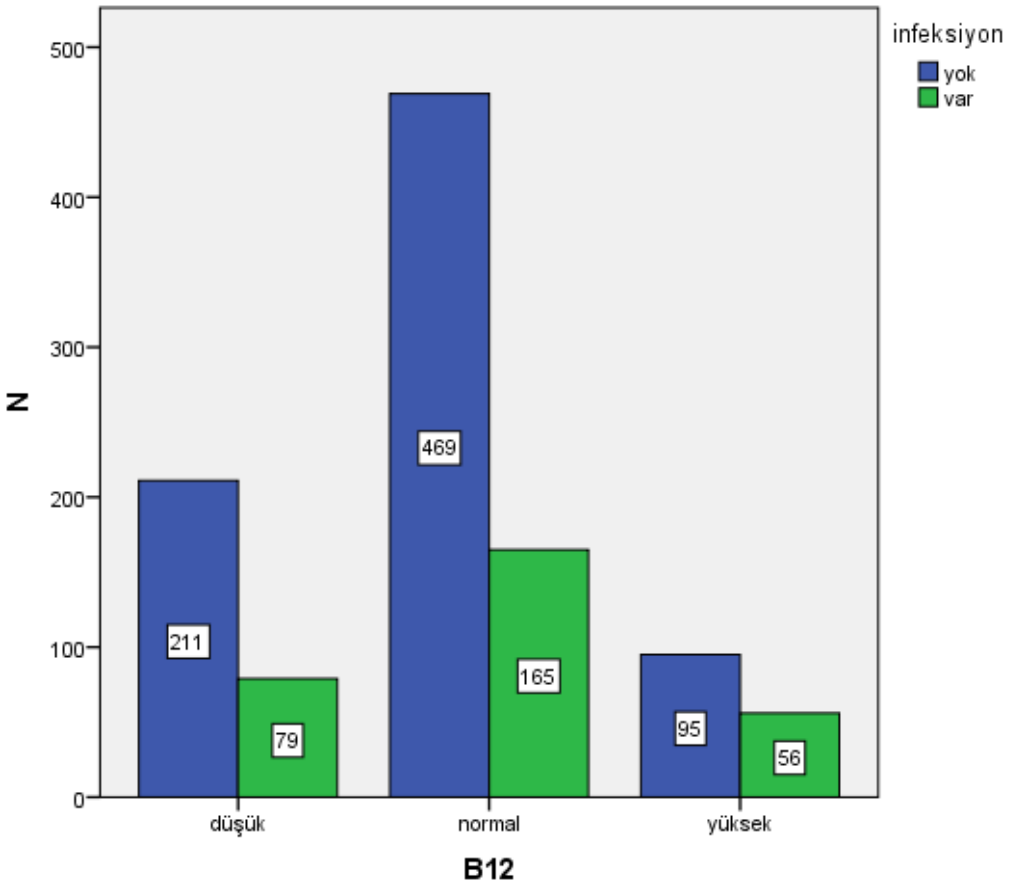
Şekil-9: Hasta grubunda böbrek yetmezliği ve B12 düzeylerinin dağılımı

B12 düzeyi düşük olan grupta akut/ kronik böbrek yetmezliği olmayan 24, olan 47 hasta; B12 düzeyi normal olan grupta böbrek yetmezliği olmayan 484, olan 150; B12 düzeyi yüksek olan grupta böbrek yetmezliği olmayan 100, olan 51 hasta bulunmaktaydı. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı($p<0.001$). Bu gruplar ki-kare yöntemi ile ikişerli gruplar halinde değerlendirildiğinde grup 1-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı($p=0.01$). Grup 1-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı($p<0.001$). Grup 2-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı($p=0.01$).



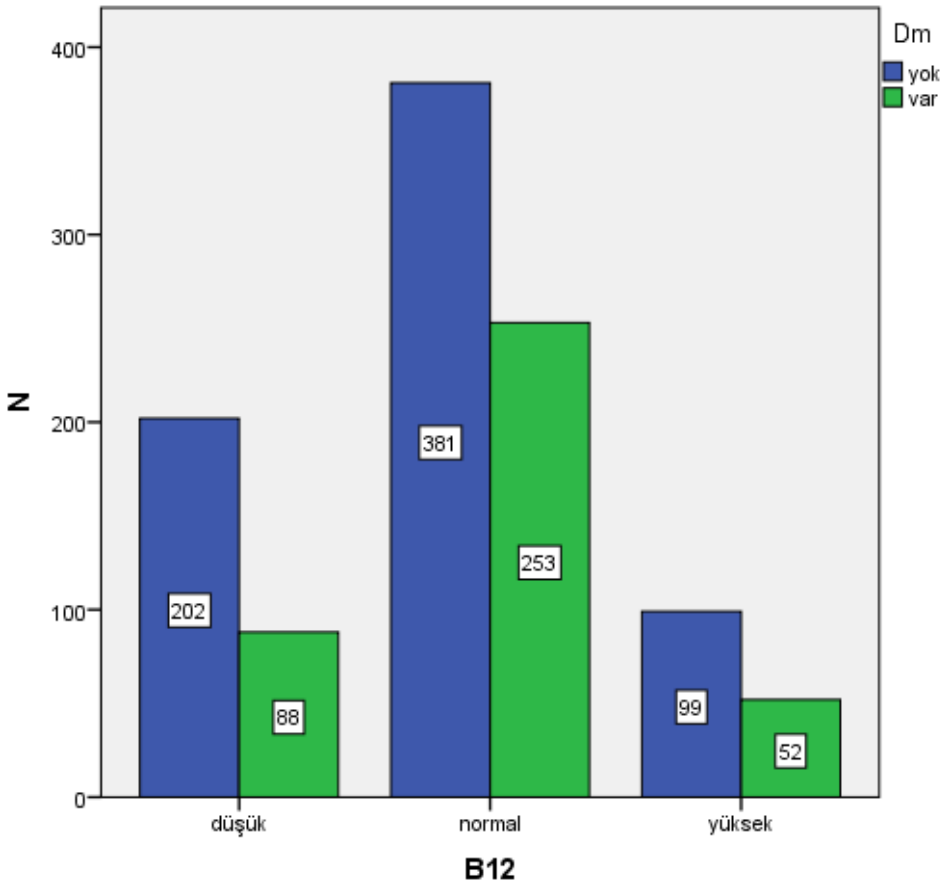
Şekil-10: Hasta grubunda gastrointestinal sistem/ karaciğer hastalıkları ve B12 düzeylerinin dağılımı

Gastrointestinal sistem ve karaciğer hastalığı olan gruplar içinde B12 düzeyi düşük olan grupta hastalığı olmayan 250, olan 40; B12 düzeyi normal olan hasta grubunda hastalığı olmayan 513, olan 121; B12 düzeyi yüksek olan grup içinde hastalığı olmayan 114, olan 37 hasta bulunmaktaydı. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0.018). Bu gruplar ki-kare yöntemi ile ikişerli gruplar halinde değerlendirildiğinde grup 1-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı(p=0.049). Grup 1-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı(p=0.005). Grup 2-3 arasında ise istatistiksel olarak anlam ilişki saptanmadı(p=0.136).



Şekil-11: Hasta grubunun enfeksiyon hastalıkları ve B12 düzeyleri arasında dağılımı

B12 düzeyi düşük olan grup içerisinde enfeksiyon hastalığı olmayan 211, olan 79; B12 düzeyi normal olan grup içerisinde enfeksiyon hastalığı olmayan 469, olan 165; B12 düzeyi yüksek olan grup içerisinde enfeksiyon hastalığı olmayan 95, olan 56 hasta bulunmaktaydı. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0.023). Bu gruplar ki-kare yöntemi ile ikişerli gruplar halinde değerlendirildiğinde grup 1-2 arasında istatistiksel olarak anlam ilişki saptanmadı(p=0.697). Grup 1-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı(p=0.033). Grup 2-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı(p=0.007).

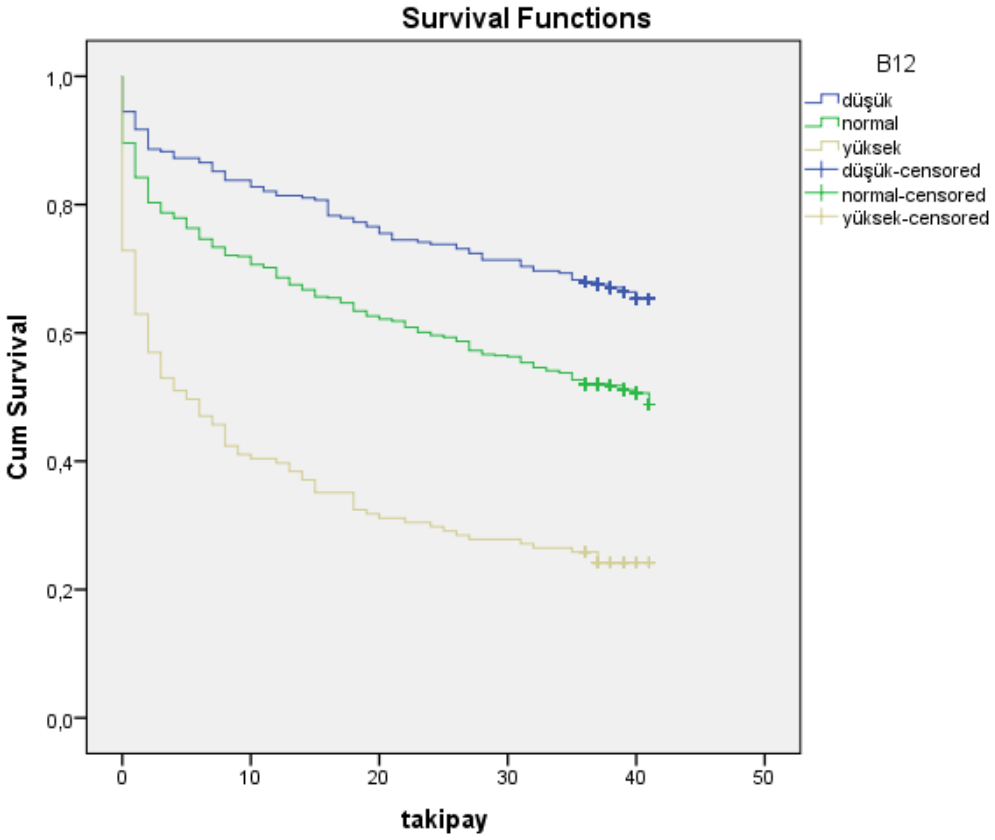


Şekil-12: Hasta grubunda diyebetes mellitus ve B12 düzeylerinin dağılımı

B12 düzeyi düşük olan grup içerisinde diyabeti olmayan 202, olan 88; B12 düzeyi normal olan grup içerisinde diyabeti olmayan 381, olan 253; B12 düzeyi yüksek olan grup içerisinde diyabeti olmayan 99, olan 52 hasta bulunmaktaydı. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0.017). Bu gruplar ki-kare yöntemi ile ikişerli gruplar halinde değerlendirildiğinde grup 1-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı(p=0.005). Grup 1-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı(p=0.381). Grup 2-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı(p=0.215).

KORELASYON İNCELEMELERİ

Sayısal veriler korelasyon incelemesi ile değerlendirildi. B12 düzeyi ve diğer biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında B12'nin trombosit düzeyi ile arasında negatif korelasyon($r=-0.064$, $p=0.037$), sedimentasyon ile arasında pozitif korelasyon ($r=0.105$ $p=0.001$), lökosit düzeyi ile arasında pozitif korelasyon($r=0.061$ $p=0.044$), hemoglobin düzeyi ile arasında negatif korelasyon($r=-0.1$ $p=0.001$), hematokrit düzeyi ile arasında negatif korelasyon($r=-0.116$ $p<0.001$), yaş ile arasında pozitif korelasyon ($r=0.12$ $p<0.001$), CRP düzeyi ile arasında pozitif korelasyon($r=0.148$ $p<0.001$), üre düzeyi ile arasında pozitif korelasyon($r=0.167$ $p<0.001$), kreatin düzeyi ile arasında pozitif korelasyon($r=0.164$ $p<0.001$), ürik asit düzeyi ile arasında pozitif korelasyon ($r=0.072$ $p=0.019$), total protein düzeyi ile arasında negatif korelasyon($r=-0.105$ $p=0.001$), albümin düzeyi ile arasında negatif korelasyon($r=-0.244$ $p<0.001$), ALT düzeyi ile arasında pozitif korelasyon($r=0.157$ $p<0.001$), AST düzeyi ile arasında pozitif korelasyon($r=0.147$ $p<0.001$), ALP düzeyi ile arasında pozitif korelasyon ($r=0.219$ $p<0.001$), GGT düzeyi ile arasında pozitif korelasyon($r=0.176$ $p<0.001$), ferritin düzeyi ile arasında pozitif korelasyon($r=0.306$ $p<0.001$) saptandı.



Şekil-13: B12 kategorizasyonuna göre tüm nedenlere bağlı mortalite de Kaplan-Mayer Analizi

3 yıllık takip periyoduna göre 1075 hastanın vitamin B12 düzeylerine göre kategorizasyon yapıldığında tüm nedenlere bağlı mortalite için sağ kalım eğrileri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli olduğu anlaşılmaktadır.

Tablo-9: Mortaliteyi etkileyen faktörlerin cox regresyon analizi

	p	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
			Lower	Upper
YAS	,000	1,038	1,031	1,045
albumin	,000	,429	,371	,496
LDH	,000	1,001	1,001	1,001
ürikasit	,001	1,047	1,020	1,075
B12 düşük	,000			
B12 normal	,000	1,639	1,289	2,085
B12 yüksek	,000	2,620	1,964	3,495

Mortaliteyi etkileyen faktörleri değerlendirmek için yapılan cox regresyon analizinde yaşa göre mortalite HR=1.038, albümin düzeyine göre mortalite HR=0.429, LDH düzeyine göre mortalite HR=1.001, ürikasit düzeyine göre HR=1.047 dir. B12 düzeyi mortalite ile ilişkili saptandı($p<0.001$). B12 kategorizasyonuna göre değerlendirildiğinde B12'nin normal olması B12'nin düşük olmasına göre HR=1.639, B12 nin yüksek olması ise B12'nin düşük olmasına göre HR= 2.62 saptandı. Bu sonuçlar neticesinde hastanın mortalitesini belirlemede yaş, albümin, LDH, ürikasit, B12 yüksekliği kullanılabilir.

5.TARTIŞMA SONUÇ

B12 vitamini üzerine yapılan birçok çalışma bulunmaktadır. Fakat bunların çoğunluğu vitamin B12 düşüklüğü üzerinedir. Artmış B12 düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalar ise az sayıdadır. B12 düşüklüğü kadar yüksekliği de klinik olarak önem arz etmektedir. Vitamin B12 yüksekliği yapabilecek sebepler arasında B12 preparatlarının kullanımı, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, miyeloid hücre artışı ile seyreden hastalıklar, inflamasyon, maligniteler bulunmaktadır. Bu yüzden vitamin B12 düzeyi yüksek saptanan hastalar bu hastalıklar açısından dikkatli değerlendirilmelidir. Bu hastalıklarda B12 yüksekliğinin mortalite öngördürücü çalışmaları mevcuttur. Bizim çalışmamızda B12 düzeyi ile mortalite arasında ilişki tespit ettik.

Çalışmamızda, B12 düzeyi ve total protein, albümin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0.001$ ve $p<0.001$). AST, ALT, GGT, ALP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0.001$). Çalışmamızda 111 hastanın fibrinojen kayıtları bulunmaktadır ve vitamin B12 düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmış ve istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur($p=0.434$). Bunun sebebi az sayıda hastada fibrinojen düzeyi bakılmış olmasına bağlı olabilir. Bu sonuçlar; Dou ve ark., Lin ve ark., Sviri ve ark., Callaghan ve ark. yaptığı çalışmalarda olduğu gibi karaciğer fonksiyon bozukluğunun artmış B12 seviyeleri ile ilişkili olduğunu gösteren sonuçlar ile uyumludur.

Sugihara ve ark., kronik viral hepatiti ve sirozu olan toplam 90 hastada yaptıkları çalışmada vitamin B12 ve HoloTC düzeylerini kaydetmiş ve prospektif olarak en az 5 yıl takip etmişlerdir. Ortalama serum total vitamin B12 konsantrasyonu; Child-Pugh C'de(1308 ± 599 pg / mL) diğer gruplar ile karşılaştırıldığında belirgin düzeyde yüksek saptanmıştır($P = 0.036$). Kronik hepatitte 655 ± 551 pg / mL, Child-Pugh A'da 784 ± 559 pg / mL ve Child-Pugh B'de 660 ± 464 pg /mL şeklinde dağılım göstermiştir. Primer karaciğer kanseri varlığı da B12 düzeyini etkilemiş ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır($P = 0.015$). Primer karaciğer kanseri olmaksızın hastalar B12 düzeylerine göre 4 gruba ayrılmış ve B12 düzeyi≥880 olan hastalar diğer gruplardaki hastalara oranla kötü prognoz göstermiştir($p=0.023$). HoloTC düzeyi, Child –Pugh B ve Child –Pugh C'de, Child –Pugh A ve kronik viral hepatitlere göre

daha yüksek saptanmıştır(p=0.006). Artmış HoloTC ve buna bağlı artan B12 düzeyi kronik viral karaciğer hastalığında prognoz ve hastalığın şiddeti ilişkili bulunmuştur[53]. Lin ve ark.'nın 90 hastadan oluşan hepatoselüler karsinomalı hastalar üzerinde yaptığı çalışmada yüksek B12 düzeyinin artmış mortalite ile ilişkisi olduğu bulunmuştur[54]. Dou ve ark.'nın karaciğer yetmezliği olan 149 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada son dönem karaciğer hastalığı (MELD) skoru eşleştirildikten sonra değerlendirilmiş ve vitamin B12 düzeyleri ile mortalite arasında pozitif korelasyon bulunmuştur[55]. Sviri ve ark. yoğun bakım ünitesinde yatan 663 hastanın B12 düzeylerini siroz ve kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda incelemiş ve 90 günlük mortalite riski ile pozitif yönde korelasyon olduğunu göstermiştir[56]. Callaghan ve ark.'nın yoğun bakım ünitesinde yatan 1684 hastada yaptığı çalışmada karaciğer fonksiyon testleri, karaciğer hastalıkları ve karaciğer kanseri oranında B12 düzeyi ile doğru orantılı artış saptanmış, sadece albümin düzeyi ile beklendiği gibi ters orantılı bir artış saptanmıştır($p<0.001$). Fakat yapılan araştırma sonucunda B12 düzeyinin hastaların 30 ve 90 günlük mortalitesini belirlemede önemli bir belirteç olmadığı kanısına varılmıştır. Bunu sebebi olarak B12 düzeyinin yatan hastalarda rutin bakılmaması ve mortalite belirteci olarak SAPS24, APACHE-II25 ve SOFA17 gibi hastalığın şiddetini ölçmek için geliştirilmiş ve geçerliliği olan bir takım puanlar kullanılması öne sürülmüştür[57].

Vitamin B12 düzeyini incelerken karaciğer fonksiyonlarının ve karaciğer hastalıklarının hesaba katılması gerekmektedir. Çünkü B12'nin depolandığı ve metabolize edildiği yer karaciğerdir. Ayrıca karaciğer hastalıklarında artmış TC I-III seviyeleri de B12'ye bağlanarak total vücut B12 seviyesinin yüksek ölçülmesine sebep olmaktadır.

Çalışmamızda, B12 yüksekliği ile üre ve kreatin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur($p<0.001$).

Soohoo ve ark.'nın 12968 hemodiyaliz hastasında yaptığı vitamin B12 düzeyi ve mortalite ile ilişkisini araştıran çalışmada, ortalama B12 seviyesi 620(447±879) pg/ml olarak saptanmıştır. B12 düzeyi 5 gruba(<400 ,400-550, 550-650 ,650-750 ,≥750) ayrılarak yaş, cinsiyet, eşlik eden komorbit hastalıklar ve laboratuvar verileri

ile karşılaştırılmış ve ≥550 pg/ml olan hasta grubunun mortalitesi anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur[58].

Böbrek yetmezliğinde olduğu gibi enflamasyona yatkınlığı olan hastalarda, TC-II sentezinin azalması ve TC-I ve III'ün sentezinin artması, periferik dokuların dolaşımdaki B12 alımını azaltır. Böylelikle serumda B12 birikiminin daha da artmasına neden olur. Ayrıca böbrek yetmezliğinde TC klerensindeki azalma da vücut total B12 düzeyinin artmasına sebep olmaktadır.

Çalışmamızda, solid organ tümörü ve hematolojik malignitesi olan hastalar alındığında B12 yüksekliği ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır($p<0.001$).

Arendt ve ark.'nın kanser tanısından bir yıl önce kobalamin ölçümüne sahip 25.017 hasta arasında yaptığı çalışmada B12 düzeyi ve mortalite ilişkisi değerlendirilmiştir. Bunların 3443'ünde (% 14) yüksek B12 seviyeleri(> 600 pmol / L) kaydedilmiştir. B12 düzeyi düşük– normal- yüksek olarak gruplandırılan hastalarda kanser teşhisini takiben 30. gün, 90. gün ve 365. günlerde sağkalım oranı izlenmiştir. Yüksek B12 düzeyi olan hastalarda, hem lokalize hem de lokalize olmayan kanserli hastalar için daha düşük hayatta kalma eğilimi gözlemlenmiştir. Kanser türlerinde ise özellikle gastrik, kolorektal, karaciğer, meme, prostat ve mesane kanserleri arasında daha yüksek mortalite belirlenmiştir[59].

Çakıcı ve ark.'nın 31 kolon kanseri, 30 mide kanseri ve 30 sağlıklı grup alarak yapmış oldukları çalışmada B12 düzeyinin mide ve kolon kanserinde karaciğer metastazı göstergesi olarak değerlendirilmesi araştırılmıştır. Mide kanserli hastaların 12'sinde, kolon kanserli hastaların 8'inde karaciğer metastaz saptanmıştır. Vitamin B12 düzeyi kanserli grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Mide kanserli hastalarda karaciğer metastazı olan grupta vitamin B12 düzeyi karaciğer metastazı olmayan gruba göre daha yüksek olmasına karşın anlamlı ilişki saptanmamıştır($p>0.05$). Kolon kanserli hastalarda ise karaciğer metastazı olan grupta vitamin B12 düzeyi, metastaz olmayan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır($p<0.05$)[60].

Gürdal ve ark.'nın yaptığı çalışmada akciğer kanseri ve B12 ilişkisini değerlendirilmiş ve kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek B12 seviyesi

saptanmıştır[61]. Johan ve ark.'nın yaptığı çalışmada da prostat kanseri ve yüksek vitamin B12 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır[62].

Tümörün varlığı miyeloid seriyi uyararak yada tümörün kendisi HC üreterek B12 seviyesini yükseltiyor olabilir. HC'ye bağlı bulunan B12, hücre içine alınamadığından vücut için gerekli DNA sentezi gerçekleştirilememektedir. Karsinogenezinin oluşmasında DNA stabilizasyonunu sağlayan metilasyonun bozulmuş olması önemli bir rol oynamaktadır. Hipermetilasyon ile tümör baskılayıcı genlerin fonksiyonları bozulmakta, hipometilasyon ile de kromozomal kırık ve mutasyon artışı meydana gelmektedir[60]. Buda B12 yüksekliği olan hastalarda malignite oranlarının artmasını açıklamaktadır. Bu sebeple yüksek vitamin B12 saptanması, hekimi olası kanser konusunda tetikte tutmalıdır. Bu durum, erken kanser teşhisine olanak sağlayabilecek ve yüksek B12 seviyeleri ile mortalite arasındaki ilişkiyi daha net gösterebilecektir.

Çalışmamızda; B12 düzeyi ile CRP, ferritin, sedimentasyon arasında pozitif korelasyon, hematokrit ve albümin düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(CRP, ferritin, hematokrit, albümin için $p<0.001$, sedimantasyon için $p=0.001$).

Cappello ve ark. yaptığı çalışmada beslenme bozukluğu olan hastalarda B12 yüksekliğinin mortaliteyi daha da arttırdığı bulunmuştur. Bu ilişkinin böbrek fonksiyonu, hepatik fonksiyon, inflamasyon ve kilo kaybı derecesi gibi diğer prognostik faktörlerden bağımsız olduğu saptanmıştır. Ayrıca bizim çalışmamızın aksine B12 yüksekliği ile CRP arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır[63]. Corcoran ve ark. yaptığı çalışmada yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda inflamasyon, organ yetersizlikleri ve vitamin eksikliklerinin ilişkisini araştırmışlardır. Vitamin B12 düzeyi ile CRP düzeyleri arasında zayıf korelasyon saptanmıştır[64]. Sviri ve ark.'ı yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda B12 düzeyi ve mortalite ilişkisini araştırmıştır. Hastaların hastaneye yatış ve yoğun bakım yatışından 90 gün sonraki mortalitelerine bakıldığında her iki grupta da ölen hastalarda B12 seviyesi yüksek bulunmuştur. Vitamin B12 düzeyleri ve APACHE2 skoru arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Aynı zamanda B12 seviyeleri ve hastalığın şiddeti arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır. Düşük B12 grubunda ise artmış sağkalım göstermiştir. Serum vitamin

B12 düzeyi ve inflamasyon markerı olarak CRP ve SOFA skoru arasında anlamlı ilişki saptanmıştır[56]. Al-Daghri ve ark. B12 düzeyi ve proinflamatuar sitokinler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmasında, inflamasyon belirteci olan TNF-α(tümör nekroz faktör) ve B12 düzeyleri arasında negatif korelasyon saptamıştır($p<0.01$)[65].

B12 vitamininin antioksidan olma ve bağışıklık sistemini düzenleme fonksiyonları bulunmaktadır. Serbest radikallerin etkisinden korunmak için artan antioksidan kullanımı, TNF-α gibi proinflamatuar sitokilerin artışına sebep olmaktadır. Ayrıca B12 düşüklüğüne bağlı artan homosistein seviyeleri de inflamasyonu tetiklemektedir. B12 yüksekliğinde ise hücre içine alınmadığı için normal fonksiyonlarını gösterememektedir.

Çalışmamızda periferik arter hastalığı ve koroner arter hastalığı bulunan 450 hasta değerlendirildiğinde, B12 düzeyi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır($p=0.431$). Hipertansiyonu olan 491 hastada B12 düzeyi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır($p=0.094$).

Oliveri ve ark' nın koroner yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş akut miyokart enfarktüslü 250 ileri yaş hastada yaptıkları çalışmada B12 vitamininin kardiyovasküler mortalite üzerine ilişkisi araştırılmıştır. Folat ve vitamin B12 düzeyleri düşüklüğü ile birlikte CRP ve homosisteinin yükselmesinin kardiyovasküler mortalite de önemli bir prediktif olduğu belirlenmiştir[66]. Soohoo ve ark.'nın yaptığı çalışmada B12 düzeyi ile mortalite arasındaki ilişki, hipertansiyonu olmayan grup arasında anlamlı bulunmuştur[58].

Yatan hastalarda B12 yüksekliği mortalite ile ilişkilidir ve inflamasyon markerları ile korelasyonu mevcuttur. Yeni bir akut faz reaktanı olarak değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır. Hastaların mortalite öngördürücü skorlama sistemlerinde B12 yüksekliğininde ele alınması gerekir. B12'nin fonksiyonlarını değerlendirmek için TC-II, homosistein, metilmalonik asit düzeyleri bakılması da faydalı olacaktır.

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. B12 düzeyi bakılmıştır fakat TCI-II-III bakılmamıştır. Hastaların kullandıkları ilaçlar kaydedilmemiştir. Hasta kayıtları yapılırken sistemleri bir bütün olarak değerlendirilmesi, hastalık alt grupları tanımlanmaması çalışmamızın limitasyonlarıdır.

KAYNAKLAR

1. Coşkun, T., *B12 vitamini.* Katkı Pediatri Dergisi, 2003. **25**: p. 419-33.
2. Smith, E.L., et al., *B12 vitamins (cobalamins). 1. Vitamins B12c and B12d.* Biochemical Journal, 1952. **52**(3): p. 389.
3. Sivri, M., et al., *Perianal fistülün tanısında, sınıflandırılmasında ve değerlendirilmesinde Manyetik Rezonans Görüntüleme'nin önemi.* 2017.
4. Bhavagan, N.V., *Vitamin metabolism"" In: Bhavagan, N.V., Medical Biochemistry, 4th ed., Hartcourt Academic Press.* Florida, 2002: p. 901-28.
5. Wıntrobe, M.M., *Clinical Hematology"", Lea. & Febiger, Philadelphia, 8th ed.* 1981: p. 137 141p, 587-590p.
6. Herbert, V., *Vitamin B-12: plant sources, requirements, and assay.* The American Journal of Clinical Nutrition, 1988. **48**(3): p. 852-858.
7. Babior B, B.H., *Megaloblastic Anemias. Kurt JI, Eugene B, Jean DW et al* Harrison's Principles of Internal Medicine. Thirteenth Edition, 1996: p. 1726-32.
8. Babior, B.M., *Folate, cobalamin, and megaloblastic anemias.* Williams Hematology. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2006: p. 477-509.
9. Aranceta, J., et al., *Food consumption patterns in the adult population of the Basque Country (EINUT-I).* Public health nutrition, 1998. **1**(3): p. 185-192.
10. Hardlei, T.F. and E. Nexo, *A new principle for measurement of cobalamin and corrinoids, used for studies of cobalamin analogs on serum haptocorrin.* Clinical chemistry, 2009. **55**(5): p. 1002-1010.
11. Carmel, R., et al., *High serum cobalamin levels in the clinical setting–clinical associations and holo-transcobalamin changes.* International Journal of Laboratory Hematology, 2001. **23**(6): p. 365-371.
12. Nexo, E., et al., *Holo-transcobalamin is an early marker of changes in cobalamin homeostasis. A randomized placebo-controlled study.* Clinical chemistry, 2002. **48**(10): p. 1768-1771.
13. Nasreddine, L., et al., *Food consumption patterns in an adult urban population in Beirut, Lebanon.* Public health nutrition, 2006. **9**(2): p. 194-203.
14. Hom, B. and H. Olesen, *Plasma clearance of 57cobalt-labelled vitamin B12 bound in vitro and in vivo to transcobalamin I and II.* Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 1969. **23**(3): p. 201-211.
15. Nexö, E. and P. Gimsing, *Turnover in humans of iodine-and cobalamin-labeled transcobalamin I and of iodine-labeled albumin.* Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 1975. **35**(5): p. 391-398.
16. Nexo, E., et al., *Quantification of holo-transcobalamin, a marker of vitamin B12 deficiency.* Clinical Chemistry, 2002. **48**(3): p. 561-562.
17. Björkstén, K.S., L.-H. Thorell, and E. Nexø, *Circadian variation of plasma cobalamin, transcobalamin-bound cobalamin and unsaturated binding capacity of transcobalamin and haptocorrin in healthy elderly.* Journal of affective disorders, 1995. **36**(1): p. 37-42.
18. Hakami, N., et al., *Neonatal megaloblastic anemia due to inherited transcobalamin II deficiency in two siblings.* New England Journal of Medicine, 1971. **285**(21): p. 1163-1170.
19. Lindgren, A., et al., *Holotranscobalamin-a sensitive marker of cobalamin malabsorption.* European journal of clinical investigation, 1999. **29**(4): p. 321-329.

20. Herbert, V., et al., *Low holotranscobalamin II is the earliest serum marker for subnormal vitamin B12 (cobalamin) absorption in patients with AIDS.* American journal of hematology, 1990. **34**(2): p. 132-139.
21. Chen, X., et al., *Influence of cobalamin deficiency compared with that of cobalamin absorption on serum holo-transcobalamin II.* The American journal of clinical nutrition, 2005. **81**(1): p. 110-114.
22. Fallon, S. and M.G. Enig, *Vitamin B12: Vital nutrient for good health.* Wise Traditions in Food, Farming and the Healing Arts, 2005. **6**(1).
23. Cyran, E., *Vitamin B Deficiency: Recognition and Management.* Primary Care Case Reviews, 2002. **5**(2): p. 53-60.
24. Lee GR, H.V., *Nutritional factors in the production and function of erythrocytes.* In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors, 1999(Wintrobe's Clinical Hematology. Baltimore:Williams & Wilkins): p. 228-266.
25. Volkov, I., Y. Press, and I. Rudoy, *Vitamin B12 could be a" master key" in the regulation of multiple pathological processes.* Journal of Nippon Medical School, 2006. **73**(2): p. 65-69.
26. Altın, N., et al., *Anemi ve diş hekimliği: Derleme.* Clinical and Experimental Health Sciences, 2016. **6**(2): p. 86-92.
27. Gumurdulu, Y., et al., *Predictors of vitamin B~ 1~ 2 deficiency: Age and helicobacter pylori load of antral mucosa.* Turkish journal of gastroenterology, 2003. **14**(1): p. 44-49.
28. Serin, E., et al., *Impact of Helicobacter pylori on the development of vitamin B12 deficiency in the absence of gastric atrophy.* Helicobacter, 2002. **7**(6): p. 337-341.
29. Kaplan, L.A. and E. KAZMIERCZAK, *Clinical chemistry: theory, analysis, correlation*. 2003: Mosby.
30. Marks PW, Z.L., *Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 30-2004. A 37-year-old woman with paresthesias of the arms and legs. N Engl J Med.* 2004 Sep 23: p. 351(13):1333-41.
31. Herrmann, W., et al., *Functional vitamin B12 deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk.* Clinical chemistry and laboratory medicine, 2003. **41**(11): p. 1478-1488.
32. Green, R., *6 Metabolite assays in cobalamin and folate deficiency.* Bailliere's clinical haematology, 1995. **8**(3): p. 533-566.
33. Lindenbaum, J., et al., *Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis.* New England Journal of Medicine, 1988. **318**(26): p. 1720-1728.
34. Allen, R.H., et al., *Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency.* The FASEB journal, 1993. **7**(14): p. 1344-1353.
35. Affenberger, S., et al., *B12 deficiency: A look beyond pernicious anemia.*
36. Zarebavani, M., et al., *Serum levels of zinc, copper, vitamin B12, folate and immunoglobulins in individuals with giardiasis.* Iranian journal of public health, 2012. **41**(12): p. 47.
37. Andrès, E., E. Noel, and M.B. Abdelghani, *Vitamin B12 deficiency associated with chronic acid suppression therapy.* Annals of Pharmacotherapy, 2003. **37**(11): p. 1730-1730.
38. Donaldson, M.S., *Metabolic vitamin B12 status on a mostly raw vegan diet with follow-up using tablets, nutritional yeast, or probiotic supplements.* Annals of nutrition and metabolism, 2000. **44**(5-6): p. 229-234.

39. Dündar VS. Yasavul Ü, Ç.İ., Arıcı M. (eds.) *Megaloblastik Anemiler, Vitamin B12-Folik Asit Metabolizması.* Hacettepe İç Hastalıkları Ders Kitabı. Semih Ofset Mat. Ltd. Şti. 2. Baskı, 2004: p. 873-86.
40. Siri, P.W., P. Verhoef, and F.J. Kok, *Vitamins B6, B12, and folate: association with plasma total homocysteine and risk of coronary atherosclerosis.* Journal of the American College of Nutrition, 1998. **17**(5): p. 435-441.
41. Kocer, A., et al., *Serum vitamin B12 and folic acid levels in acute cerebral atherothrombotic infarction.* The Tohoku journal of experimental medicine, 2004. **204**(2): p. 155-161.
42. Andrès, E., et al., *Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients.* Canadian Medical Association Journal, 2004. **171**(3): p. 251-259.
43. Lee, G., *Pernicious anemia and other causes of vitamin B12 (cobalamin) deficiency.* Wintrobe's Clinical hematology. 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999: p. 941-64.
44. Arash Harzand, D.R.M., Amanda R. Brown, Lynn B. Bailey, *Effects of Dietary Restriction of Animal-Based Products on Vitamin B12 Intake and Status.* University of Florida, 2006.
45. Ganji, V. and M.R. Kafai, *Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994.* The American journal of clinical nutrition, 2003. **77**(4): p. 826-833.
46. Nedrebø, B., et al., *Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients.* Metabolism, 1998. **47**(1): p. 89-93.
47. Green, R., *Screening for vitamin B12 deficiency: caveat emptor.* Annals of internal medicine, 1996. **124**(5): p. 509-511.
48. Yu, M.K. and G.M. Rodgers, *Detection of occult cobalamin deficiency by magnetic resonance imaging.* American journal of hematology, 2000. **65**(1): p. 83-84.
49. Hvas, A.-M. and E. Nexo, *Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency--an update.* Haematologica, 2006. **91**(11): p. 1506-1512.
50. Chiche, L., et al., *Clinical implications of high cobalamin blood levels for internal medicine.* La Revue de medecine interne/fondee... par la Societe nationale francaise de medecine interne, 2008. **29**(3): p. 187-194.
51. Kane, S., et al., *Vitamin B12 binding protein as a tumour marker for hepatocellular carcinoma.* Gut, 1978. **19**(12): p. 1105-1109.
52. Wheeler, K., et al., *Transcobalamin I as a "marker" for fibrolamellar hepatoma.* Pediatric Blood & Cancer, 1986. **14**(4): p. 227-229.
53. Sugihara, T., et al., *Falsely Elevated Serum Vitamin B12 Levels Were Associated with the Severity and Prognosis of Chronic Viral Liver Disease.* Yonago acta medica, 2017. **60**(1): p. 31.
54. Lin, C.-Y., et al., *Elevated serum vitamin B12 levels in association with tumor markers as the prognostic factors predictive for poor survival in patients with hepatocellular carcinoma.* Nutrition and cancer, 2010. **62**(2): p. 190-197.
55. Dou, J., et al., *Serum vitamin B12 levels as indicators of disease severity and mortality of patients with acute-on-chronic liver failure.* Clinica Chimica Acta, 2012. **413**(23): p. 1809-1812.
56. Sviri, S., et al., *Increased Vitamin B12 levels are associated with mortality in critically ill medical patients.* Clinical nutrition, 2012. **31**(1): p. 53-59.
57. Callaghan, F.M., et al., *High vitamin B12 levels are not associated with increased mortality risk for ICU patients after adjusting for liver function: A cohort study.* e-SPEN Journal, 2014. **9**(2): p. e76-e83.

58. Soohoo, M., et al., *Association of serum vitamin B12 and folate with mortality in incident hemodialysis patients.* Nephrology Dialysis Transplantation, 2016. **32**(6): p. 1024-1032.
59. Arendt, J.F.B., et al., *Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: a population-based cohort study.* Journal of the National Cancer Institute, 2013. **105**(23): p. 1799-1805.
60. ÇAKICI, V., et al., *Mide ve kolon kanserlerinde metastaz göstergesi olarak serum folat ve vitamin B12 düzeylerininirdelenmesi.* Endoskopi Dergisi, 2014. **22**(2).
61. Gürdal-Yüksel, E., et al., *Cigarette smoking, serum lipids, folate, and vitamin B12 in lung cancer.* Journal of environmental pathology, toxicology and oncology: official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer, 1996. **15**(2-4): p. 161-167.
62. Hultdin, J., et al., *Plasma folate, vitamin B12, and homocysteine and prostate cancer risk: a prospective study.* International journal of cancer, 2005. **113**(5): p. 819-824.
63. Cappello, S., et al., *Elevated Plasma Vitamin B12 Concentrations Are Independent Predictors of In-Hospital Mortality in Adult Patients at Nutritional Risk.* Nutrients, 2016. **9**(1): p. 1.
64. Corcoran, T., et al., *Inflammation, vitamin deficiencies and organ failure in critically ill patients.* Anaesthesia and intensive care, 2009. **37**(5): p. 740.
65. Al-Daghri, N.M., et al., *Association of Vitamin B12 with Pro-Inflammatory Cytokines and Biochemical Markers Related to Cardiometabolic Risk in Saudi Subjects.* Nutrients, 2016. **8**(9): p. 460.
66. Olivieri, F., et al., *Combination of biomarkers to predict mortality in elderly patients with myocardial infarction.* Mechanisms of ageing and development, 2008. **129**(4): p. 231-237.

ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: KÜBRA SOLMAZ

Doğum yeri ve tarihi: YILDIRIM / 15.07.1989

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: BEKAR

İletişim Adresi ve telefonu: slmz.kubra@gmail.com / 05462562222

Yabancı dili: İNGİLİZCE

II-Eğitimi

SAKARYA İLKOKULU (1995-1996)

FATİH ŞEKKELİ İLKOLULU (1996-1998)

OSMAN GAZİ İLKOKULU (1998-2001)

ÖZEL ÖZ DERYA İLKÖĞRETİM OKULU (2001-2003)

ÖZEL ALİ KENGER LİSESİ (2003-2006)

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ (2006-2013)

III-Ünvanları

ASİSTAN

IV-Mesleki Deneyimi

AFŞİN DEVLET HASTANESİ (2013)

HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ (17.01.2014-)

V-Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI-Bilimsel İlgi Alanları

VII-Bilimsel Etkinlikler

LEADER 2011

VIII-Diğer Bilgiler

İYİ KLİNİK UYGULAMALARI EĞİTİMİ (2015)

EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAY BELGESİ

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
S.B.Ü.Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Karar No: 539
Tarih: 04.10.2017

ETİK KURUL KARARI

SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde görevli Doç.Dr.Hayriye Esra ATAOĞLU danışmanlığında Ass.Dr. Kübra SOLMAZ tarafından yürütülen "Yatan hastalarda B12 Düzeyi ve Mortalite ile ilişkisi." adlı tek merkezli retrospektif çalışma içeren araştırma dosyası incelenmiş olup Etik Kurul bilgilendirilmiştir.

Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmeliği'nin (19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazete) 2. maddesinin 2. fıkrasına göre, ilgili çalışma için etik kurul kararı gerekli olmadığı kanaatine varıldı.

Op. Dr. Gamze ÇITLAK
Etik Kurul Genel Sekreteri

Uzm. Dr. Fuat ŞAR
Etik Kurul Başkanı