

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TEPECİK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

ONKOLOJİ PALYATİF SERVİSTE TAKİP EDİLEN HASTALARDA VİTAMİN B12 YÜKSEKLİĞİNİN ETYOLOJİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Buse DURAK GÜMÜŞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/ 2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TEPECİK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

ONKOLOJİ PALYATİF SERVİSTE TAKİP EDİLEN HASTALARDA VİTAMİN B12 YÜKSEKLİĞİNİN ETYOLOJİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Buse DURAK GÜMÜŞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Umut GÖK BALCI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/ 2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde ve tezin hazırlanma sürecinde emeği geçen sevgili hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Umut GÖK BALCI'ya

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Haluk MERGEN'e, Prof. Dr. Hülya PARILDAR'a, Doç. Dr. Yasemin Kılıç ÖZTÜRK'e, Doç. Dr. Nil TEKİN'e, Doç. Dr. Yusuf Adnan GÜÇLÜ'ye, Doç. Dr. Bakiye Nurdan TEKGÜL'e, Başasistan Uzm. Dr. Demet MERDER'e, Uzm. Dr. Öğretim Görevlisi Hande İLERİ'ye,

Asistanlık sürecimdeki rotasyonlarda eğitimime katkı sunan tüm saygıdeğer hocalarıma ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Bütün hayatım boyunca yanımda olduklarını hissettiren kardeşlerime, beni büyük özveri ve emeklerle büyüten canım annem ve babama,

Sevgisini her zaman hissettiğim canım eşim Burak GÜMÜŞ'e

Teşekkür ederim.

Dr. Buse DURAK GÜMÜŞ

İzmir, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR **5**
İÇİNDEKİLER **6**
TABLO LİSTESİ **7**
KISALTMALAR **8**
ÖZET **10**
ABSTRACT **12**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **14**
2. GENEL BİLGİLER **15**
3.1. Araştırmanın Amacı 33
3.2. Araştırmanın Türü 33
3.3. Evren ve Örneklem 33
3.4. Veri Toplama Araçları 34
4. BULGULAR VE YORUM **35**
4.1. Palyatif Serviste Yatarak Tedavi Gören Hastaların Kişisel Özelliklerine İlişkin Frekans Analizi Sonuçları 35
5. TARTIŞMA **52**
6. SONUÇ VE ÖNERİLER **60**
7.KAYNAKLAR **62**
8.ÖZGEÇMİŞ **75**

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Dışlanma Kriterleri Nedeniyle Çalışmaya Alınamayan Hastalara İlişkin Dağılım.....35
Tablo 2 Palyatif Servisteki Hastaların Sosyo-Demografik Dağılımları N=188.....36
Tablo 3 Palyatif Servisteki Hastaların Onkolojik Tanı Dağılımları N=188 36
Tablo 4 Palyatif Servisteki Hastaların Hastalıklarının Metastaz Durumu Dağılımları N=188 37
Tablo 5 Palyatif Servisteki Hastaların Hastane Yatış Sebebine İlişkin Dağılımları N=188 38
Tablo 6 Palyatif Servisteki Hastaların Kemoterapi ve Radyoterapi Alma Durumuna İlişkin Dağılımları N=188 38
Tablo 7 Palyatif Servisteki Hastaların Hastanın Komorbidite Sayısına İlişkin Dağılımları N=188.....39
Tablo 8 Palyatif Servisteki Hastaların Hastalık Öykülerinin Dağılımları N=188.....39
Tablo 9 Palyatif Servisteki Hastaların Böbrek Yetmezliği Skalası ve Gastrektomi Operasyonu Öyküsüne İlişkin Dağılımları N=188 40
Tablo 10 Palyatif Servisteki Hastaların Metformin Kullanımına İlişkin Dağılımları N=188 40
Tablo 11 Palyatif Servisteki Hastaların Beslenme Tipi ve C-Reaktif Protein Düzeyine İlişkin Dağılımları N=188 41
Tablo 12 Palyatif Servisteki Hastaların Son Yatışında İlk bakılan B12 Düzeyine göre Dağılımları N=188.....41
Tablo 13 Palyatif Servisteki Hastaların Servis Takibi Sonlanım Nedenine göre Dağılımları N=188.....42
Tablo 14 Tablo 13 Palyatif Servisteki Hastaların Son Yatışında İlk Bakılan B12 Düzeyinin Hastalara Ait Unsurlara Göre Dağılımı 42
Tablo 15 Palyatif Servisteki Hastaların Son Yatışında İlk Bakılan B12 Düzeyi ile Hastaların Yaş Ortalaması Arasındaki Farklılaşma Sonuçları 51

KISALTMALAR

APC : Adenomatous Polyposis Coli

ARID1A : AT-Rich Interaction Domain 1A

AXIN1 : Axis Inhibition Protein 1

BRAF : V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B

BRCA : BreastCancer gene

CBL : Cobalamin

CoA : Coenzyme A

CTNNB1 : Catenin Beta-1

DCIS : Ductal Carcinoma In Situ

DNA : Deoksi Ribo Nükleik Asit

E6 : Early 6

E7 : Early 7

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

GI : Gastro Intestinal

GIF : Growth Hormone Inducible Factor

HC : Haptocorrin

HCC : Hepatic Cell Cancer

HP : Helicobacter Pylori

HPV : Human Papilloma Virus

IDH : İzositrat Dehidrogenaz

IF : İntrinsik Faktör

Kd : Kilo Dalton

KRAS : Kirsten Rat Sarcoma Virus

MMA : Metil Malonil CoA

PAH : Poliaromatik Hidrokarbon

PTEN : Phosphatase and Tensin Homolog

PV **:** Polistemia Vera

RCC **:** Renal Cell Cancer

SAM **:** S-Adenozil Metiyonin

SSS **:** Santral Sinir Sistemi

TCII **:** Transcobalamin II

TCN **:** Transcobalamin

TERT **:** Telomerase Reverse Transcriptase

TP53 **:** Tumor Protein 53

Wnt **:** Wingless-Int1

ÖZET

Onkoloji Palyatif Serviste Takip Edilen Hastalarda Vitamin B12 Yüksekliğinin Etyolojisinin Araştırılması.

Amaç: Palyatif bakım, ilerleyici hastalıklarla mücadele eden hastaların yaşam kalitesini artırmayı hedefleyen bir yaklaşımdır, özellikle kanser hastaları için semptomların tedavisi ve psikososyal destek sağlama açısından önemlidir. Ancak, palyatif serviste yatan hastalarda sıkça karşılaşılan yüksek serum vitamin B12 seviyeleri, çeşitli altta yatan patolojilerle ilişkilendirilebilir ve tedaviye yanıtı belirlemede bir gösterge olabilir. Bu çalışmanın amacı, bu yüksek seviyelerin etiyolojisini araştırmak ve klinik önemini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Araştırmanın evreni, 24.02.2022- 23.02.2023 tarihleri arasında SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Palyatif Servisi'nde yatan toplam 315 hastayı içermektedir. Örneklemini oluşturan ise aynı serviste tedavi gören 188 hastadır. Araştırma, tanımlayıcı ve kesitsel tipte olup, veriler hastane kayıt sisteminin retrospektif olarak incelenmesiyle elde edilmiştir. Çalışmada Palyatif serviste yatan hastalarda vitamin B12 yüksekliğinin etiyolojisinin araştırılması amacıyla B12 seviyeleri ile komorbid durumlar ve prognoz karşılaştırması yapılmıştır. Çalışmaya Palyatif serviste 24 Şubat 2022 ile 23 Şubat 2023 tarihleri arasında yatarak takip edilmiş olmak, onkolojik tanıya sahip olmak, serum B12 düzeyinin ölçülmüş olması, B12 takviyesi kullanılmadığının tespit edilmesi, 18 yaşından büyük olmak ve kayıtlarına ulaşılabilen hastalar dahil edilmiştir. Palyatif serviste belirtilen tarihler arasında yatarak takip edilmemiş olmak, serum B12 düzeyi ölçülmemiş hastalar, onkolojik tanıya sahip olmamak, B12 takviyesi kullanıldığı tespit edilen hastalar, 18 yaşından küçük olmak ve kayıtlarına ulaşılamayan hastalar dışlanmıştır.

Bulgular: Örneklemi oluşturan 188 hastanın yaş ortalaması 64.48'dir. Cinsiyet dağılımı %50 kadın ve %50 erkek şeklindedir. Araştırma sonuçlarına göre, palyatif serviste yatarak tedavi gören hastalarda, B12 düzeyi ile akciğer ve karaciğer metastazı dağılımları, hastaneye yatış sebebi, komorbidite sayısı, beslenme tipi, C

reaktif protein düzeyi ve servis takibi sonlanım nedeni arasında anlamlı farklar saptanmıştır ($p<0.05$).

Sonuç: Araştırma sonuçları, B12 düzeyi ile akciğer ve karaciğer metastazı dağılımları, hastaneye yatış sebebi, komorbidite sayısı, beslenme tipi, C reaktif protein düzeyi ve servis takibi sonlanım nedeni arasında anlamlı farklar olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, palyatif bakım alan hastalarda vitamin B12 yüksekliğinin klinik önemini vurgulamaktadır ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde rol oynayabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Palyatif bakım, Vitamin B12, Onkoloji

ABSTRACT

Investigation of the Etiology of High Vitamin B12 Levels in Patients Followed in the Oncology Palliative Care Service

Objective: Palliative care is an approach aimed at improving the quality of life of patients dealing with progressive diseases, particularly important for managing symptoms and providing psychosocial support, especially for cancer patients. However, high serum vitamin B12 levels commonly encountered in patients admitted to palliative care services may be associated with various underlying pathologies and could serve as an indicator of response to treatment. The aim of this study is to investigate the etiology of these high levels and evaluate their clinical significance.

Materials and Method: The population of the study comprises a total of 315 patients who were admitted to the Oncology Palliative Care Unit at SBÜ Izmir Tepecik Training and Research Hospital between February 24, 2022 and February 23, 2023. The sample consists of 188 patients who received treatment in the same unit. The study is descriptive and cross-sectional, with data obtained through retrospective examination of the hospital's record system. The study aims to investigate the etiology of elevated vitamin B12 levels in patients admitted to the palliative care unit by comparing B12 levels with comorbid conditions and prognosis. Inclusion criteria for the study were being admitted to the palliative care unit between February 24, 2022 and February 23, 2023 having an oncological diagnosis, having serum B12 levels measured, not using B12 supplements, being over 18 years of age, and having accessible medical records. Exclusion criteria were not being admitted to the palliative care unit during the specified dates, not having serum B12 levels measured, not having an oncological diagnosis, using B12 supplements, being under 18 years of age, and having inaccessible medical records.

Results: The average age of the 188 patients forming the sample is 64.48. The gender distribution is 50% female and 50% male. According to the research results, significant differences were found between B12 levels and distributions of lung and liver metastasis, reason for hospitalization, number of comorbidities, type of

nutrition, C-reactive protein level, and reason for discontinuation of service follow-up in patients treated in the palliative care service ($p < 0.05$).

Conclusion: The research findings indicate significant differences between B12 levels and distributions of lung and liver metastasis, reason for hospitalization, number of comorbidities, type of nutrition, C-reactive protein level, and reason for discontinuation of service follow-up ($p < 0.05$). These findings emphasize the clinical significance of vitamin B12 elevation in patients receiving palliative care and may play a role in determining treatment strategies.

Keywords: Palliative care, Vitamin B12, Oncology

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Palyatif bakım, ilerleyici hastalıklarla mücadele eden hastaların yaşam kalitesini artırmayı hedefleyen bir yaklaşımdır. Bu hastalar arasında kanser hastaları önemli bir yer tutar ve palyatif bakım; semptomların tedavisi, komorbiditelerin yönetimi ve psikososyal destek sağlama açısından büyük önem taşımaktadır (1). Bununla birlikte, palyatif serviste yatan hastalarda sıkça karşılaşılan ancak zaman zaman göz ardı edilebilen bir durum, yüksek serum vitamin B12 seviyeleridir. Yüksek serum B12 seviyeleri, çeşitli altta yatan patolojilerle ilişkilendirilmekte ve hastalığın ilerleyişini veya tedaviye yanıtı belirlemede potansiyel bir gösterge olabilmektedir (2). Bu çalışmanın amacı, palyatif serviste yatan hastalarda yüksek serum vitamin B12 seviyelerinin etiyolojisini araştırmak ve bu durumun klinik önemini değerlendirmektir. Araştırmamızın sonuçları, palyatif bakım alanında çalışan sağlık profesyonellerine, yüksek serum B12 seviyelerinin değerlendirilmesinde rehberlik edebilecek ve hastaların yönetiminde daha etkili bir rol oynamalarına yardımcı olabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Palyatif Yaklaşım

"Palyatif" kelimesi “örtmek, hafifletmek” gibi anlamlara gelmektedir. Palyatif yaklaşım, tıp alanında olduğu gibi birçok disiplinde gerekli durumlarda başvurulan, zorlu veya çözümsüz durumlarla başa çıkmak için kullanılan destekleyici yöntemleri ifade eden kavramdır (3). Tıp alanında palyatif yaklaşım hastalıkların semptomlarını hafifletmek ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla uygulanan tedavileri ifade etmektedir (4). Palyatif bakım, özellikle ciddi veya ilerleyici hastalıklarla mücadele eden bireylerin konforunu sağlamayı, komplikasyonlarını önlemeyi, hasta ve bakım sağlayanlara psikososyal destek sağlamayı hedeflemektedir (5). Palyatif bakım, ağrı kontrolü, enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi, bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı, dispne gibi semptomların yönetimi, psikososyal destek ve hastanın ve ailesinin duygusal ihtiyaçlarına odaklanarak yaşam kalitesini artırmayı amaçlayan multidisipliner bir anlayıştır. Bu anlayış, kişinin iyileşme umudu olmasa bile yaşamın son dönemlerinde daha yüksek bir yaşam kalitesi sağlamayı, insan onurunu korumayı, hastanın ve ailesinin bütünsel ihtiyaçlarını karşılamayı amaçlamaktadır (6).

Bu bakım, genellikle ilerleyici ve yaşam tehdit edici hastalıkların tedavisi için bir seçenek olarak değil, aynı zamanda tedavi sürecinin bir parçası olarak uygulanmaktadır. Palyatif bakım sağlayan kliniklerde oldukça geniş bir skalada tanılara ve komorbiditelere sahip hastalar takip edilmektedir. Bu hastalıkların önemli bir bölümünü maligniteler oluştururken, organ yetmezlikleri, nörodejeneratif hastalıklar, ilerleyici kas-iskelet hastalıkları da palyatif bakım gerektirebilen hastalıklar kapsamındadır (7).

2.2. Onkoloji

Onkoloji, tıp alanında kanser hastalığının incelenmesi, tanı ve tedavisini konu alan bilim dalıdır (8). Malignite ise, vücuttaki normal hücrelerin kontrolsüz ve anormal bir şekilde büyüyerek çevre dokulara ve diğer vücut bölgelerine yayılmasına

neden olan kanser hastalığının özelliğini ifade etmektedir. Kanser, kontrolsüz hücre büyümesi ve yayılması sonucu oluşan bir hastalıktır ve vücudun çeşitli organ ve dokularında ortaya çıkabilmektedir. Kanser, dünya genelinde birçok hastalığın, sakatlığın ve ölümün başlıca nedenlerinden biri olarak öne çıkmaktadır (9). Onkoloji, kanserin nedenlerini, risk faktörlerini, kanser hücrelerinin biyolojisini, tümörlerin büyüme ve yayılma süreçlerini, tanı yöntemlerini, tedavi seçeneklerini ve kanserle mücadeledeki yenilikleri araştıran ve uygulayan bir disiplindir. Kanserle mücadele multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve onkologlar, cerrahlar, radyasyon onkologları, medikal onkologlar, patologlar, palyatif bakım sunan profesyoneller arasında iş birliği yaparlar. Onkoloji, kanser hastalarının sağlık durumunu iyileştirmeye ve yaşam sürelerini uzatmaya yönelik araştırmalarıyla ve kanserle mücadeledeki klinik uygulamalarıyla önemli bir rol oynamaktadır (10).

2.2.1. Onkolojik Hastalıklar

2.2.1.1. Gastrointestinal Sistem Maligniteleri

Gastrointestinal sistem maligniteleri, gastrointestinal (GI) sistemin farklı bölgelerinde ortaya çıkabilen kanser türlerini kapsar. Bu tür kanserler, sindirim sistemi organlarında (mide, bağırsaklar, karaciğer, pankreas) başlamakta ve yayılabilmektedir. Gastrointestinal malignitelerin çeşitleri arasında kolorektal kanser, mide kanseri, pankreas kanseri, karaciğer kanseri, özofagus kanseri ve safra kesesi kanseri bulunmaktadır (11).

Genetik anormallikler gibi, epigenetik olayların da kanserin başlangıcından ve ilerlemesinden sorumlu olabileceği kabul edilmiştir ve DNA metilasyonu bu epigenetik değişikliklerden biridir (12). DNA metilasyonunda, DNA'daki bir guaninin önündeki sitozin metillenir. Bu, hipermetilasyon ve hipometilasyon olmak üzere iki durumda olabilmektedir. Farklı kanser tipleri, genomlarında özgün metilasyon değişikliklerinin birbirinden farklı desenlerini sergilemektedir. DNA metilasyonunun tanı, tarama, prognoz ve tedavi tahmini için kullanılabilen belirteçler olarak büyük potansiyeli olduğunu savunan görüşler bulunmaktadır (13).

Gastrointestinal kanserlerden biri olan kolorektal kanserler genellikle polip adı verilen benign tümörlerin adenokarsinoma dönüşümüyle başlar. En yaygın tip, adenokarsinomdur ve kolon veya rektumun iç yüzeyini kaplayan bez hücrelerinden kaynaklanır (14). Bununla birlikte, kolorektal malignitelerin farklı tipleri de mevcuttur, örneğin, skuamöz hücreli karsinom, anaplastik karsinom ve sarkom bu grup kanserler arasında bulunmaktadır (15). Kolorektal malignitelerin gelişiminde genetik mutasyonlar, çevresel faktörler ve inflamatuar bağırsak hastalıkları gibi risk faktörleri etkili olabilmektedir (16). Örneğin, genetik mutasyonlar, özellikle APC, KRAS ve p53 gibi genlerdeki mutasyonlar, kolorektal kanser gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (17). Ayrıca, yüksek yağlı ve düşük lifli diyetler, obezite, sigara içme, aşırı alkol tüketimi ve hareketsiz yaşam tarzı gibi çevresel faktörler de kolorektal kanser riskini artırabilmektedir (18). Kolorektal malignitelerin erken dönemlerinde genellikle semptom görülmemekte ve teşhis genellikle tarama testleri veya diğer rutin incelemeler sırasında tesadüfen konmaktadır. Ancak, ilerleyen evrelerde, değişen bağırsak alışkanlıkları, kanlı dışkılama, karın ağrısı, kilo kaybı ve halsizlik gibi belirtiler ortaya çıkabilmektedir (19). Tedavi seçeneği cerrahi müdahale, kemoterapi, radyoterapi veya bu seçeneklerin bir kombinasyonu olabilmektedir. Erken evre kolorektal kanserler genellikle cerrahi olarak çıkarılabilirken, ileri evrelerde tedavi seçenekleri daha karmaşık olmakta, kombine tedavilere başvurulmakta ve prognoz daha kötü olabilmektedir (20). Kolorektal malignitelerin önlenmesi, düzenli tarama testleri (kolonoskopi gibi), sağlıklı bir yaşam tarzı benimseme ve risk faktörlerini azaltma önlemleri alarak mümkündür. Erken teşhis ve tedavi, hastalığın prognozunu önemli ölçüde iyileştirebilmektedir (21).

Gastrointestinal sistemde görülebilen bir başka onkolojik hastalık olan mide kanseri ise, mide mukozasında başlamakta ve sıklıkla Helicobacter Pylori enfeksiyonu, diyet faktörleri ve genetik yatkınlık ile ilişkilendirilmektedir (22). Pankreas kanseri, pankreas bezinde başlar ve sıklıkla erken evrelerde semptom vermez, bu nedenle teşhis genellikle ileri evrelerde konur (23). Özofagus kanseri, yemek borusunda ortaya çıkar ve genellikle alkol tüketimi, tütün kullanımı ve reflü hastalığı gibi faktörlerle ilişkilendirilmektedir. Safra kesesi kanseri, safra kesesinde

veya safra yollarında başlar ve genellikle safra kesesi taşları, kronik safra kesesi iltihabı ve obezite gibi faktörlerle ilişkilidir (24).

Hepatobilier maligniteler, karaciğer ve safra yollarında ortaya çıkan kanser türlerini içermektedir. Karaciğer kanseri, dünya genelinde en sık görülen kanser türlerinden biridir (25). En yaygın türü ise HCC'dir (hepatosellüler karsinom). HCC, karaciğer hücrelerinden kaynaklanır ve genellikle kronik karaciğer hastalıkları (örneğin, hepatit ve siroz) ile ilişkilendirilmektedir (26). Hepatoselüler karsinomun patofizyolojik gelişimi, karaciğer hücrelerinde meydana gelen belirli genetik değişiklikler ve hücre döngüsü kontrol mekanizmalarındaki bozulmalar sonucunda ortaya çıkmaktadır (27). Bu genetik değişiklikler arasında TP53, CTNNB1, AXIN1, ARID1A, TERT ve PTEN gibi genlerde meydana gelen mutasyonlar öne çıkmaktadır. Örneğin, TP53 genindeki mutasyonlar, hücrelerin DNA hasarına tepki verme yeteneğini etkileyebilir ve kanserleşmeyi kolaylaştırabilir. CTNNB1 geninin mutasyonları ise Wnt sinyal yolunun aşırı aktive olmasına neden olarak hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasına yol açabilir. Benzer şekilde, diğer genlerdeki mutasyonlar da hücrelerin kanserleşmesini tetikleyebilir veya bu süreci hızlandırabilir (28). Hepatobilier sistemin onkolojik hastalıklarından bir diğeri olan safra yolu kanserleri ise, safra yollarında (karaciğer dışı safra yolları, safra kesesi ve intrahepatik safra kanalları) ortaya çıkan kanserleri ifade eder. Kolanjit, kolesistit ve kronik safra yolu enfeksiyonları gibi faktörler, safra yolu kanserlerinin gelişiminde rol oynayabilmektedir. Patofizyolojik olarak, bu kanserlerin oluşumunda inflamasyon, safra yolu taşları, parazit enfeksiyonları ve genetik yatkınlık gibi çeşitli faktörler etkili olmaktadır (29).

2.2.1.2. Jinekolojik Maligniteler

Jinekolojik maligniteler, kadın genital sisteminde oluşan kanser türlerini ifade etmektedir. Bu tür kanserler arasında endometrium kanseri, over kanseri, servikal kanser, vajen ve vulva kanserleri yer almaktadır (30). Endometrium kanseri endometrium adı verilen rahim iç tabakasından kaynaklanır ve hormonal dengesizlikler, obezite ve hormonal terapi gibi faktörler etyolojide gösterilmiştir. Over kanserleri ise çoğunluklaBRCA1 ve BRCA2 genlerinde ve daha nadir olarak

TP53, PTEN, KRAS ve BRAF gibi genlerin genetik mutasyonlarla ortaya çıkmaktadır (31). Sıklıkla erken evrelerinde belirti vermeyen over kanserlerinin, bu nedenle teşhisi ve tedavisi zor olabilmektedir. Serviks kanseri genellikle HPV (human papilloma virus) enfeksiyonu ile ilişkilendirilir ve kanser öncesi lezyonların uzun süre devam etmesiyle gelişmektedir. HPV, servikal hücrelerde enfeksiyon ve inflamasyona sebep olarak kanser öncüsü lezyonların oluşumuna ve sonrasında serviks kanserine yol açabilen süreci başlatmaktadır. Bu süreçte, HPV DNA'sının servikal hücre DNA'sına entegrasyonu, virüs genlerinin kontrolsüz ifadesine neden olarak hücre döngüsü kontrolünün bozulmasına katkıda bulunur (32). Ayrıca, HPV'nin onkoproteinleri olan E6 ve E7, hücre döngüsünün düzenlenmesinde kritik olan proteinlere etki eder ve özellikle E6, p53 gen ürününün normal işlevlerini engelleyerek hücrelerin anormal şekilde çoğalmasına ve kanser oluşumuna yol açabilmektedir (33, 34).

2.2.1.3. Meme Malignitesi

Meme maligniteleri, kadınlarda en sık görülen kanser türlerinden biridir. Bu kanser türleri arasında duktal karsinom, lobüler karsinom, inflamatuar meme kanseri, triple negatif meme kanseri gibi çeşitler bulunmaktadır (35). Patofizyolojik olarak, meme kanserlerinin çoğu, meme bezlerinin içinden geçen süt kanallarından (duktal karsinom) veya süt bezlerinden (lobüler karsinom) kaynaklanmaktadır (36). Genellikle, BRCA1 ve BRCA2 gibi tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar sebebiyle normal hücrelerin kontrol dışı büyümesi ve çoğalması sonucu malign özellik kazanması ile karakterizedir. Özellikle, duktal karsinom in situ (DCIS) gibi bazı meme kanseri türleri, hücrelerin meme kanallarında sınırlı olduğu bir evrede başlar ve invaziv duktal karsinom olarak adlandırılır. Bu kanser türlerinin bazıları, aşırı östrojen maruziyeti gibi hormonal faktörlere, genetik yatkınlığa veya çevresel etmenlere bağlı olarak gelişebilmektedir. Meme kanserlerinin tedavisi, tümörün evresine, yayılma durumuna ve diğer faktörlere bağlı olarak cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hormon tedavisi ve hedefe yönelik ilaçlar gibi çeşitli yöntemler içerebilir (37). Erken teşhis ve multidisipliner bir tedavi yaklaşımı, meme kanseri prognozunu önemli ölçüde iyileştirmektedir (38).

2.2.1.4. Solunum Sistemi Maligniteleri

Solunum sistemi maligniteleri, akciğerlerde, bronşlarda, solunum yollarında ve göğüs boşluğunda oluşabilen kanser türlerini kapsamaktadır (39).

En sık görülen solunum sistemi maligniteleri arasında akciğer kanserleri gelmektedir. Akciğer kanserleri dünyada en sık görülen kanser türlerinden biridir ve yüksek mortalite oranına sahip olup ülkemizde de benzer şekilde önemli bir sağlık sorunu olarak ön plana çıkmaktadır. Akciğer kanseri histolojik olarak küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Küçük hücreli akciğer kanseri genellikle daha agresif seyreder ve erken evrede tespit edilmesi zordur (40). Diğer yandan, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri arasında en sık görülen türler skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomdur (41).

Akciğer kanserinin birincil nedeni genellikle sigara içimi ile ilişkilendirilmektedir (42). Sigara dumanı, içerdiği polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH'ler), nitrozaminler, benzen ve radyoaktif polonyum-210 gibi kanserojen maddelerle akciğer dokusuna zarar verir. Bu kimyasal maddeler DNA hasarına yol açarak hücrelerin anormal büyümesine ve çoğalmasına neden olabilir, bu da kanser gelişimine katkıda bulunur (43). Aynı zamanda, sigara dumanının vücuttaki hormonal dengesizliklere neden olduğu bilinmektedir, özellikle östrojen seviyelerini etkileyerek hücre büyümesini ve çoğalmasını etkileyebilir. Ayrıca sigara dumanı hücresel düzeyde inflamasyona yol açar, oksidatif stresi artırır ve hücrelerde DNA hasarına neden olarak kanser oluşumunu teşvik edebilir (44). Bununla birlikte, akciğer kanseri ayrıca çevresel etkenler, hava kirliliği ve genetik yatkınlık gibi faktörlerle de ilişkilendirilebilmektedir (45).

2.2.1.5. Genitoüriner Sistem Maligniteleri

Genitoüriner sistem maligniteleri, ürogenital sistemde (böbrekler, üreterler, mesane, prostat, böbrek üstü bezleri, üreme organları) oluşabilen kanser türlerini kapsamaktadır. Bu maligniteler, çeşitli histolojik tiplerde ve klinik seyirlerde ortaya çıkabilmektedir (46).

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. Genellikle yavaş büyüyen bir tümör olarak başlar ancak ilerleyen evrelerde agresifleşebilir. Prostat kanseri, prostat bezinin hücresel yapılarında ortaya çıkan anormal büyüme ve bölünme sonucu gelişir (47).

Böbrek kanseri, böbrek dokusundan kaynaklanan tümörlerdir. En sık görülen türü renal hücreli karsinomdur (RCC). Renal hücreli karsinom, böbrek tübüllerinin epitelyal hücrelerinden kaynaklanır ve tümör, böbrek dokusunda büyüyerek komşu organlara veya uzak bölgelere metastaz yapabilir (48).

Mesane kanseri, mesane iç yüzeyini kaplayan hücrelerde ortaya çıkar. Bu kanserin çoğu, mesane iç tabakasını kaplayan yüzey hücrelerinden kaynaklanır (49). Mesane kanserinin oluşumunda sigara içimi, kimyasal maruziyet, radyasyon ve bazı enfeksiyonlar gibi çevresel faktörler rol oynayabilmektedir (50).

Testis kanseri, testislerden kaynaklanan bir tür kanserdir. Genellikle genç erkeklerde görülür ve genellikle hücre dışı tümörler olarak gelişmektedir. Testis kanserinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamış olsa da, genetik yatkınlık ve hormonal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (51).

Genitoüriner sistem malignitelerinin tedavisi, tümörün tipine, evresine ve hastanın genel sağlık durumuna bağlı olarak değişmektedir. Tedavi seçenekleri arasında cerrahi müdahale, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler bulunmaktadır. Erken teşhis ve tedavi, hastalığın prognozunu önemli ölçüde iyileştirebilir. Bu nedenle, belirtiler görüldüğünde veya risk faktörleri bulunduğunda erken tarama ve muayene yapılması önemlidir (52).

2.2.1.6. Santral Sinir Sistemi Malignitesi

Santral Sinir Sistemi (SSS) maligniteleri, beyin ve omurilikte ortaya çıkan kanser türlerini kapsamaktadır. Bu maligniteler, beyin tümörleri ve omurilik tümörleri olarak sınıflandırılmaktadır (53).

Beyin tümörleri, beyin dokusundan veya çevresindeki yapılar ve zarlarından kaynaklanabilir (54). Primer beyin tümörleri, beyinde başlayan tümörlerdir ve

metastatik tümörler, vücudun diğer bölgelerinden beyne yayılan kanserlerdir (55). Beyin tümörleri, histolojik tiplerine, büyüme hızlarına, yerleşim yerlerine ve klinik seyrine göre çeşitlilik göstermektedir. Beyin tümörlerinin oluşum patofizyolojisinde, genetik mutasyonlar, özellikle tümör baskılayıcı genlerdeki değişiklikler, hücre döngüsü düzenleyici mekanizmaların bozulması ve çevresel faktörlerin etkisi önemli rol oynar. Örneğin, TP53, PTEN, EGFR ve IDH gibi genlerdeki mutasyonlar, tümör oluşumunda önemli bir rol oynayabilir. Bu genlerin anormal aktivasyonu veya baskılanması, hücrelerin aşırı çoğalmasına ve tümörlerin büyümesine katkıda bulunmaktadır (56). Ayrıca, çevresel faktörler, radyasyon maruziyeti veya kimyasal maddeler gibi, genetik mutasyonların oluşmasında tetikleyici bir etki gösterebilmektedir (57,58).

Gliomlar, beyin tümörlerinin en yaygın formunu oluşturur ve glial hücrelerden kaynaklanır. Astrocytomlar, oligodendrogliomlar ve ependimomlar gibi gliom alt tipleri vardır (59). Meningiomlar ise, beyin zarlarından (meninksler) kaynaklanan tümörlerdir. Genellikle iyi huyludur ve yavaş büyürler, ancak büyük boyutları veya yerleştikleri bölgeler nedeniyle semptomlara yol açabilirler (60). Metastatik beyin tümörleri, vücudun diğer bölgelerinden beyne metastaz yapmış kanserlerdir. Bu tür tümörler genellikle kanserli hücrelerin kan dolaşımı veya lenfatik sistem yoluyla beyne ulaşması sonucunda ortaya çıkar. Metastatik beyin tümörlerinin oluşumunda kanser hücrelerinin beyin dokusuna invazyonu ve büyümesi etkilidir (61).

Omurilik tümörleri, omurilikte veya omurilik zarlarında ortaya çıkmaktadır. Omurilik tümörleri değişiklik gösterebilir ve farklı histolojik tiplere sahip olabilirler. Omurilik tümörlerinin oluşumunda spinal kord dokusundaki hücrelerin anormal büyümesi ve çoğalması rol oynamaktadır (62).

2.3. Onkoloji Hastalarında Palyatif Bakım

Onkoloji hastalarında palyatif bakım, hastalığın tedavi edilemeyen aşamalarında yaşam kalitesini artırmayı hedefleyen bir yaklaşımdır. Bu bakım, hastaların semptomlarını hafifletmek, ağrıyı kontrol altına almak, psikososyal destek

sağlamak ve hastaların ve ailelerinin endişe ve korkularını yönetmek gibi çok yönlü bir yaklaşıma dayanır. Palyatif bakım, onkolojik hastalarda sadece hastanın fiziksel sağlığını değil, aynı zamanda duygusal, sosyal ve ruhsal ihtiyaçlarını da ele almaktadır (63).

Palyatif bakımın kapsamı, hastanın ve ailenin bireysel ihtiyaçlarına göre değişir. Tedavi edilemeyen kanser hastalarında palyatif bakım, ağrı yönetimi, yorgunluk, iştahsızlık, mide bulantısı gibi semptomların kontrolünü içerir. Ayrıca, hastanın yaşam kalitesini artırmak için fiziksel aktivite ve beslenme danışmanlığı da palyatif bakımın bir parçası olabilmektedir. Bunun yanı sıra, psikososyal destek sağlanması, hastaların yaşam sonu kararlarına katılımın teşvik edilmesi ve ailelerin desteklenmesi de önemli bir rol oynar (64).

Onkolojik palyatif bakımın temel amacı, kanser hastalarının yaşamlarının son dönemlerinde mümkün olan en iyi kalitede yaşam sürmelerini sağlamaktır. Bu yaklaşım, hastaların rahatlamasını, acılarının hafifletilmesini ve yaşam sonu döneminde onurlu bir şekilde desteklenmelerini amaçlar (65).

2.4.Vitamin B12

Vitaminler, vücudun normal büyümesi, gelişmesi ve fonksiyonları için gereken organik bileşenlerdir. Suda çözünen vitaminler (C ve B vitaminleri) ve yağda çözünen vitaminler (A, D, E, K) olmak üzere iki ana kategoriye ayrılırlar. Her vitaminin belirli bir görevi vardır; örneğin, C vitamini bağışıklık sistemini desteklerken, D vitamini kemik sağlığı için önemlidir. Bu nedenle, çeşitli besin kaynaklarından yeterli vitamin alımına dikkat edilmelidir (66).

Vitamin B12, insan sağlığı üzerinde kritik etkilere sahip olan ve kobalamin olarak bilinen bir suda çözünür vitamin türüdür. Bu vitamin, birçok biyolojik süreçte önemli rol oynar ve özellikle DNA sentezi, eritrositlerin üretimi ve sinir sistemi sağlığı için gereklidir. B12 vitamini, temel biyolojik fonksiyonlar üzerindeki etkisi nedeniyle sağlıklı bir yaşam için büyük öneme sahiptir (67).

B12 vitamini insanlar için temel bir besin maddesidir ve vücut tarafından üretilemez, bu nedenle dış kaynaklardan alınması gereklidir (68). Bu kaynaklar

arasında hayvansal gıdalar, süt ve süt ürünleri, yumurta, maya ve yosun takviyeleri ile hazır B12 takviyeleri yer alır (69). Günlük kobalamin ihtiyacı, kobalamin eksikliği tanımının değişkenlik göstermesi nedeniyle farklılıklar göstermektedir. İnsanlar için doğal kobalamin kaynakları genellikle hayvansal gıdalardır. Bunlar arasında en önemli kaynaklar, et, balık, deniz ürünleri ve süt ürünleri bulunmaktadır. Kobalamin, özellikle hayvan dokularında ve bakterilerde bulunur. Hayvanlar, kobalamin üretebilen mikroorganizmaları sindirerek veya bitki bazlı gıdalardan alınan kobalaminle beslenerek bu vitamini depolarlar. Dolayısıyla, hayvansal gıdalar, insanlar için doğal kobalamin kaynaklarıdır. Bu gıdalar tüketildiğinde, vücut kobalamin ihtiyacını karşılamak için bu doğal kaynaklardan elde edilen kobalamini kullanır (70). Prokaryotlar, hayvanlar ve birçok alg, metabolizması için kobalamine ihtiyaç duysa da sadece prokaryotlar kobalamin sentezleyebilmektedir. İnsanlar mikrobiyal kobalamine ihtiyaç duyarlar ve bunu hayvansal gıdaları tüketerek karşılarlar. Çok hücreli bitkiler ve mantarlar kobalamin sentezleyemedikleri ve depolayamadıkları için bu gıdaları tüketmek kobalamin ihtiyacına katkıda bulunmaz. Erişkinlerde günlük kobalamin ihtiyacı ve kaybı değişkenlik göstermekle birlikte yaklaşık olarak 1 μg'dır. Kayıp büyük ölçüde safra yoluyla olmaktadır (71,72).

Kobalaminin adı, içerdiği kobalt atomundan gelmektedir. Kobalt, bu vitaminin temel kimyasal yapısının belirleyici bir öğesidir ve vitaminin işlevsel etkinliğinde rol oynar (73). Öte yandan, "B12" terimi, B grubu vitaminlerinin bir alt grubunu ifade etmektedir ve bu grubun 12. üyesi olan kobalamin için kullanılmaktadır (74). Bu isimlendirme, B grubu vitaminlerinin sınıflandırılması için yaygın olarak kabul edilir ve kobalaminin bu gruptaki konumunu vurgulamaktadır (75).

B12 vitamini ilk olarak, 19. yüzyılın sonlarında, pernisiyöz anemi üzerine yapılan araştırmalar sırasında ortaya çıkmıştır. 1920'lerde, bu hastalığın temel nedeni olarak İntrinsik Faktör (IF) adı verilen bir maddenin eksikliği gösterilmiştir. Ancak, bu madde ve onunla ilişkilendirilen etkenin doğası o yıllarda tam olarak anlaşılamamıştır. İlerleyen yıllarda, 1948'de, Amerikalı bilim insanı Karl Folkers ve ekibi, hayvan karaciğerlerinde bulunan bir faktörün pernisiyöz anemi üzerinde

olumlu bir etkiye sahip olduğunu keşfetmişlerdir. Bu faktör, daha sonra kobalamin olarak adlandırılacaktı (76). Aynı dönemde, İngiliz bilim insanı Dorothy Crowfoot Hodgkin ve ekibi, kobalaminin kristal yapılarını çözerek, bu maddenin kimyasal yapısını aydınlatmışlardır (77). Kobalaminin keşfi, pernisiyöz anemi ve diğer beslenme ile ilişkili hastalıkların tedavisinde devrim niteliğinde bir ilerleme sağlamış ve B12 vitamini araştırmalarını hızlandırmıştır (78).

Vitamin B12'nin kimyasal yapısı, bir kobalt atomunun merkezinde bir porfirin halkasıyla kompleks bir şekilde bağlanmasıyla meydana gelmektedir. Kobalamin dört temel biyolojik formda bulunur: Siyanokobalamin, metilkobalamin, adenosilkobalamin ve hidroksikobalamin. Bu formlar, vücutta farklı metabolik yollarda kullanılır ve özellikle metilkobalamin, metiyonin sentezi ve homosistein metillenlenmesi gibi reaksiyonlarda rol oynamaktadır (79).

Siyanokobalamin, sentetik olarak üretilen ve genellikle ağızdan veya intramuskuler enjeksiyon yoluyla alınan bir B12 vitamini takviyesidir. Kimyasal yapısı, siyanür molekülünün B12 vitamini molekülüyle kompleks oluşturmasıyla meydana gelmektedir. Bu kompleks, siyanokobalamin adını alır ve vücutta B12 vitamini olarak metabolize edilmektedir (80).

Metilkobalamin, vitamin B12'nin aktif bir biyolojik formudur ve metiyonin sentezi, homosistein metilenlenmesi ve DNA sentezi gibi önemli metabolik reaksiyonlarda rol oynar (81). Metilkobalamin, vücutta metil grubu transferi için bir koenzim olarak işlev görür ve sinir sistemi sağlığı için büyük öneme sahiptir (82). Biyokimyasal olarak, metilkobalamin, kobalt içeren bir porfirin halkasıyla kompleks bir şekilde bağlanmış bir kobalamin türevidir (83). Bu forma, vücutta metil grubu transferi reaksiyonlarında aktif bir katılımcı olarak işlev gören metil grubu bağlanmıştır. Metilkobalamin, metiyonin sentezi için homosistein metillenlenmesi reaksiyonunda ve DNA sentezi sırasında metil grubunun transferinde kullanılır. Ayrıca, metilkobalamin, sinir sistemi sağlığı için miyelin kılıfının oluşumunda ve sinir rejenerasyonunda görev almaktadır. Metilkobalamin, etkili bir şekilde emilip kullanılabilen bir B12 formu olduğundan, tıpkı siyanokobalamin gibi takviye olarak kullanılabilmektedir (84).

Adenosilkobalamin, vitamin B12'nin bir türü olan ve vücutta önemli metabolik reaksiyonlarda rol oynayan aktif bir biyolojik formdur (85). Bu form genellikle metilkobalaminle birlikte bulunur ve özellikle amino asit metabolizması ve enerji üretimi için önemlidir (86). Adenosilkobalamin, adenozin molekülüyle bağlanmıştır ve bu şekilde, metabolik reaksiyonlarda kofaktör olarak işlev görür. Adenosilkobalamin, metilmalonat ve siklolanilin sentezi gibi bir dizi metabolik reaksiyonda rol oynar (87).

Hidroksikobalamin, biyolojik olarak aktif bir başka B12 vitamini formudur. Hayvan kaynaklı gıdalarda bulunan hidroksikobalamin, sinir hücrelerini korur, DNA sentezini destekler, homosistein metabolizmasını düzenler ve hücresel enerji üretimini artırır (88). Vitamin B12 eksikliğinin tedavisi ve önlenmesinde etkilidir ve megaloblastik anemi gibi hematolojik sorunların ve sinir sistemi problemlerini önlemeye yardımcı olabilir (89).

B12 vitamini emilimi, mide ve ince bağırsakta gerçekleşir. Mideden salgılanan gastrik asit ve pepsin etkisiyle besinlerden serbest kalan B12 vitamini, ince bağırsağa geçer (90). İnce bağırsakta ise bu serbest B12 vitamini, mide ve pankreasın salgıladığı enzimlerin etkisiyle kobalaminle birleşir (91). Daha sonra kobalamin, İntrensek faktör (IF) adı verilen bir protein ile birleşerek emilim için hazır hale gelir. Bu kompleks, ince bağırsağın son kısmında bulunan reseptörlere bağlanır ve hücrelere alınarak vücuda taşınır. Bu süreç, mide asidi, pankreatik enzimler ve intrensek faktör gibi birçok faktörün iş birliğiyle gerçekleşir (92, 93).

İntrensek faktör (IF), insanlarda gastrik pariyetal hücrelerden sentezlenen 45-kD boyutunda bir glikoproteindir. Kobalaminin (B12 vitamini) bağırsaktan etkin bir şekilde alınmasını sağlar. IF, kobalamine, transkobalaminden ve haptokorrinden daha az afiniteyle bağlanırken, diğer fonksiyonel olmayan korrin analoglarından çok daha sıkı bağlanmaktadır (94).

IF sentezi, kromozom 11q13'de bulunan GIF geni tarafından düzenlenir. Transkobalamin (transkobalamin 2), endotelyal ve diğer hücreler tarafından sentezlenir ve kobalaminin birçok periferal hücreye girişini sağlar (95).

Transkobalamini kodlayan TCN2 geni ise kromozom 22q12-13'de yer alır (96). Haptokorrin (transkobalamin 1) ise kobalamine ve non-fonksiyonel korrin analoglarına karşı yüksek affiniteye sahiptir ve hücre içine alınma için spesifik hücre reseptörlerine ihtiyaç duymaz. Bu özellikleri sayesinde korrin analogları ve fazla miktardaki kobalamin hücrelerden uzaklaştırılır (97). TCN1 geni, kromozom 11q12.1 üzerinde bulunur. Kobalaminin %70'inden fazlası plazmada haptokorrine bağlı olarak bulunur (98).

Besinlerdeki kobalaminin neredeyse tamamı proteine bağlı olarak bulunur (99). Kobalamin, mide asidi ve pepsin etkisiyle ayrılır. Gastrik pH düşük olduğu için IF yerine tükürük ya da gastrik kaynaklı haptokorrine bağlanır (100). Duodenumda, haptokorrin-kobalamin kompleksi pankreatik proteazların etkisiyle yıkılır ve sonrasında kobalamin açığa çıkarak IF ile birleşir. IF-kobalamin kompleksi özellikle distal ileumda daha yoğun olarak bulunan enterositlerin apikal yüzündeki reseptörlere bağlanır. Absorbe edilen kısım sindirilen kobalamin miktarı ile ters orantılıdır (101). Yüksek vitamin desteği yapılması ya da besinlerle alınması, IF reseptörlerinin kapasitesini aşar ve fazla miktardaki serbest kobalamin hücrelere sadece nonspesifik difüzyonla girer. Bu sürecin etkinliği ise yalnızca %1 kadardır (102, 103).

IF-kobalamin kompleksi, distal ileumda kubilin ve kubam adlı 2 özel reseptör aracılığıyla emilir. Ancak kubilin, IF'den daha fazla transferrin ve vitamin D bağlayıcı proteini bağlar. IF-kobalamin kompleksi, kubam reseptörüne bağlandığında hızlıca endositozla hücre içine alınır (104). Sonrasında IF-kobalamin kompleksi ayrılarak transkobalamin aracılığı ile hücrelere taşınır. Haptokorrine bağlı ortalama 1.5 µg kobalamin ve değişik miktarlardaki diğer kobalamin anologları safraya sekrete edilir (105). Pankreatik proteazlar tarafından haptokorrinler parçalanır ve açığa çıkan kobalamin IF tarafından bağlanır. IF-kobalamin kompleksi ileumdan emilir. Safraya sekrete edilen kobalaminin yaklaşık üçte ikisi bu şekilde yeniden emilir. Buna enterohepatik resirkülasyon adı verilmektedir (106).

Kobalamin (vitamin B12), vücutta taşınırken iki ana protein taşıyıcısı ile ilişkilidir: transcobalamin II (TCII) ve haptokorrin (HC). Kobalamin, parietal

hücreler tarafından salgılanan mide asidi ve pepsin ilebağırsaklardan alınır (107). Bağırsaklarda kobalamin,haptokorrin (HC) adı verilen bir protein ile bağlanır. Bu kompleks, ince bağırsaktaki kobalamin taşınımını sağlar. Bağırsak hücrelerinden kobalaminin alınmasının ardından, kobalamin TCII adı verilen başka bir proteine bağlanır (108). TCII, kobalaminin hücre içi taşınmasından sorumludur. Kobalamin-TCII kompleksi, hücreler arası ve dolaşımdaki kobalaminin taşınmasında rol oynar.Hücre içinde kobalamin, metilmalonil-CoAmutaz ve metioninsentaz gibi kobalamin bağımlı enzimlerin kofaktörü olarak kullanılır. Bu enzimler, hücre içi metabolik süreçlerde rol alır ve kobalaminin hücre içinde taşınması ve kullanılması için gereklidir (109, 110).

2.4.2. B12 Vitamininin Rol Aldığı Fizyolojik Olaylar

Kobalamin, insan vücudunda birçok biyokimyasal tepkimede koenzim olarak görev alır. Bunlardan en önemlisi, metilmalonil-CoAmutaz enzimi ve metionin sentaz enzimleri tarafından katalizlenen iki ana reaksiyondur (111). Metilmalonil-CoAmutaz enzimi, metilmalonil-CoA'nın süksinil-CoA'ya dönüşümünde, metioninsentaz enzimi ise metionin sentezinde S-adenozilmetionin'i (SAM) homosisteine dönüştürürken kobalamin kofaktör olarak görev alır (112).

2.4.2.1. DNA ve RNA Sentezi

B12 vitamini, DNA ve RNA'nın sentezi için gereken metiyonin ve homosistein metabolizmasında rol oynar. Metilkobalamin formu, homosistein metilenlenmesi reaksiyonunda metil grubunu aktararak, metiyonin sentezini mümkün kılar. Bu fonksiyon, hücresel bölünme ve büyüme süreçlerinde oldukça önemlidir (113).

2.4.2.2. Eritrosit Üretimi

B12 vitamini, kemik iliğinde eritrositlerin oluşumu için gereken DNA sentezinde yer alır. Metilmalonil-CoA'nın suksinil-CoA'ya dönüşümünde ve metionin sentezi reaksiyonlarında rol alarak, bu süreci destekler (55).

B12 vitamininin eksikliği durumunda, metilmalonil-CoAmutaz ve metioninsentaz gibi kobalamin bağımlı enzimlerin aktivitesinde azalma meydana

gelerek megaloblastik anemi meydana gelebilir. Metilmalonil-CoAmutaz, metilmalonil-CoA'nın suksinil-CoA'ya dönüşümünü katalize ederken, metioninsentaz metionin sentezinde S-adenozil metiyonin'i homosistein'e dönüştürür. Bu enzimlerin azalmış aktivitesi, hücrelerin normal metabolik fonksiyonlarını yerine getirememesine ve dolayısıyla hücre bölünmesinin normal seyrinin bozulmasına neden olur (114). Bu da kemik iliğindeki hücrelerin anormal büyümesine ve olgunlaşma süreçlerinin etkilenmesine yol açar. Sonuç olarak, eritrositler normalden daha büyük (megaloblastik) ve daha az olgunlaşmış olarak üretilir, bu da megaloblastik aneminin karakteristik özelliğidir (115).

2.4.2.3. Sinir Sistemi

B12 vitamini, sinir sistemi sağlığı için kritiktir. Özellikle, metilkobalamin formu, sinir liflerini koruyan miyelinin sentezinde yer alır. Aynı zamanda, sinir hücrelerinin metabolizmasında enerji üretiminde de etkilidir. B12 vitamini eksikliği, sinir hasarı, nöropati ve nörolojik bozukluklara neden olabilir.Bunun sebebi, B12 eksikliği nedeniyle meydana gelen sinir liflerindeki dejenerasyon ve miyelinizasyon bozukluklarıdır (116).

2.4.2.4. Metilasyon Reaksiyonları

B12 vitamini, metil grubu transferi reaksiyonlarında kofaktör olarak görev yapar. Metilkobalamin, metiyonin sentezi, nörotransmitter sentezi ve DNA metilasyonu gibi birçok metilasyon reaksiyonunda önemli bir rol oynar. Bu reaksiyonlar, hücresel metabolizmanın düzenlenmesi ve gen ekspresyonunun kontrolü açısından kritiktir (117, 118).

2.4.2.5. Amino Asit Metabolizması

B12 vitamini, amino asitlerin metabolizmasında etkilidir. Özellikle, metionin, treonin ve izoleusin gibi amino asitlerin metabolizması üzerinde rol alır. Metionin, homosistein ve metilmalonat gibi ara ürünler, B12 vitamini tarafından kataliz edilen reaksiyonlarla düzenlenir (119).

2.4.2.6. Lipid Metabolizması

B12 vitamini, lipid metabolizması üzerinde de etkilidir. Özellikle, metilmalonil-CoA'nın suksinil-CoA'ya dönüşümü reaksiyonunda rol alarak, yağ asitlerinin ve kolesterolün sentezinde önemli bir rol oynar (120).

B12 Eksikliği

B12 vitamini eksikliğinin en sık görülen sebepleri arasında gıdalarla yetersiz alım, yetersiz emilim, gastrektomi gibi cerrahi operasyonlar, enfeksiyonlar ve bazı ilaçlar bulunmaktadır (60).

Yetersiz alım sebepleri arasında B12 açısından zengin olan et, tavuk, balık, ciğer, dalak, yumurta, süt, deniz ürünleri gibi besinlerden fakir diyet, vegan/vejetaryen diyet, alkolizm ve beslenmenin azaldığı demans, majör depresyon gibi durumlar yer almaktadır. Ayrıca vegan veya vejetaryen anne tarafından emzirilen bebeklerde de B12 eksikliğine bağlı pernisiyöz anemi görülebilmektedir (121).

Yetersiz emilime bağlı B12 eksikliğinin görülebildiği durumlar ise İntrensek Faktör eksikliği, bozuk ince bağırsak florasına sebep olan Crohn, Çölyak, gastroenteritler gibi hastalıklar ve yaşlılığa bağlı emilimin azalması bulunmaktadır (122).

Kronik B12 vitamini eksikliğine sebep olan cerrahi girişimler ise gastrektomi, ince bağırsak eksizyonları gibi pariyetal hücre kaybına yol açan operasyonlardır (123).

Bazı ilaçların B12 vitamini seviyesini azaltabildiği bilinmektedir. Bazı antibiyotikler bağırsak florasını etkileyerek emilim azalmasına sebep olarak B12 eksikliği gelişmesine sebep olmaktadır (124). Proton Pompa İnhibitörleri mide asiditesini azaltarak asidik ortamda üretilen intrensek faktör seviyesini azaltarak etki etmektedir (125). Metformin ise bağırsaklardaki B12 vitamininin emilimi için gerekli olan İntrensek faktör üretimini azaltarak veya bağırsaklardaki emilimi doğrudan etkileyerek bu azalmaya neden olabilmektedir (126).

Vitamin B12 eksikliği, anemi (kansızlık), sinir hasarı, hafıza kaybı ve diğer sinir sistemi sorunları gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olabilir. Özellikle vegan ve

vejetaryenler gibi B12 vitamini alımı açısından risk altındaki gruplar, takviyeler veya B12 açısından zengin gıdalarla beslenme stratejileri benimsemelidir. Tedavi edilmeyen B12 vitamini eksikliği, kalıcı sinir hasarı ve diğer ciddi komplikasyonlara yol açabilir (127).

B12 vitamini, hayati öneme sahip bir besin maddesi olmasına rağmen, özellikle vegan ve vejetaryen diyetler gibi bazı beslenme planlarında eksiklik riski altında olabilir (128). Bu nedenle, B12 vitamini alımını sağlamak için çeşitli kaynaklardan zengin bir beslenme modeli benimsemek önemlidir. Ayrıca, B12 vitamini takviyeleri almak da eksiklik riskini azaltabilir ve sağlıklı bir yaşam sürdürmek için gereklidir (129). Kobalamin eksikliği, metiyonin sentaz ve metil malonil CoA mutaz gibi kobalamin bağımlı enzimlerin aktivitelerinde azalmaya neden olarak biyokimyasal sonuçlara yol açmaktadır (130). Metiyonin sentazın azalan aktivitesi, homosistein seviyelerinin kanda ve idrarda artmasına yol açar. Metil malonil CoA mutaz aktivitesindeki azalma ise MMA'nın kanda ve idrarda birikmesine sebep olur (131).

Vitamin B12 eksikliği durumunda takviye edilmesi gereken bir besin maddesidir. B12 takviyeleri, eksikliğin seviyesine ve nedenine bağlı olarak değişen çeşitli formlarda ve yöntemlerle mevcuttur (132). En yaygın kullanılan B12 takviyeleri; B12 Vitamini Tabletleri veya Kapsülleri, B12 Vitamini Enjeksiyonları, B12 Vitamini Ağız Spreyleri ve B12 Vitamini Damla Formu şeklindedir. Tabletler ve kapsüller farklı dozlarda bulunabilir ve ağız yoluyla alınırken, enjeksiyonlar şiddetli eksiklik durumlarında veya emilim sorunları olan kişilere yöneliktir ve kas içine veya deri altına enjekte edilir. Ağız spreyleri ağza püskürtülerek veya dil altına uygulanarak alınırken, damla formu genellikle dil altına damlatılarak veya içeceklere karıştırılarak alınır (133). B12 takviyelerinin doğru dozajı ve kullanım şekli, bireyin durumuna ve sağlık uzmanının önerilerine bağlı olarak belirlenmelidir. Ancak genel olarak, B12 takviyeleri etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabilir ve B12 eksikliğinin tedavisinde önemli bir rol oynar (134, 135).

B12 Yüksekliği

Vitamin B12 (Cbl) eksikliği klinisyenlerce iyi anlaşılmış, tanısı, tedavisi, komplikasyonları ve etiyopatogenezi iyi bilinen bir durumdur (89). Fakat anormal Cbl yüksekliğinin klinik önemi net olarak anlaşılamamıştır. Literatüre bakıldığında B12 yüksekliği ve ilişkili durumların incelendiği çalışmalarda hasta sayısının azlığı sebebiyle detaylı alt grup analizi yapılamadığı gözlenmiştir. Ayrıca literatürde anormal yüksek serum Cbl düzeyi saptandığında, hangi hastalıkların araştırılması gerektiği ile ilgili bir kılavuz veya ortak bir kanı bulunmamaktadır (64).

Klinik pratikte, B12 vitamini yüksekliğinin en sık sebebi olarak B12 vitamini takviyesi kullanımı bulunmaktadır (24). B12 vitamini takviyeleri kullanımı B12 seviyelerini yükselten en sık sebep olarak görülse de takviye edilmemesine rağmen serum B12 vitamini seviyelerinin arttığı birtakım klinik durumlar ve hastalıklar da bulunmaktadır (125). Yüksek serum kobalamin seviyeleri, ciddi hastalık varlığını işaret eden bir belirleyici olarak kabul edilebilmektedir. Bu durum, solid neoplazmlar, hematolojik maligniteler, alkolizm, ileri karaciğer ve böbrek hastalıkları, sarkoidoz gibi altta yatan patolojilerle ilişkilendirilebilmektedir (119). Özellikle, kronik miyeloid lösemi, polisitemia vera ve hipereozinofilik sendrom gibi miyeloproliferatif bozukluklarda yüksek serum kobalamin seviyeleri klinik pratikte sıkça gözlemlenmektedir (49). Bu bilgi, bu hastalıkların erken tanısı için vitamin B12 ölçümünün potansiyel önemini yansıtmaktadır. Ancak, B12 yüksekliği etyolojisi hakkında yapılan çalışmaların sonuçları dikkatli bir şekilde yorumlanarak örneklem büyüklükleri daha büyük olan yeni çalışmaların gerekliliği görülmektedir. Yüksek serum kobalamin etyolojisinin tam olarak anlaşılabilmesi ve yüksek kobalamin seviyeleri görüldüğünde uygulanacak pratik klinik stratejiyi belirlemek klinik bir gereklilik haline gelmiştir (92).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu bölümde araştırma modeli, araştırma evreni ve örneklemi, araştırmada kullanılan veri toplama araçları ile veri toplama araçlarının uygulanması ve elde edilen verilerin çözümlenmesinde kullanılan istatistiksel yöntem ve teknikler açıklanmıştır.

3.1. Araştırmanın Amacı

Bu çalışma Palyatif serviste yatan hastalarda vitamin B12 yüksekliğinin etiyolojisinin araştırılmasını amaçlamaktadır.

3.2. Araştırmanın Türü

Araştırma tanımlayıcı ve kesitsel tipte yapılan bir çalışmadır

3.3. Evren ve Örneklem

Araştırmanın evrenini 24.02.2022 – 23.02.2023 tarihleri arasında SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Palyatif Serviste yatışı olan toplam 315 hastadan oluşmaktadır.

Araştırmanın örneklem büyüklüğü http://www.raosoft.com/samplesize.html ile %95 güven aralığı %5 hata payı ile 174 kişi olarak belirlenmiştir. Totalde 188 kişi dahil etme kriterlerini karşılamış olup retrospektif olarak incelenip çalışmaya alınmıştır.

Dahil olma kriterleri:

- ✓ Palyatif serviste 24.02.2022 – 23.02.2023 tarihleri arasında yatarak takip edilmiş olmak
- ✓ Onkolojik tanılı olmak
- ✓ Serum B12 düzeyi ölçülmüş olması
- ✓ B12 takviyesi kullanmadığının tespit edilmesi
- ✓ 18 yaşından büyük olması
- ✓ Kayıtlarına ulaşılabilen hastalar

Dışlanma kriterleri:

- ✓ Palyatif serviste 24.02.2022 – 23.02.2023 tarihleri arasında yatarak takip edilmiş olmamak
- ✓ Serum b12 düzeyi ölçülmemiş hastalar
- ✓ Onkolojik tanılı olmamak
- ✓ B12 takviyesi kullandığının tespit edilmesi
- ✓ <18 yaş olması
- ✓ Kayıtlarına ulaşılamayan hastalar

3.4. Veri Toplama Araçları

Bu araştırmada veriler hastane kayıt sisteminin retrospektif olarak incelenmesiyle elde edilmiştir.

Verilerin Analizi

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 25.0 programı kullanılmıştır.

Araştırmada değişkenlere ait ortalama ve standart sapma gibi betimleyici istatistiklerden yararlanılmıştır.

Kategorik değişkenlerin kendi arasındaki karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır.

Ulaşılan bütün sonuçlarda istatistiki anlamlılık $p<0,05$ seviyesinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR VE YORUM

Bu bölümde araştırma soruları çerçevesinde yapılan analiz sonuçları sunulmuş ve bulgular yorumlanmıştır.

Tablo 1 Dışlanma Kriterleri Nedeniyle Çalışmaya Alınamayan Hastalara İlişkin Dağılım

Hariç Tutma Kriterleri	Hasta Sayısı
Serum b12 düzeyi ölçülmemiş hastalar	65 hasta
Mükerrer yatışlar	43 hasta
Onkolojik tanının olmaması	8 hasta
B12 takviyesi kullandığının tespit edilmesi	9 hasta
Kayıtlarına ulaşılamayan hastalar	2 hasta

4.1. Palyatif Serviste Yatarak Tedavi Gören Hastaların Kişisel Özelliklerine İlişkin Frekans Analizi Sonuçları

Palyatif servisteki hastaların araştırma sorularına vermiş oldukları cevaplara ilişkin sıklık ve yüzde dağılımları yorumlanmıştır.

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların kişisel bilgilerine ilişkin frekans dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2 Palyatif Servisteki Hastaların Sosyo-Demografik Dağılımları N=188

		f	%
Cinsiyet	Kadın	94	50,0
	Erkek	94	50,0
Yaş	Min/Maks	31/89	
	Ort/Ss	64,48/12,20	

Araştırmaya katılan 31-89 yaş aralığında ve yaş ortalaması 64.48 olan hastaların %50.0 oranında kadın ve %50,0 oranında erkek olduğu belirlenmiştir.

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların onkolojik tanı durumuna ilişkin frekans dağılımı Tablo 3'de sunulmuştur.

Tablo 3 Palyatif Servisteki Hastaların Onkolojik Tanı Dağılımları N=188

		f	%
Onkolojik Tanı	Gastro İntestinal Sistem Malignitesi	41	21,8
	Jinekolojik Malignite	22	11,7
	Meme Malignitesi	26	13,9
	Solunum Sistemi Malignitesi	23	12,2
	Genitoüriner Sistem Malignitesi	14	7,5
	Hepatobilier Malignite	4	2,1
	Santral Sinir Sistemi Malignitesi	9	4,8
	Kolorektal Maligniteler	32	17,0
	Diğer Maligniteler	17	9,0

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların %21,8 oranında gastro İntestinal sistem malignitesi, %11,7 oranında jinekolojik malignite, %13,9 oranında

meme malignitesi ve %12,2 oranında solunum sistemi malignitesi, %7,5 oranında genitoüriner sistem malignitesi, %2,1 oranında hepatobilier malignite, %4,8 oranında santral sinir sistemi malignitesi, %17,0 oranında kolorektal maligniteler, %9,0 oranında diğer maligniteler tanısı konduğu belirlenmiştir.

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların hastalıklarının metastaz durumlarına ilişkin frekans dağılımı Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4 Palyatif Servisteki Hastaların Hastalıklarının Metastaz Durumu Dağılımları N=188

		f	%
Karaciğere Metastaz Varlığı	Yok	143	76,1
	Var	45	23,9
Akciğere Metastaz Varlığı	Yok	152	80,9
	Var	36	19,1
Kemiğe Metastaz Varlığı	Yok	160	85,1
	Var	28	14,9
Beyne Metastaz Varlığı	Yok	170	90,4
	Var	18	9,6

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların hastalıklarının metastaz durumları incelendiğinde %23,9 oranında karaciğer metastazı, %19,1 oranında akciğer metastazı, %14,9 oranında kemiğe metastaz ve %9,6 oranında beyne metastaz olduğu belirlenmiştir.

Palyatif servisteki hastaların hastanede yatış sebebine ilişkin frekans dağılımı Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 5 Palyatif Servisteki Hastaların Hastane Yatış Sebebine İlişkin Dağılımları N=188

		f	%
Hastane Yatış Sebebi	Radyoterapi Amaçlı	67	35,7
	Beslenme Palyasyonu	20	10,6
	Ağrı Palyasyonu	7	3,7
	Genel Durum Bozukluğu	45	23,9
	Beslenme + Ağrı Palyasyonu	49	26,1

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların %35,7 oranında radyoterapi amaçlı, %10,6 oranında beslenme palyasyonu, %78,1 oranında , %3,7 oranında ağrı palyasyonu, %23,6 oranında genel durum palyasyonu, %26,1oranında beslenme ve ağrı palyasyonunun yatış sebebi olduğu görülmektedir.

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların kemoterapi ve radyoterapi alma durumuna ilişkin frekans dağılımı Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6 Palyatif Servisteki Hastaların Kemoterapi ve Radyoterapi Alma Durumuna İlişkin Dağılımları N=188

		f	%
Kemoterapi ve Radyoterapi Alma Durumu	Kemoterapi	57	30,4
	Radyoterapi	20	10,6
	Radyoterapi + Kemoterapi	38	20,2
	Hiçbiri	73	38,8

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların kemoterapi ve radyoterapi alma durumu incelendiğinde, %30,4 oranında kemoterapi aldığı, %10,6 oranında radyoterapi aldığı, %20,2 oranında radyoterapi ve kemoterapi aldığı, %38,8 oranında hiçbir tedavi almadığı belirlenmiştir.

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların komorbidite sayısına ilişkin frekans dağılımı Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 7 Palyatif Servisteki Hastaların Hastanın Komorbidite Sayısına İlişkin Dağılımları N=188

		f	%
Hastanın Komorbidite Sayısı	Komorbiditesi Yok	95	50,5
	1 Komorbidite	42	22,3
	2 Komorbidite	38	20,3
	3 ve üstü Komorbidite	13	6,9

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların komorbidite sayısı incelendiğinde, %22,3 oranında 1 komorbidite, %20,3 oranında 2 komorbidite, %6,2 oranında 3 ve üstü komorbiditesi olduğu ve %50,5 oranında komorbiditesi olmadığı belirlenmiştir.

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların hastalık öykülerine ilişkin frekans dağılımı Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8 Palyatif Servisteki Hastaların Hastalık Öykülerinin Dağılımları N=188

		f	%
DiyabetesMellitus Öyküsü	Yok	146	77,7
	Var	42	22,3
Hipertansiyon Öyküsü	Yok	111	59,0
	Var	77	41,0
Kardiyovasküler Hastalık Öyküsü	Yok	159	84,6
	Var	29	15,4
Hiperlipidemi Öyküsü	Yok	172	91,5
	Var	16	8,5

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların hastalık öykü durumları incelendiğinde %22,3 oranında diyabetes mellitus öyküsü, %41,0 oranında

hipertansiyon öyküsü, %15,4 oranında kardiyovasküler hastalık öyküsü ve %8,5 oranında hiperlipidemi öyküsü olduğu belirlenmiştir.

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların böbrek yetmezliği skalası ve gastrektomi operasyonu öyküsüne ilişkin frekans dağılımı Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9 Palyatif Servisteki Hastaların Böbrek Yetmezliği Skalası ve Gastrektomi Operasyonu Öyküsüne İlişkin Dağılımları N=188

		f	%
Böbrek Yetmezliği Skalası	GFR>60 Evre 1 ve Evre 2	136	72,3
	GFR 30-59 Evre 3	35	18,7
	GFR 0-29 Evre 4 ve Evre 5	17	9,0
Gastrektomi Operasyonu Öyküsü	Yok	178	94,7
	Var	10	5,3

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların böbrek yetmezliği skalası incelendiğinde, %72,3 oranında GFR>60 evre 1 ve evre 2, %18,7 oranında GFR 30-59 evre 3, %9,0 oranında GFR 0-29 evre 4 ve evre 5 olduğu görülmektedir.

Hastaların gastrektomi operasyonu öyküsü incelendiğinde %94,7 oranında gastrektomi operasyonu öyküsünün olmadığı görülmektedir.

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların kullandıkları ilaçlara ilişkin frekans dağılımı Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 10 Palyatif Servisteki Hastaların Metformin Kullanımına İlişkin Dağılımları N=188

		f	%
Metformin	Yok	166	88,3
	Var	22	11,7

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların %11,7 oranında metformin kullandığı görülmektedir.

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların beslenme tipi ve c-reaktif protein düzeyine ilişkin frekans dağılımı Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11 Palyatif Servisteki Hastaların Beslenme Tipi ve C-Reaktif Protein Düzeyine İlişkin Dağılımları N=188

		f	%
Beslenme Tipi	Oral	137	72,9
	Enteral	20	10,6
	Parenteral	31	16,5
C Reaktif Protein Düzeyi	0-6 Normal	42	22,3
	6+ Yüksek	146	77,7

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların beslenme tipi incelendiğinde, %72,9 oranında oral, %10,6 oranında enteral, %16,5 oranında parenteral olarak beslendiği ve c reaktif protein düzeyinin ise %22,3 oranında normal ve %77,7 oranında yüksek olduğu görülmektedir.

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre B12 düzeyine ilişkin frekans dağılımı Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12 Palyatif Servisteki Hastaların Son Yatışında İlk bakılan B12 Düzeyine göre Dağılımları N=188

		f	%
Hastanın Son Yatışındaki B12 Düzeyi	0-199 düşük	39	20,7
	200-499 normal	69	36,7
	500-999 yüksek	40	21,3
	1000 ve üzeri çok yüksek	40	21,3

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre B12 düzeyi incelendiğinde, %20,7 oranında düşük, %36,7 oranında normal, %21,3 oranında yüksek ve %21,3 oranında çok yüksek olduğu görülmektedir.

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların servis takibi sonlanım nedenine ilişkin frekans dağılımı Tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13 Palyatif Servisteki Hastaların Servis Takibi Sonlanım Nedenine göre Dağılımları N=188

		f	%
Servis Takibi Sonlanım Nedeni	Taburcu	111	59,0
	Yoğun Bakıma Sevk	35	18,6
	Başka Servise Devir	8	4,3
	Ex	34	18,1

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların servis takibi sonlanım nedeni incelendiğinde, %59,0 oranında taburcu, %18,6 oranında yoğun bakıma sevk, %4,3 oranında başka servise devir, %18,1 oranında ex olduğu görülmektedir.

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan B12 düzeyinin hastalara ait unsurlara göre dağılımı Tablo 14'te sunulmuştur.

Tablo 14 Palyatif Servisteki Hastaların Son Yatışında İlk Bakılan B12 Düzeyinin Hastalara Ait Unsurlara Göre Dağılımı

		Düşük		Normal		Yüksek		Çok yüksek		
	N	N	%	N	%	N	%	N	%	p*
Cinsiyet										
Kadın	94	21	53,8%	36	52,2%	21	52,5%	16	40,0%	.560
Erkek	94	18	46,2%	33	47,8%	19	47,5%	24	60,0%	
Onkolojik Tanı										
Gastro İntestinal Sistem Malignitesi	41	7	17,9%	15	21,7%	7	17,5%	12	30,0%	.157

Jinekolojik Malignite	22	8	20,5%	11	15,9%	3	7,5%	0	0,0%	
Meme Malignitesi	26	6	15,4%	9	13,0%	8	20,0%	3	7,5%	
Solunum Sistemi Malignitesi	23	3	7,7%	10	14,5%	5	12,5%	5	12,5%	
Genitoüriner Sistem Malignitesi	14	3	7,7%	3	4,3%	5	12,5%	3	7,5%	
Hepatobilier Malignite	4	0	0,0%	3	4,3%	0	0,0%	1	2,5%	
Santral Sinir Sistemi Malignitesi	9	2	5,1%	4	5,8%	2	5,0%	1	2,5%	
Kolorektal Maligniteler	32	7	17,9%	4	5,8%	3	7,5%	3	7,5%	
Diğer Maligniteler	17	3	7,7%	10	14,5%	7	17,5%	12	30,0%	
Karaciğer Metastaz Varlığı										
Yok	143	36	92,3%	58	84,1%	26	65,0%	23	57,5%	**.000**
Var	45	3	7,7%	11	15,9%	14	35,0%	17	42,5%	
Akciğer Metastaz Varlığı										
Yok	152	35	89,7%	59	85,5%	29	72,5%	29	72,5%	**.047**
Var	36	4	10,3%	10	14,5%	11	27,5%	11	27,5%	
Kemiğe Metastaz Varlığı										
Yok	160	34	87,2%	60	87,0%	34	85,0%	32	80,0%	.767
Var	28	5	12,8%	9	13,0%	6	15,0%	8	20,0%	
Beyne Metastaz Varlığı										
Yok	170	37	94,9%	62	89,9%	36	90,0%	35	87,5%	.724
Var	18	2	5,1%	7	10,1%	4	10,0%	5	12,5%	
Hastane Yatış Sebebi										

Radyoterapi Amaçlı	67	24	61,5%	26	37,7%	10	25,0%	7	17,5%	
Beslenme Palyasyonu	20	1	2,6%	11	15,9%	4	10,0%	4	10,0%	**.002**
Ağrı Palyasyonu	7	2	5,1%	2	2,9%	3	7,5%	0	0,0%	
Genel Durum Bozukluğu	45	8	20,5%	15	21,7%	11	27,5%	11	27,5%	
Beslenme + Ağrı Palyasyonu	49	4	10,3%	15	21,7%	12	30,0%	18	45,0%	
Kemoterapi ve Radyoterapi Alma Durumu										
Kemoterapi	57	17	43,6%	31	44,9%	11	27,5%	14	35,0%	
Radyoterapi	20	10	25,6%	22	31,9%	12	30,0%	13	32,5%	.541
Radyoterapi + Kemoterapi	38	5	12,8%	7	10,1%	4	10,0%	4	10,0%	
Hiçbiri	73	7	17,9%	9	13,0%	13	32,5%	9	22,5%	
Hastanın Komorbidite Sayısı										
Komorbiditesi Yok	95	22	56,4%	38	55,1%	18	45,0%	17	42,5%	
1 Komorbidite	42	5	12,8%	13	18,8%	9	22,5%	15	37,5%	**.023**
2 Komorbidite	38	11	28,2%	15	21,7%	10	25,0%	2	5,0%	
3 ve Üstü Komorbidite	13	1	2,6%	3	4,3%	3	7,5%	6	15,0%	
Diabetes Mellitus Öyküsü										
Yok	146	30	76,9%	53	76,8%	30	75,0%	33	82,5%	.863
Var	42	9	23,1%	16	23,2%	10	25,0%	7	17,5%	
Hipertansiyon Öyküsü										
Yok	111	27	69,2%	41	59,4%	21	52,5%	22	55,0%	.447
Var	77	12	30,8%	28	40,6%	19	47,5%	18	45,0%	
Kardiyovasküler Hastalık Öyküsü										

Yok	159	34	87,2%	62	89,9%	32	80,0%	31	77,5%	.278
Var	29	5	12,8%	7	10,1%	8	20,0%	9	22,5%	
Hiperlipidemi Öyküsü										
Yok	172	35	89,7%	65	94,2%	37	92,5%	35	87,5%	.642
Var	16	4	10,3%	4	5,8%	3	7,5%	5	12,5%	
Böbrek Yetmezliği Skalası										
GFR>60 Evre 1 ve Evre 2	136	30	76,9%	53	76,8%	26	65,0%	27	67,5%	.581
GFR 30-59 Evre 3	35	7	17,9%	12	17,4%	9	22,5%	7	17,5%	
GFR 0-29 Evre 4 ve Evre 5	17	2	5,1%	4	5,8%	5	12,5%	6	15,0%	
Gastrektomi Operasyonu Öyküsü										
Yok	178	36	92,3%	66	95,7%	39	97,5%	37	92,5%	.665
Var	10	3	7,7%	3	4,3%	1	2,5%	3	7,5%	
Metformin										
Yok	166	33	84,6%	60	87,0%	35	87,5%	38	95,0%	.494
Var	22	6	15,4%	9	13,0%	5	12,5%	2	5,0%	
Beslenme Tipi										
Oral	137	37	94,9%	46	66,7%	30	75,0%	24	60,0%	**.011**
Enteral	20	0	0,0%	8	11,6%	6	15,0%	6	15,0%	
Parenteral	31	2	5,1%	15	21,7%	4	10,0%	10	25,0%	
C-Reaktif Protein Düzeyi										
0-6 Normal	42	14	35,9%	17	24,6%	6	15,0%	5	12,5%	**.049**
6+ Yüksek	146	25	64,1%	52	75,4%	34	85,0%	35	87,5%	
Servis Takibi Sonlanım Nedeni										
Taburcu	111	34	87,2%	41	59,4%	21	52,5%	15	37,5%	**.000**

Yoğun Bakıma Sevk	35	4	10,3%	13	18,8%	12	30,0%	6	15,0%	
Başka Servise Devir	8	1	2,6%	2	2,9%	3	7,5%	2	5,0%	
Ex	34	0	0,0%	13	18,8%	4	10,0%	17	42,5%	

*Ki-Kare testi kullanılmıştır. %: Sütun Yüzdesi

Tablo 13'e göre palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre B12 düzeyi ile onkolojik tanı, kemiğe metastaz, beyne metastaz, kemoterapi ve radyoterapi alma durumu, hastalık öyküleri, böbrek yetmezliği skalası ve gastrektomi operasyonu öyküsü, kullandıkları ilaç dağılımları arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmektedir ($p>0.05$).

Tablo 13'e göre palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre B12 düzeyi ile karaciğer metastazı dağılımları arasında anlamlı bir farkın olduğu görülmektedir ($p<0.05$).

Karaciğer metastazı olmayan palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre düşük B12 oranının (%92,3) karaciğer metastazı olan hastaların düşük B12 oranından (%7,7) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Karaciğer metastazı olmayan palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre normal B12 oranının (%84,1) karaciğer metastazı olan hastaların normal B12 oranından (%15,9) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Karaciğer metastazı olmayan palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre yüksek B12 oranının (%65,0) karaciğer metastazı olan hastaların yüksek B12 oranından (%35,0) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Karaciğer metastazı olmayan palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre çok yüksek B12 oranının (%57,5) karaciğer metastazı olan hastaların çok yüksek B12 oranından (%42,5) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 13'e göre palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre B12 düzeyi ile akciğer metastazı dağılımları arasında anlamlı bir farkın olduğu görülmektedir ($p<0.05$).

Akciğer metastazı olmayan palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre düşük B12 oranının (%89,7) akciğer metastazı olan hastaların düşük B12 oranından (%10,3) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Akciğer metastazı olmayan palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre normal B12 oranının (%85,5) akciğer metastazı olan hastaların normal B12 oranından (%14,5) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Akciğer metastazı olmayan palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre yüksek B12 oranının (%72,5) akciğer metastazı olan hastaların yüksek B12 oranından (%27,5) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Akciğer metastazı olmayan palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre çok yüksek B12 oranının (%72,5) akciğer metastazı olan hastaların çok yüksek B12 oranından (%27,5) daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 13'e göre palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan B12 düzeyi ile hastane yatış sebebi dağılımları arasında anlamlı bir farkın olduğu görülmektedir ($p<0.05$).

Radyoterapi amaçlı palyatif serviste yatan hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre düşük B12 oranının (%61,5) beslenme palyasyonu amaçlı (%2,6), ağrı palyasyonu amaçlı (%5,1) ve genel durum palyasyonu amaçlı (%20,5) hastanede yatan hastaların düşük B12 oranından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Radyoterapi amaçlı palyatif serviste yatan hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre normal B12 oranının (%37,7) beslenme palyasyonu amaçlı (%15,9), ağrı palyasyonu amaçlı (%2,9) ve genel durum palyasyonu

amaçlı (%21,7) hastanede yatan hastaların normal B12 oranından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Genel durum palyasyonu amaçlı palyatif serviste yatan hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre yüksek B12 oranının (%27,5) beslenme palyasyonu amaçlı (%10,0), ağrı palyasyonu amaçlı (%7,5) ve radyoterapi amaçlı (%25,0) hastanede yatan hastaların yüksek B12 oranından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Genel durum palyasyonu amaçlı palyatif serviste yatan hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre çok yüksek B12 oranının (%27,5) beslenme palyasyonu amaçlı (%10,0), ağrı palyasyonu amaçlı (%0,0) ve radyoterapi amaçlı (%17,5) hastanede yatan hastaların çok yüksek B12 oranından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 13'e göre palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre B12 düzeyi ile komorbidite sayısı arasında anlamlı bir farkın olduğu görülmektedir ($p<0.05$).

Komorbiditesi olmayan palyatif serviste yatan hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre düşük B12 oranının (%56,4) 1 komorbiditesi olan (%12,8), 2 komorbiditesi olan (%28,2) ve 3 komorbiditesi olan (%2,6) hastaların düşük B12 oranından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Komorbiditesi olmayan palyatif serviste yatan hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre normal B12 oranının (%55,1) 1 komorbiditesi olan (%18,8), 2 komorbiditesi olan (%21,7) ve 3 ve üzeri komorbiditesi olan (%4,3) hastaların normal B12 oranından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Komorbiditesi olmayan palyatif serviste yatan hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre yüksek B12 oranının (%45,0) 1 komorbiditesi olan (%22,5), 2 komorbiditesi olan (%25,0) ve 3 ve üstü komorbiditesi olan (%7,5) hastaların yüksek B12 oranından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Komorbiditesi olmayan palyatif serviste yatan hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre çok yüksek B12 oranının (%42,5) 1

komorbiditesi olan (%37,5), 2 komorbiditesi olan (%5,0) ve 3 ve üzeri komorbiditesi olan (%15,0) hastaların çok yüksek B12 oranından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 13'e göre palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre B12 düzeyi ile beslenme tipi dağılımları arasında anlamlı bir farkın olduğu görülmektedir ($p<0.05$).

Palyatif serviste yatan hastaların son yatışlarındaki ilk laboratuvar değerlerine göre, oral beslenen hastalarda düşük B12 oranının %94,9 olduğu tespit edilmiştir. Bu oran, enteral beslenen hastalarda %0,0 ve parenteral beslenen hastalarda %5,1 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar, oral beslenen hastaların düşük B12 seviyelerine daha fazla eğilimli olduğunu göstermektedir.

Palyatif serviste yatan hastaların son yatışlarında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre, oral olarak beslenen hastalarda normal B12 oranının %66,7 olduğu tespit edilmiştir. Bu oran, enteral olarak beslenen hastalarda %11,6 ve parenteral olarak beslenen hastalarda %21,7 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar, oral beslenen hastaların normal B12 seviyelerine daha fazla sahip olduğunu göstermektedir.

Palyatif serviste yatan hastaların son yatışlarında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre, oral olarak beslenen hastalarda yüksek B12 oranının %75,0 olduğu belirlenmiştir. Bu oran, enteral olarak beslenen hastalarda %15,0 ve parenteral olarak beslenen hastalarda %10,0'dur. Bu sonuçlar, oral beslenen hastalarda yüksek B12 seviyelerinin daha yaygın olduğunu göstermektedir.

Palyatif serviste yatan hastaların son yatışlarında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre, oral olarak beslenen hastalarda çok yüksek B12 oranının %60,0 olduğu belirlenmiştir. Bu oran, enteral olarak beslenen hastalarda %15,0 ve parenteral olarak beslenen hastalarda %25,0'dur. Bu sonuçlar, oral beslenen hastalarda çok yüksek B12 seviyelerinin daha yaygın olduğunu göstermektedir.

Tablo 13'e göre palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre B12 düzeyi ile reaktif protein düzeyi arasında anlamlı bir farkın olduğu görülmektedir ($p<0.05$).

C Reaktif protein düzeyi yüksek olan palyatif serviste yatan hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre düşük B12 oranının (%64,1) reaktif protein düzeyi normal olan (%35,9) hastaların düşük B12 oranından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

C Reaktif protein düzeyi yüksek olan palyatif serviste yatan hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre normal B12 oranının (%75,4) reaktif protein düzeyi normal olan (%24,6) hastaların normal B12 oranından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

C Reaktif protein düzeyi yüksek olan palyatif serviste yatan hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre yüksek B12 oranının (%85,0) reaktif protein düzeyi normal olan (%15,0) hastaların yüksek B12 oranından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

C Reaktif protein düzeyi yüksek olan palyatif serviste yatan hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre çok yüksek B12 oranının (%87,5) reaktif protein düzeyi normal olan (%12,5) hastaların çok yüksek B12 oranından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 13'e göre palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre B12 düzeyi ile servis takibi sonlanım nedeni arasında anlamlı bir farkın olduğu görülmektedir ($p<0.05$).

Taburcu olan hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre düşük B12 oranının %87,2 olduğu belirlenmiştir. Bu oran, yoğun bakıma sevk edilen hastalarda %10,3, başka bir servise devir edilen hastalarda %2,6 ve Ex olan hastalarda %0,0'dır. Bu veriler, Ex olan hastalarda B12 seviyelerinin daha yüksek, taburcu edilen hastalarda ise daha düşük olduğunu göstermektedir.

Taburcu olan hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre normal B12 oranının (%59,4) yoğun bakıma sevk edilen (%18,8), başka servise devredilen (%2,9) ve Ex olan (%18,8) hastaların normal B12 oranından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Taburcu olan hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre yüksek B12 oranının (%52,5) yoğun bakıma sevk edilen (%30,0), başka servise

devredilen (%7,5) ve Ex olan (%10,0) hastaların yüksek B12 oranından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Ex olan hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre çok yüksek B12 oranının (%42,5) yoğun bakıma sevk edilen (%15,0), başka servise devredilen (%5,0) ve taburcu olan (%37,5) hastaların çok yüksek B12 oranından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında İlk Bakılan B12 düzeyi ile hastaların yaşı arasındaki farklılaşmaya ilişkin sonuçlar Tablo 14'te sunulmuştur.

Tablo 15 Palyatif Servisteki Hastaların Son Yatışında İlk Bakılan B12 Düzeyi ile Hastaların Yaş Ortalaması Arasındaki Farklılaşma Sonuçları

Değişken	***B12 düzeyi***	**N**	**X̄**	**SS**	**F**	**p**
Yaş	Düşük	39	64,74	11,60	,327	,806
	Normal	69	63,45	12,62		
	Yüksek	40	64,70	12,93		
	Çok yüksek	40	65,80	11,57		

Palyatif Servisteki Hastaların Son Yatışında İlk Bakılan B12 Düzeyi ile Hastaların Yaş Ortalaması Arasındaki Farklılaşmaya İlişkin Pearson Korelasyon Testi Sonuçları

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan B12 düzeyi ile hastaların yaşı arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmektedir ($p>0.05$).

Dışlanma Kriterleri Nedeniyle Çalışmaya Alınamayan Hastalara İlişkin Dağılıma ilişkin sonuçlar tablo 15'te sunulmuştur.

5. TARTIŞMA

Araştırmada incelenen hastaların yaş dağılımları 31 ila 89 yaş arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 64.48'dir. Cinsiyet dağılımı ise %50 kadın ve %50 erkek olarak belirlenmiştir. İncelenen hastaların malignite türleri çeşitli olup en sık gastrointestinal sistem maligniteleri görülmüştür (%21,8). Metastaz durumları incelendiğinde ise karaciğer metastazlarının öne çıktığı (%23,9) gözlenmiştir. Tedavi amaçları arasında ağrı palyasyonu en sık başvurulan palyatif tedavi sebebi olarak görülmektedir (%35,6). Bu bulgular, onkoloji palyatif serviste yatan hastaların heterojen bir grup olduğunu ve vitamin B12 yüksekliğinin kökenini belirlemede birçok faktörün dikkate alınması gerektiğini, ayrıca yüksek B12 seviyelerinin kanser gibi mortal hastalıklarda prognostik bir belirteç olabileceği ve B12 hipervitaminemisi ile komorbidite sayısı arasında anlamlı bir ilişki olduğu vurgulamaktadır. Bu faktörler arasında hastaların malignite türleri, metastaz durumları ve tedavi amaçları gibi etmenler değerlendirilmiştir.

Radyoterapi amaçlı palyatif serviste yatan hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre düşük B12 oranının (%61,5); beslenme palyasyonu amaçlı (%2,6), ağrı palyasyonu amaçlı (%5,1) ve genel durum palyasyonu amaçlı (%20,5) hastanede yatan hastaların düşük B12 oranından daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Literatürde radyoterapi tedavisi alan hastalarda tedavi sonunda serum kobalamin seviyelerinin anlamlı ölçüde düştüğünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin Guren ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yayınlanan çalışmada rektal karsinom sebebiyle pelvik radyoterapi alan 54 hasta prospektif olarak incelenmiştir. Radyoterapi sürecinin sonunda ölçülen serum B12 seviyelerinde anlamlı ölçüde düşme görülmüştür (136). Pelvik radyoterapi alan hastalarda serum B12 seviyesinin azalması çeşitli nedenlere bağlı olabilmektedir. Abdominal ve pelvik radyoterapi, radyasyon enteritine sebep olarak ince bağırsak mukozasına hasara yol açabilmektedir. Radyasyon; mukozaya zarar vererek bağırsak yüzey alanını azaltır, geçirgenliği artırır ve emilimi engellediği gösterilmiştir. Bu akut etkiler genellikle ishal ile sonuçlanır. Mukozanın emilim alanı ve kapasitesi azalır, bu da malabsorbsiyona yol açar. Bağırsak hasarının geç belirtileri ise birkaç ay sonra ortaya

çıkabilir ve iltihaplı, vasküler endarterit ve fibrozis gibi submukozal lezyonlarla karakterizedir. Bu durum, darlıklar, fistüller, bakteri florasında değişiklikler ve ishal gibi sorunlara neden olabilmektedir. Özellikle terminal ileum; rektal kanser veya diğer pelvik malignitelerin tedavisi sırasında radyasyon alanında yer alması nedeniyle hasara daha fazla duyarlı olabilir (137, 138).

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan B12 düzeyi ile hastane yatış sebebi dağılımları arasında anlamlı bir farkın olduğu görülmektedir. Palyatif bakım ünitesinde genel durum palyasyonu amaçlı yatan hastaların son yatışlarında ilk laboratuvar değerlerine göre yüksek B12 seviyelerinin; beslenme palyasyonu (%10,0), ağrı palyasyonu (%7,5) ve radyoterapi (%25,0) amaçlı yatan hastalardan daha sık olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde, çok yüksek B12 seviyeleri; genel durum palyasyonu amaçlı hastalarda (%27,5), beslenme desteği amaçlı hastalarda (%10,0) ve radyoterapi tedavisi gören hastalarda (%17,5) daha sık gözlenmiştir. Genel durum palyasyonu için yatan hastalardaki yüksek B12 seviyelerinin nedeni, hastaların genel sağlık durumundaki bozulmaya bağlı olabilir. Genel durumu kötü olan onkolojik hastalarda, B12 seviyelerinin yükselebildiği bilinmektedir (139). Bu nedenle, genel durum palyasyonu için yatan hastalardaki yüksek B12 seviyelerinin, hastaların genel sağlık durumundaki kötüleşme ile ilişkili olduğu düşünülebilir (140, 141). Bilimsel kaynaklar incelendiğinde genel durum bozukluğu sebebi ile takip edilen hastalarda serum B12 seviyesinin normal gruplara göre daha yüksek seyredebildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. 2003 ve 2010 yılları arasında Sviri ve arkadaşları tarafından 2239 hastanın prospektif olarak incelenmesi ile yapılan bir araştırmada genel durum bozukluğu ile takip edilen hastalardaki serum B12 seviyeleri incelenmiştir. Çalışmada 663 hastanın klinik seyrinde serum B12 seviyelerinde artış gözlenmiş ve bu hasta grubunda diğer hastalara göre 90 günlük izlemde mortalite oranları anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (142).

Vitamin B12'nin yüksek serum seviyeleri; böbrek yetmezliği, kanser, hematolojik maligniteler (örneğin, akut ve kronik lösemiler), polisitemia vera, hipereosinofilik sendrom ve karaciğer hastalığı gibi durumlarda görülebilmektedir

(143). Artmış hepatik yıkım, karaciğer tarafından Vitamin B12'nin temizlenmesinin azalması, karaciğer tarafından transcobalamin II üretiminin azalması ve bu nedenle periferik dokular tarafından alımın azalması ve terapötik uygulamalar gibi bir dizi mekanizma artmış serum B12 seviyelerine sebep olabilmektedir (144). Bazı durumlarda ise dolaşan yükselmiş kobalamin bağlayıcı protein (haptokorrin) ve yükselmiş plazma kobalamin seviyelerine neden olan antikorlar da hiperkobalaminemiye neden olabilmektedir (145). Ayrıca, kritik hastalarda serum Vitamin B12 seviyeleri ile sepsis belirteçleri (örneğin, C-reaktif protein seviyeleri) ve Kademeli Organ Yetmezlik Değerlendirme (SOFA) skoru arasında ilişki gösterilmiştir (146). Yüksek Vitamin B12 seviyeleri ile artmış mortalite arasındaki patojenik mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Yoğun bakım kabulü sırasında ölçülen serum Vitamin B12 seviyesi henüz kritik hastalarda bağımsız bir risk faktörü veya sonuç belirteci olarak değerlendirilmemektedir (147). Öte yandan özel olarak beslenme palyasyonu için onkoloji palyatif serviste takip edilen hastalarda daha düşük B12 seviyelerinin görülmesinin yetersiz alımla ilişkili olduğu düşünülebilir. Onkolojik tanılı hastalarda bulantı, kusma ve iştahsızlık gibi sebeplerle oral beslenmenin azalması, hayvansal gıda ile vücuda alınan B12 vitamininin serumda düşük seviyede ölçülmesine sebep olabilmektedir (148). Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda vitamin B12 yüksekliği olabildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Böbrekler vitamin B12'nin idrarla atılmasını sağlamaktadır. Ancak, böbrek yetmezliği durumunda bu işlev bozulabilir, bu da vücudun B12 vitamini miktarını normalden daha az idrarla atmasına neden olabilir. Sonuç olarak, böbrek yetmezliği olan hastalarda serumda yüksek B12 seviyeleri gözlemlenebilir. Ayrıca, bu durum bazen hematopoetik sistemin bozulmasıyla da ilişkilendirilebilir ve B12'nin dolaşımda daha uzun süre kalmasına neden olabilir. Ancak, bu durum nadir görülür ve genellikle diğer semptomlarla birlikte değerlendirilir. (149).

Çalışmada incelenen hastalarda bakılan laboratuvar değerlerine göre B12 düzeyi ile akciğer metastazı ve karaciğer metastazı dağılımları arasında anlamlı bir farkın olduğu görülmektedir ($p<0.05$). Metastatik kanser hastalarında B12 seviyesinde anlamlı değişimler olabildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. 2017 yılında Oh ve arkadaşları tarafından Seul'de gerçekleştirilen çalışmada B12

seviyeleri ve metastaz ilişkisi incelenmiştir. Metastatik kanser hastalarında serum vitamin B12 seviyelerinin sağkalımı tahmin etmede bir faktör olabileceği hipotezi üzerine yapılan bu retrospektif çalışmada, toplamda 523 hasta incelenmiştir. Yüksek serum B12 seviyelerinin, metastatik kanser hastalarında non metastatik hastalara göre daha yüksek seyrettiği görülmüştür. Bu çalışmada yüksek B12 seviyelerinin daha kısa sağkalım süreleri ile ilişkili olabileceği ve B12 seviyelerin bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilebileceği sonucuna varılmıştır. Özellikle karaciğer lezyonu olmayan hastalarda da benzer bulgular gözlemlenmiştir. Ancak, bu bulguların doğrulanması için daha geniş kapsamlı kohort çalışmalarına ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır (150).

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre B12 düzeyi ile beslenme tipi dağılımları arasında anlamlı bir farkın olduğu görülmektedir ($p<0.05$). Oral, enteral ve parenteral yoldan beslenen hastalarda B12 seviyelerinin değişiklik gösterebildiğini ifade eden çalışmalar bulunmaktadır. Muscaritoli ve arkadaşları tarafından ileri evre kanser hastalarında oral ve parenteral beslenme tipleri ile serum vitamin seviyelerinin araştırıldığı bir derleme çalışmasında parenteral nütrisyon sağlanan ileri evre kanser hastalarında oral beslenen hastalara göre daha optimal vitamin D ve vitamin B12 seviyeleri saptanmıştır (151). Hastanede yatan kanserli hastaların yarısından fazlası ve kanserli hastaların neredeyse %30'u beslenme yetersizliği ile karşı karşıyadır. Kanser kaşeksisinin ileri evre kanser hastalarının %80'inde bulunabileceği göz önüne alınmalıdır. Beslenme yetersizliği ve buna bağlı olarak kilo kaybı, kanser hastalarının sağkalımı için bilinen risk faktörlerindendir ve bu durum morbidite ve mortalite oranlarını artırmaktadır. Aslında, kanser kaşeksisi, besin sağlanması ile dokuların anabolizması arasındaki uyumsuzlukla karakterize edilen karmaşık bir kronik yıkım sendromudur ve ilerleyici kas ve yağ kaybıyla birlikte görülmektedir. Onkolojik hastalarda oral, enteral ve parenteral beslenme yöntemleri arasında B12 seviyelerindeki farklılıkların temel nedenleri arasında sindirim sistemi sorunları, malabsorbsiyon durumları, cerrahi müdahaleler ve kanser tedavisiyle ilişkili metabolik değişiklikler yer almaktadır. Bazı kanser hastalıkları veya tedavileri sindirim sistemi fonksiyonlarını bozabilmekte ve besinlerin emilimini

engelleyebilmektedir. Özellikle mide veya bağırsak cerrahisi gerektiren durumlarda, B12 vitamini emilimi önemli ölçüde azalabilmektedir. Gastrektomi sonrasında, mide tamamen veya kısmen çıkarıldığı için B12 vitamini emilimi olumsuz etkilendiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (152) Mide, asidik bir ortam oluşturarak ve intrinsik faktör adı verilen bir protein salgılayarak B12 vitamininin bağırsaklardan emilimini sağlamaktadır. Ancak, mide cerrahisi sırasında bu süreç bozulur ve B12 vitamininin emilimi azalır (35). Ayrıca, kanser tedavisi sırasında kullanılan ilaçlar ve radyoterapi gibi yöntemler sindirim sistemi üzerinde yan etkilere neden olabilmekte ve bu da B12 emilimini olumsuz etkileyebilmektedir. Bununla birlikte, kanser hastalarının yaşadığı iştah kaybı, kilo kaybı ve yorgunluk gibi semptomlar da beslenme alışkanlıklarını etkileyerek B12 vitamini alımını azaltabilir (153, 154).

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre B12 düzeyi ile servis takibi sonlanım nedeni arasında anlamlı bir farkın olduğu görülmektedir ($p<0.05$). Araştırmamızda ele alınan servis takibi sonlanım nedenleri açısından hastaların ölüm, yoğun bakıma sevk, başka servise devir ve taburculuk durumları araştırılmıştır. Klinik takipte yüksek mortalite ile seyreden kanser hastalarında serum B12 seviyelerinin, daha uzun surviye sahip hastalara göre yüksek seyrettiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu durum, kanser gibi ilerleyici ve mortal seyredebilen hastalıklarda B12 seviyelerinin mortalite açısından prognostik değere sahip olabileceği fikrini akla getirmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde B12 seviyesi ile mortalite ilişkisini ortaya koyan önemli çalışmalar görülmektedir. Salles ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yayımlanan makalede, Cenova'da median yaşı 84,1 olan 488 solid tümör ve hematolojik malignite tanılı hastanın geriatri polikliniklerinde yapılan ölçümlerinde serum B12 seviyeleri ile 2 yıllık sağ kalımları arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu incelemede elde edilen verilere göre yüksek B12 seviyelerinin mortal seyreden hastalarda anlamlı ölçüde daha fazla gözlendiği görülmüştür (155). Capello ve arkadaşları tarafından 2017-2022 yılları arasında İtalya'nın Pavia şehrinde yürütülen çalışmada da yüksek serum B12 seviyeleri ile mortalite ve hastane yatış süreleri arasındaki ilişki incelenmiştir. 1373 yetişkin hastanın 5 yıl boyunca prospektif incelendiği bu çalışmada, yüksek plazma vitamin B12 konsantrasyonlarının yetişkin

hastalarda mortal seyir ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, yüksek vitamin B12 düzeylerinin, hastanede kalış süresinin uzamasıyla da ilişkili olduğu belirlenmiştir (156). Eduin ve arkadaşları tarafından 2014 Ağustos ile 2018 Aralık tarihleri arasında gerçekleştirilmiş olan retrospektif bir gözlemsel analizde ise iç hastalıkları kliniğinde takip edilen 330 hasta incelenmiş olup, yüksek plazma vitamin B12 seviyelerine (>600 pmol/l) sahip 165 hasta ile, aynı dönemde normal B12 seviyelerine sahip rastgele bir örnekleme alınmış 165 hasta karşılaştırılmıştır. Hastaların demografik, klinik ve komorbid özellikleri hastaneye yatışları sırasında değerlendirilmiştir. Başlıca sonuç olarak, yüksek B12 seviyelerine sahip hastaların birinci yıl içinde tüm nedenlere bağlı ölüm oranı, normal B12 seviyelerine sahip hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Çoklu değişkenli analiz, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, yoğun bakım ünitesine yatış, albumin seviyesi ve solid kanser veya otoimmün hastalık varlığına göre düzeltilmiş Cox oransal tehlike regresyon modeli kullanılarak yapılmış ve yüksek B12 seviyelerinin, takip eden bir yıl içinde ölüm riski ile önemli ölçüde ilişkilendirildiği sonucuna varılmıştır. Bu bulgular, iç hastalıkları bölümünde hastaneye yatırılan hastalarda yaş, kanser veya eşlik eden hastalıklar bağımsız olarak, kısa vadeli mortalite riskinin yüksekliğinin erken bir uyarı göstergesi olarak yüksek B12 seviyelerinin prognostik belirteç olabileceğini göstermektedir (157, 158). Literatür incelendiğinde terminal dönemde kabul edilen hastalarda serum B12 seviyelerinin mortalite açısından belirteç olarak kullanılabileceğini öneren çalışmalar bulunmaktadır. 2020 yılında yayınlanan bir makalede Jose ve arkadaşları Hollanda'nın Groningen şehrindeki 5571 kişinin tüm nedenlere bağlı ölümleri ve ilişkili faktörler incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında yüksek plazma vitamin B12 konsantrasyonlarının tüm nedenlere bağlı ölümle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgunun, vitamin B12 konsantrasyonlarının yaşam süresi üzerindeki etkisi ve mortalite ile ilişkisini anlamak için önemli bir adım olduğu vurgulanmıştır (159). Aksoy ve arkadaşları tarafından 2006 ve 2011 yılları arasında akut iskemik inme ile hastaneye başvuran 272 hastanın serum B12 seviyeleri ile prognozları arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada da serum B12 seviyesinin kötü prognoz ile ilişkili olabileceği ancak mortalite belirteci olarak

kullanılabilmesi için daha geniş gruplarda prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır (160).

Palyatif serviste yatarak tedavi gören hastaların son yatışında ilk bakılan laboratuvar değerlerine göre B12 düzeyi ile komorbidite sayısı arasında anlamlı bir farkın olduğu görülmektedir ($p<0.05$). Bu veri ışığında komorbidite durumu ile serum vitamin B12 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmektedir. Literatürde benzer bulguların görüldüğü çalışmalar bulunmaktadır. Zulfiqar ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yürütülen çalışmada B12 hipervitaminemisi ile ilişkili komorbid durumların sıklığı ve doğası belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmada, 190 geriatrik hastanın verileri kullanılmıştır ve komorbidite düzeyi ile B12 vitamininin anormal değerleri arasında istatistiksel anlamlılık görülmüştür. Ancak, bu ilişkiyi belirlemek için daha fazla sistematik bir araştırmaların gerekliliği vurgulanmıştır (161).

Çalışmanın güçlü yanları ve sınırlılıkları değerlendirildiğine çalışmanın en önemli güçlü yanlarından birinin, hastane kayıt sisteminin retrospektif olarak incelenmesi yoluyla elde edilen verilerin geniş bir zaman dilimini kapsaması olduğu görülmektedir. Çalışmanın, serum B12 seviyelerinin demografik özellikler, malignite türleri, metastaz durumları ve tedavi amaçları gibi çeşitli faktörlerle ilişkisini kapsamlı bir şekilde incelemesi, bu alandaki literatüre önemli katkılar sağlamıştır. Ek olarak, farklı beslenme yöntemlerinin (oral, enteral, parenteral) B12 seviyeleri üzerindeki etkilerinin detaylı bir şekilde ele alınması, özellikle parenteral beslenmenin daha optimal B12 seviyeleri sağlaması gibi bulgular, klinik uygulamalara yönelik önemli ipuçları sunmaktadır. Ayrıca, kanserli hastaların beslenme yetersizliği ve kaşeksi gibi durumların B12 seviyelerini nasıl etkilediği konusundaki tespitler, kanser hastalarının beslenme yönetimi ve tedavi stratejilerine yönelik pratik bilgiler içermektedir. Son olarak, serum B12 seviyelerinin prognostik bir belirteç olarak kullanılma potansiyelini ortaya koyması, kanser ve diğer mortal seyredebilen hastalıkların yönetiminde yeni yaklaşımlar geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Bu çalışmanın bulguları, yüksek B12 seviyelerinin özellikle kanser gibi ciddi hastalıklarda sağkalım ve mortalite ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Bununla birlikte, çalışmanın bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. İlk olarak, retrospektif bir çalışma olması, veri toplama sürecindeki eksiklikler ve yanlış kayıtlar gibi faktörlerin sonuçları etkileme potansiyelini artırmaktadır (162). Retrospektif çalışmalarda, verilerin toplanması sırasında olası önyargılar ve yanlışlıklar kaçınılmazdır ve bu durum çalışmanın iç geçerliliğini sınırlayabilir (163). İkinci olarak, serum B12 seviyelerinin yüksekliğinin etiyolojisi ile ilgili daha fazla bilgi gereklidir. Çalışmada B12 seviyelerinin demografik özellikler, malignite türleri ve diğer klinik değişkenlerle ilişkisi incelenmiş olsa da, B12 seviyelerindeki değişikliklerin nedenlerini tam olarak anlamak için daha kapsamlı biyokimyasal analizler ve ileri tetkiklerin yapılması gerekmektedir. Ayrıca, çalışma yalnızca bir hastanede gerçekleştirildiği için, bulguların farklı popülasyonlar ve hastane ortamlarında genelleştirilebilirliği sınırlıdır. Çalışmanın tek bir merkezde yürütülmesi, sonuçların diğer coğrafi bölgeler ve farklı hasta grupları için geçerliliğini sorgulama gereğini doğurmaktadır. Son olarak, çalışma B12 hipervitaminemisi ile ilişkili komorbid durumların sıklığı ve doğasını incelemiş olmasına rağmen, bu ilişkinin daha detaylı bir şekilde belirlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda, prospektif çalışmaların yanı sıra randomize kontrollü çalışmaların yapılması, daha kesin ve genelleştirilebilir sonuçlar elde edilmesine olanak tanıyacaktır. Bu kısıtlılıklara rağmen, çalışma önemli bulgular ortaya koymakta ve B12 seviyelerinin klinik uygulamalarda nasıl kullanılabileceğine dair değerli bilgiler sunmaktadır. Ancak, bu bulguların doğrulanması ve genişletilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonucunda, onkoloji palyatif serviste takip edilen hastalarda serum B12 seviyelerinin, hastaların demografik özellikleri, malignite türleri, metastaz durumları ve tedavi amaçlarıyla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Yaş dağılımı, cinsiyet, malignite türü ve tedavi amacı gibi faktörlerin serum B12 seviyelerindeki değişiklikleri etkilediği belirlenmiştir. Özellikle radyoterapi uygulanan hastalarda serum B12 seviyelerinde düşüş gözlenmiş olup, bu durumun radyoterapinin yan etkileriyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Palyatif serviste yatan hastaların metastaz durumlarını incelediğimizde, karaciğer metastazının %23,9, akciğer metastazının %19,1, kemik metastazının %14,9 ve beyin metastazının %9,6 oranında olduğunu tespit edilmiştir. Hastaların metastaz profillerinin belirlenmesi, tedavi planlamasında ve sağlık hizmetlerinin yönlendirilmesinde önemli rol oynayabilecek veriler sunmuştur.

Beslenme tipi ile serum B12 seviyeleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Oral, enteral ve parenteral beslenme yöntemlerinin B12 seviyelerini etkilediği ve parenteral beslenme ile daha optimal B12 seviyelerine sahip olunabileceği bulunmuştur. Kanserli hastaların beslenme yetersizliği ve kanser kaşeksisinin B12 seviyelerini etkilediği, bunun da sindirim sistemi sorunları, malabsorbsiyon, cerrahi müdahaleler ve kanser tedavisi gibi faktörlerle ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Serum B12 seviyelerinin hastaların sağkalımı ve mortalite riski ile ilişkili olabileceği üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen bulgulara göre, yüksek B12 seviyelerinin mortal seyredebilen hastalıklarda, özellikle kanserde, prognostik bir belirteç olarak değerlendirilebileceği öne sürülmüştür. Çeşitli araştırmalar, serum B12 seviyelerinin hastaların sağkalımı ve mortalite riski ile ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, yüksek B12 seviyelerinin özellikle kanser gibi mortal seyredebilen hastalıklarda, prognostik bir belirteç olarak potansiyel değer taşıyabileceğine işaret etmektedir. Ancak çalışmalarda bu alandaki mevcut verilerin sınırlı olduğu ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir. Bu

çalışmaların kanser ve diğer mortal seyredebilen hastalıkların farklı tipleri üzerinde geniş katılımcı gruplarını içermesi mortalite ve B12 arasındaki ilişkinin daha kapsamlı şekilde ortaya konmasında önemlidir. Daha kapsamlı araştırmalar yüksek B12 seviyelerinin mortalite belirteci olarak kullanılmasına ve prognostik öneminin daha iyi anlaşılmasına, aynı zamanda klinik uygulamalara daha doğru bir şekilde entegre edilmesine yardımcı olacaktır.

Son olarak, serum B12 seviyeleri ile komorbidite sayısı arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiş olup, B12 hipervitaminemisi ile ilişkili komorbid durumların sıklığı ve doğasının incelenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bu ilişkinin daha detaylı bir şekilde belirlenmesi için daha fazla araştırma yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Elçigil A. Palyatif bakım hemşireliği. GulhaneMedicalJournal. 2012 Dec 1;54(4).
2. Lacombe V, Chabrun F, Lacout C, Ghali A, Capitain O, Patsouris A, Lavigne C, Urbanski G. Persistentelevation of plasma vitamin B12 is stronglyassociatedwithsolidcancer. ScientificReports. 2021 Jun 25;11(1):13361.
3. McIlfatrick S. Assessingpalliativecareneeds: views of patients, informalcarersandhealthcareprofessionals. Journal of advancednursing. 2007 Jan;57(1):77-86.
4. Fitzsimons D, Mullan D, Wilson JS, Conway B, Corcoran B, Dempster M, Gamble J, Stewart C, Rafferty S, McMahon M, MacMahon J. Thechallenge of patients' unmetpalliativecareneeds in the final stages of chronicillness. Palliativemedicine. 2007 Jun;21(4):313-22.
5. Stoneberg JN, vonGunten CF. Assessment of palliativecareneeds. AnesthesiologyClinics of North America. 2006 Mar 1;24(1):1-7.
6. ElMokhallalati Y, Bradley SH, Chapman E, Ziegler L, Murtagh FE, Johnson MJ, Bennett MI.Identification of patientswithpotentialpalliativecareneeds: a systematicreview of screeningtools in primarycare. Palliativemedicine. 2020 Sep;34(8):989-1005.
7. Creutzfeldt CJ, Engelberg RA, Healey L, Cheever CS, Becker KJ, Holloway RG, Curtis JR. Palliativecareneeds in theneuro-ICU. Critical caremedicine. 2015 Aug 1;43(8):1677-84.
8. Stephens FO, Aigner KR, Allen-Mersh TG. Basics of oncology. Springer International Publishing; 2016.
9. Schwartzberg L, Kim ES, Liu D, Schrag D. Precision oncology: who, how, what, when, andwhennot?.AmericanSociety of ClinicalOncologyEducationalBook. 2017 May 1;37:160-9.
10. Cady B. Basic principles in surgicaloncology. Archives of Surgery. 1997 Apr 1;132(4):338-46.
11. Boisteau E, Posseme C, DiModugno F, Edeline J, Coulouarn C, Hrstka R, Martisova A, Delom F, Treton, Eriksson LA, Chevet E. Anterior gradientproteins in gastrointestinalcancers: fromcellbiologytopathophysiology. Oncogene. 2022 Oct 14;41(42):4673-85.
12. Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. Neuropsychopharmacology. 2013 Jan;38(1):23-38.
13. Sharma KL, Bhatia V, Agarwal P, Kumar A. Gastrointestinalcancers: moleculargeneticsandbiomarkers. CanadianJournal of GastroenterologyandHepatology. 2018 Oct 18;2018.
14. Treanor D, Quirke P. Pathology of colorectal cancer. Clinical oncology. 2007 Dec 1;19(10):769-76.

15. Lucafò M, Curci D, Franzin M, Decorti G, Stocco G. Inflammatoryboweldiseaseand risk of colorectalcancer: An overviewfrompathophysiologytopharmacologicalprevention. Frontiers in pharmacology. 2021 Oct20;12:772101.
16. ISSA JP. The epigenetics of colorectal cancer. Annals of the New York Academy of Sciences. 2000 Jun;910(1):140-55.
17. Deans GT, Parks TG, Rowlands BJ, Spence RA. Prognostic factors in colorectal cancer. British journal of surgery. 1992 Jul;79(7):608-13.
18. Dulai PS, Sandborn WJ, Gupta S. Colorectalcanceranddysplasia in inflammatoryboweldisease: a review of diseaseepidemiology, pathophysiology, andmanagement. Cancerpreventionresearch. 2016 Dec 1;9(12):887-94.
19. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal cancer and nutrition. Nutrients. 2019 Jan 14;11(1):164.
20. Fearnhead NS, Wilding JL, Bodmer WF. Genetics of colorectal cancer: hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis. British medical bulletin. 2002 Dec 1;64(1):27-43.
21. Barresi V. Colorectalcancer: Frompathophysiologytonoveltherapeuticapproaches. Biomedicines. 2021 Dec 8;9(12):1858.
22. Shmuely H, Passaro D, Figer A, Niv Y, Pitlik S, Samra Z, Koren R, Yahav J. Relationship between Helicobacter pylori CagA status and colorectal cancer. The American journal of gastroenterology. 2001 Dec 1;96(12):3406-10.
23. Zuo Y, Jing Z, Bie M, Xu C, Hao X, Wang B. Association between Helicobacter pylori infection and the risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Medicine. 2020 Sep 11;99(37):e21832.
24. Calam J, Baron JH. Pathophysiology of duodenal andgastriculcerandgastriccancer. Bmj. 2001 Oct 27;323(7319):980-2.
25. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2021 Jan;73:4-13.
26. Fuchs CD, Trauner M. Role of bile acidsandtheirreceptors in gastrointestinalandhepaticpathophysiology. Nature ReviewsGastroenterology&Hepatology. 2022 Jul;19(7):432-50.
27. Ozakyol A. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma (HCC epidemiology). Journal of gastrointestinal cancer. 2017 Sep;48:238-40.
28. Patel T. Apoptosis in hepaticpathophysiology. Clinics in Liverdisease. 2000 May 1;4(2):295-317.
29. Paternostro R, Sieghart W, Trauner M, Pinter M. Cancerandhepaticsteatosis. Esmo Open. 2021 Aug 1;6(4):100185.

30. Szabo CI, King MC. Population genetics of BRCA1 and BRCA2. American journal of human genetics. 1997 May;60(5):1013.
31. Evers B, Jonkers J. Mouse models of BRCA1 and BRCA2 deficiency: past lessons, current understanding and future prospects. Oncogene. 2006 Sep;25(43):5885-97.
32. Chappuis PO, Nethercot V, Foulkes WD. Clinico–pathological characteristics of BRCA1-and BRCA2-related breast cancer. InSeminars in surgical oncology 2000 Jun (Vol. 18, No. 4, pp. 287-295). New York: John Wiley & Sons, Inc..
33. Mohtasebi P, Rassi H, Maleki F, Hajimohammadi S, Bagheri Z, Fakharmiandoab M, Naserbakht M. Detection of humanpapillomavirusgenotypesandmajor BRCA mutations in familialbreastcancer. MonoclonalAntibodies in ImmunodiagnosisandImmunotherapy. 2016 Jun 1;35(3):135-40.
34. Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, Arun BK, Litton JK. Cancersassociatedwith BRCA 1 and BRCA 2 mutationsotherthanbreastandovarian. Cancer. 2015 Jan 15;121(2):269-75.
35. Duncan JA, Reeves JR, Cooke TG. BRCA1 and BRCA2 proteins: roles in health and disease. Molecular pathology. 1998 Oct;51(5):237.
36. Smith KL, Adank M, Kauff N, Lafaro K, Boyd J, Lee JB, Hudis C, Offit K, Robson M. BRCA mutations in womenwithductalcarcinoma in situ. Clinicalcancerresearch. 2007 Jul 15;13(14):4306-10.
37. Açıkgöz A, Yıldız EA. Meme kanseri etiyolojisi ve risk faktörleri. Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi. 2017;5(1):45-56.
38. Hwang ES, McLennan JL, Moore DH, Crawford BB, Esserman LJ, Ziegler JL. Ductalcarcinoma in situ in BRCA mutationcarriers. Journal of clinicaloncology. 2007 Feb 9;25(6):642-7.
39. Tao MH. Epidemiology of lungcancer. LungCancerandImaging. 2019 Dec 1:4-1.
40. Latimer KM, Mott TF. Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. American family physician. 2015 Feb 15;91(4):250-6.
41. Gandara DR, Hammerman PS, Sos ML, Lara Jr PN, Hirsch FR. Squamouscelllungcancer: fromtumorgenomicstocancertherapeutics. Clinicalcancerresearch. 2015 May 15;21(10):2236-43.
42. Byers LA, Rudin CM. Small cell lung cancer: where do we go from here?. Cancer. 2015 Mar 1;121(5):664-72.
43. Simon GR, Wagner H. Small cell lung cancer. Chest. 2003 Jan 1;123(1):259S-71S.
44. Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, Borghaei H, Chow LQ, Downey RJ, Gandhi L, Ganti AK, Govindan R, Grecula JC, Hayman J. Small cell lung cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2013 Jan 1;11(1):78-98.

45. De Cos JS, Masa F, de la Cruz JL, Disdier C, Vergara C. Squamouscellcarcinoma antigen (SCC Ag) in thediagnosisandprognosis of lungcancer. Chest. 1994 Mar 1;105(3):773-6.
46. Yuvaraja TB, Waigankar S, Bakshi G, Prakash G. Genitourinarycancers: Summary of Indiandata. South AsianJournal of Cancer. 2016 Jul;5(03):122-4.
47. Pienta KJ, Esper PS. Risk factorsforprostatecancer. Annals of internalmedicine. 1993 May 15;118(10):793-803.
48. McLaughlin JK, Lipworth L. Epidemiologicaspects of renal cellcancer. InSeminars in oncology 2000 Apr 1 (Vol. 27, No. 2, pp. 115-123).
49. Binbay M, Berberoglu Y, Yazici O, Akman T, Sarilar O, Muslumanoglu AY. Urinary tumour markers in the diagnosis and the surveillance of bladder cancer/Mesane kanseri tanisinda ve takibinde kullanilan idrardaki tumor belirtecleri. The Medical Bulletin of Haseki. 2010 Dec 1:121-6.
50. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, Lerner SP, Malmström PU, Choi W, Guo CC, Lotan Y, Kassouf W. Bladdercancer. The Lancet. 2016 Dec 3;388(10061):2796-810.
51. Baird DC, Meyers GJ, Hu JS. Testicularcancer: diagnosisandtreatment. Americanfamilyphysician. 2018 Feb 15;97(4):261-8.
52. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasingincidence of testicularcancerworldwide: a review. TheJournal of urology. 2003 Jul 1;170(1):5-11.
53. Miranda-Filho A, Piñeros M, Soerjomataram I, Deltour I, Bray F. Cancers of thebrainand CNS: global patternsandtrends in incidence. Neuro-oncology. 2017 Feb 1;19(2):270-80.
54. Tonn JC, Westphal M, Rutka JT, editors. Oncology of CNS tumors. Heidelberg: Springer; 2010 Feb 3.
55. Tonn JC, Westphal M, Rutka JT, Grossman SA, editors. Neuro-oncology of CNS tumors. Springer Science & Business Media; 2006 Jan 16.
56. Gurney JG, Kadan-Lottick N. Brain and other central nervous system tumors: rates, trends, and epidemiology. Current opinion in oncology. 2001 May 1;13(3):160-6.
57. Brem SS, Bierman PJ, Brem H, Butowski N, Chamberlain MC, Chiocca EA, DeAngelis LM, Fenstermaker RA, Friedman A, Gilbert MR, Hesser D. Central nervoussystemcancers. Journal of theNationalComprehensiveCancer Network. 2011 Apr 1;9(4):352-400.
58. Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, Baehring J, Brem H, Brem S, Butowski N, Campian JL, Clark SW, Fabiano AJ, Forsyth P. Central nervoussystemcancers, version 3.2020, NCCN clinicalpracticeguidelines in oncology. Journal of theNationalComprehensiveCancer Network. 2020 Nov 2;18(11):1537-70.
59. Giese A, Westphal M. Glioma invasion in thecentralnervoussystem. Neurosurgery. 1996 Aug 1;39(2):235-52.
60. Reni M, Mazza E, Zanon S, Gatta G, Vecht CJ. Central nervoussystemgliomas. Critical reviews in oncology/hematology. 2017 May 1;113:213-34.

61. Wu J, Heidelberg RE, Gajjar A. Adolescentsandyoungadultswithcancer: CNS tumors. Journal of ClinicalOncology. 2024 Feb 20;42(6):686-95.
62. Wang YZ, Zhang YW, Liu WH, Chai RC, Cao R, Wang B, An SY, Jiang WJ, Xu YL, Yang J, Jia WQ. Spinal corddiffusemidlinegliomaswith H3 K27m-mutant: clinicopathologicalfeaturesandprognosis. Neurosurgery. 2021 Aug 1;89(2):300-7.
63. Hui D, Bruera E. Models of integration of oncologyandpalliativecare. Annals of palliativemedicine. 2015 Jul;4(3):898-.
64. Cassel JB, Albrecht TA. Emerging models of providing oncology palliative care. Seminars in Oncology Nursing. 2018;34(3):202-214.
65. Tassinari D, Drudi F, C Monterubbianesi M, Stocchi L, Ferioli I, Marzaloni A, Tamburini E, Sartori S. Earlypalliativecare in advancedoncologicandnon-oncologicchronicdiseases: a systematicreview of literature. Reviews on RecentClinicalTrials. 2016 Mar 1;11(1):63-71.
66. Ryan-Harshman M, Aldoori W. Vitamin B12 andhealth. CanadianFamilyPhysician. 2008 Apr 1;54(4):536-41.
67. Andrès E, Fothergill H, Mecili M. Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy. Expertopinion on pharmacotherapy. 2010 Feb 1;11(2):249-56.
68. Gröber U, Kisters K, Schmidt J. Neuroenhancement with vitamin B12—underestimated neurological significance. Nutrients. 2013 Dec 12;5(12):5031-45.
69. Lloyd-Wright Z, Hvas AM, Møller J, Sanders TA, Nexø E. Holotranscobalamin as an indicator of dietary vitamin B12 deficiency. Clinical Chemistry. 2003 Dec 1;49(12):2076-8.
70. Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and S-adenosylmethionine. Psychiatric Clinics. 2013 Mar 1;36(1):1-3.
71. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger JL, Blicklé JF. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderlypatients. Cmaj. 2004 Aug 3;171(3):251-9.
72. Tamura J, Kubota K, Murakami H, Sawamura M, Matsushima T, Tamura T, Saitoh T, Kurabayshi H, Naruse T. Immunomodulationby vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytesandnatural killer (NK) cellactivity in vitamin B12-deficient patientsby methyl-B12 treatment. Clinical&ExperimentalImmunology. 1999 Apr;116(1):28-32.
73. Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DA. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. Br Med J. 1971 Jun 19;2(5763):685-7.
74. Quinlivan EP, McPartlin J, McNulty H, Ward M, Strain JJ, Weir DG, Scott JM. Importance of both folic acid and vitamin B12 in reduction of risk of vascular disease. The Lancet. 2002 Jan 19;359(9302):227-8.
75. Wild C, Reymond C, Vannotti A. Vitamin B12and protein metabolism. SchweizerischeMedizinischeWochenschrift. 1955;85:145-51.

76. Heyssel RM, Bozian RC, Darby WJ, Bell MC. Vitamin B12 turnover in man. The assimilation of vitamin B12 from natural foodstuff by man and estimates of minimal daily dietary requirements. American Journal of Clinical Nutrition. 1966;18:176-84.
77. Schrauzer GN. Organocobalt chemistry of vitamin B12 model compounds (cobaloximes). Accounts of Chemical Research. 1968 Apr 1;1(4):97-103.
78. Kräutler B. Antivitamins B12—A Structure-and Reactivity-Based Concept. Chemistry–A European Journal. 2015 Aug 3;21(32):11280-7.
79. Obeid R, Jung J, Falk J, Herrmann W, Geisel J, Friesenhahn-Ochs B, Lammert F, Fassbender K, Kostopoulos P. Serum vitamin B12 not reflecting vitamin B12 status in patientswithtype 2 diabetes. Biochimie. 2013 May 1;95(5):1056-61.
80. HeilSG, de Jonge R, de Rotte MC, vanWijnen M, Heiner-Fokkema RM, Kobold AC, Pekelharing JM, Adriaansen HJ, Sanders E, Trienekens PH, Rammeloo T. Screeningformetabolic vitamin B12 deficiencybyholotranscobalamin in patientssuspected of vitamin B12 deficiency: a multicentrestudy. Annals of ClinicalBiochemistry. 2012 Mar;49(2):184-9.
81. Zhang SM, Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Buring JE, Manson JE. Effect of combined folic acid, vitamin B6, and vitamin B12 on cancer risk in women: a randomized trial. Jama. 2008 Nov 5;300(17):2012-21.
82. Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders. Nutrition reviews. 1996 Dec 1;54(12):382-90.
83. Selhub J, Morris MS, Jacques PF. In vitamin B12 deficiency, higher serum folate is associated with increased total homocysteine and methylmalonic acid concentrations. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2007 Dec 11;104(50):19995-20000.
84. Herrmann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J. Functional vitamin B12 deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk. 2003 Nov;41(11):1478-88.
85. Tangney CC, Aggarwal NT, Li H, Wilson RS, Decarli C, Evans DA, Morris MC. Vitamin B12, cognition, and brain MRI measures: a cross-sectional examination. Neurology. 2011 Sep 27;77(13):1276-82.
86. Romain M, Sviri S, Linton DM, Stav I, van Heerden PV. The role of vitamin B12 in the critically ill—a review. Anaesthesia and intensive care. 2016 Jul;44(4):447-52.
87. Gille D, Schmid A. Vitamin B12 in meatanddairyproducts. Nutritionreviews. 2015 Feb 1;73(2):106-15.
88. Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Vitamin B12 and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. Neurology. 2001 May 8;56(9):1188-94.

89. Luhby AL, Cooperman JM, Teller DN. Histidine metabolicloading test todistinguishfolicaciddeficiencyfromvit. B12 in megaloblasticanemias. Proceedings of theSocietyforExperimentalBiologyandMedicine. 1959 Jun;101(2):350-2.
90. Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Vitamin B12 and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. Neurology. 2001 May 8;56(9):1188-94.
91. Buesing S, Costa M, Schilling JM, Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a treatment for pain. Pain physician. 2019;22(1):E45.
92. Scott JS, Treston AM, Bowman EP, Owens JA, Cooksley WG. Theregulatoryroles of liverandkidney in cobalamin (vitamin B12) metabolism in therat: theuptakeandintracellularbinding of cobalaminandtheactivity of thecobalamin-dependentenzymes in responsetovaryingcobalaminsupply. ClinicalScience. 1984 Sep 1;67(3):299-306.
93. Koçi EN, Konuşkan ZG. B12 vitamini: Kaynakları, metabolizması ve eksikliği. Sağlık & Bilim. 2022; Medikal Araştırmalar-1:145.
94. Sezgin Y. Vitamin B12 Yetersizliğine Yaklaşım. Konuralp MedicalJournal. 2019 Oct 10;11(3):482-8.
95. Rush EC, Katre P, Yajnik CS. Vitamin B12: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease. European journal of clinical nutrition. 2014 Jan;68(1):2-7.
96. Doğan M, Demirci S. Vitamin B12 ve nörolojik hastalıklardaki etkisi. SD Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2010;1(1):23-9.
97. McCaddon A, Regland B, Hudson P, Davies G. Functional vitamin B12 deficiency and Alzheimer disease. Neurology. 2002 May 14;58(9):1395-9.
98. YİĞİT A, GÜNEŞ F. Epigenetik ve Tek Karbon Metabolizması: Folat ve B12 Vitamininin Rolü. Türkiye Klinikleri Tip Bilimleri Dergisi. 2018;3(3).
99. Rowley CA, Kendall MM. To B12 or not to B12: Five questions on the role of cobalamin in host-microbial interactions. PLoS pathogens. 2019 Jan 3;15(1):e1007479.
100. Carlucci AF, Bowes PM. Production of vitamin b12, thiamine, and biotin by phytoplankton 1. Journal of Phycology. 1970 Dec;6(4):351-7.
101. Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. Handbook of clinical neurology. 2014 Jan 1;120:915-26.
102. Reizenstein P, Ek G, Matthews CM. Vitamin B12 kinetics in man. Implications on total-body-B12-determinations, humanrequirements, and normal andpathologicalcellular B12 uptake. Physics in Medicine&Biology. 1966 Apr 1;11(2):295.

103. Fenech M. The role of folicacidand Vitamin B12 in genomicstability of humancells. MutationResearch/FundamentalandMolecularMechanisms of Mutagenesis. 2001 Apr 18;475(1-2):57-67.
104. Drennan CL, Huang S, Drummond JT, Matthews RG, Ludwig ML. How a protein binds B12: a 3.0 Å X-ray structure of B12-binding domains of methionine synthase. Science. 1994 Dec 9;266(5191):1669-74.
105. Naurath HJ, Joosten E, Riezler R, Stabler S, Allen RH, Lindenbaum J. Effects of vitamin B12, folate, and vitamin B6 supplements in elderly people with normal serum vitamin concentrations. The Lancet. 1995 Jul 8;346(8967):85-9.
106. Cravo ML, Camilo ME. Hyperhomocysteinemia in chronicalcoholism: relationstofolicacidandvitamins B6 and B12 status. Nutrition. 2000 Apr 1;16(4):296-302.
107. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2008 Jun;27(11):1110-21.
108. Kang Z, Zhang J, Zhou J, Qi Q, Du G, Chen J. Recent advances in microbial production of δ-aminolevulinic acid and vitamin B12. Biotechnology advances. 2012 Nov 1;30(6):1533-42.
109. Grasbeck R, Nyberg W, Reizenstein P. Biliaryandfecalvit. B12 excretion in man. An isotopestudy. Proceedings of theSocietyforExperimentalBiologyandMedicine. 1958 Apr;97(4):780-4.
110. Stemme K, Meyer U, Lebzien P, Flachowsky G, Scholz H. Cobaltand vitamine B12 requirement of dairycows. Vitamine undZusatzstoffe in der ErnährungvonMenschundTier. 2003;9:24-5.
111. Webb DI, Chodos RB, Mahar CQ, Faloon WW. Mechanism of vitamin B12 malabsorption in patients receiving colchicine. New England Journal of Medicine. 1968 Oct 17;279(16):845-50.
112. McCaddon A. Vitamin B12 in neurologyandageing; clinicalandgeneticaspects. Biochimie. 2013 May 1;95(5):1066-76.
113. Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylationanditsbasicfunction. Neuropsychopharmacology. 2013 Jan;38(1):23-38.
114. Baker H, Leevy CB, DeAngelis B, Frank O, Baker ER. Cobalamin (vitamin B12) and holotranscobalamin changes in plasma and liver tissue in alcoholics with liver disease. Journal of the American College of Nutrition. 1998 Jun 1;17(3):235-8.
115. Challenger F. Biologicalmethylation. ChemicalReviews. 1945 Jun 1;36(3):315-61.
116. Santos F, Teusink B, Molenaar D, vanHeck M, Wels M, Sieuwerts S, de Vos WM, Hugenholtz J. Effect of amino acidavailability on vitamin B12 production in Lactobacillusreuteri. Appliedandenvironmentalmicrobiology. 2009 Jun 15;75(12):3930-6.

117. Mahmood L. Themetabolicprocesses of folicacidand Vitamin B12 deficiency. Journal of HealthResearchandReviews (InDevelopingCountries). 2014 Jan 1;1(1):5-9.
118. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. New EnglandJournal of Medicine. 2013 Jan 10;368(2):149-60.
119. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, Molloy AM, Nexo E, Stabler S, Toh BH, Ueland PM. Vitamin B12 deficiency. Nature reviews Diseaseprimers. 2017 Jun 29;3(1):1-20.
120. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. BMJ. 2014;349.
121. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. Annu. Rev. Nutr.. 2004 Jul 14;24:299-326.
122. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency–A 21st centuryperspective. Clinicalmedicine. 2015 Apr;15(2):145.
123. Hvas AM, Nexo E. Diagnosisandtreatment of vitamin B12 deficiency--an update. Haematologica. 2006 Jan 1;91(11):1506-12.
124. Dickinson CJ. Does folic acid harm people with vitamin B12 deficiency?. QJM: An International Journal of Medicine. 1995 May 1;88(5):357-64.
125. Green R, Miller JW. Vitamin B12 deficiency is the dominant nutritional cause of hyperhomocysteinemia in a folic acid-fortified population. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2005 Oct 1;43(10):1048-51.
126. Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in theelderly. Annualreview of nutrition. 1999 Jul;19(1):357-77.
127. Andrès E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJ. Thepathophysiology of elevated vitamin B12 in clinicalpractice. QJM: An International Journal of Medicine. 2013 Jun 13;106(6):505-15.
128. Barker HA, Weissbach H, Smyth RD. A coenzyme containing pseudovitamin B12. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1958 Nov 15;44(11):1093-7.
129. Ray JG, Blom HJ. Vitamin B12 insufficiency and the risk of fetal neural tube defects. Qjm. 2003 Apr 1;96(4):289-95.
130. Simpson JL, Bailey LB, Pietrzik K, Shane B, Holzgreve W. Micronutrients and women of reproductive potential: required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess. Part I–Folate, Vitamin B12, Vitamin B6. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2010 Dec 1;23(12):1323-43.
131. Arendt JF, Pedersen L, Nexo E, Sørensen HT. Elevatedplasma vitamin B12 levels as a marker forcancer: a population-basedcohortstudy. Journal of theNationalCancerInstitute. 2013 Dec 4;105(23):1799-805.
132. Salom IL, Silvis SE, Doscherholmen A. Effect of cimetidine on the absorption of vitamin B12. Scandinavian journal of gastroenterology. 1982 Jan 1;17(1):129-31.

133. Rizzo G, Laganà AS, Rapisarda AM, La Ferrera GM, Buscema M, Rossetti P, Nigro A, Muscia V, Valenti G, Sapia F, Sarpietro G. Vitamin B12 among vegetarians: status, assessment and supplementation. Nutrients. 2016 Nov 29;8(12):767.
134. Andrès E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJ. Thepathophysiology of elevated vitamin B12 in clinicalpractice. QJM: An International Journal of Medicine. 2013 Jun 13;106(6):505-15.
135. Butala S, Tersczuk M, Malay S. Shouldweworryaboutelevated B12 levels in children. ClinRes. 2021;7:1-5.
136. Guren MG, Schneede J, Tveit KM, Ueland PM, Nexø E, Dueland S. Biochemicalsigns of impairedcobalaminstatusduringandafterradiotherapyforrectalcancer. International Journal of RadiationOncology* Biology* Physics. 2004 Nov 1;60(3):807-13.
137. Urbanski G, Hamel JF, Prouveur B, Annweiler C, Ghali A, Cassereau J, Lozac'h P, Lavigne C, Lacombe V. Strength of theassociation of elevated vitamin B12 andsolidcancers: an adjustedcase-controlstudy. Journal of clinicalmedicine. 2020 Feb 9;9(2):474.
138. Arendt JF, Sørensen HT, Horsfall LJ, Petersen I. Elevated vitamin B12 levelsandcancer risk in UK primarycare: a THIN databasecohortstudy. CancerEpidemiology, Biomarkers&Prevention. 2019 Apr 1;28(4):814-21.
139. Kayastha N, LeBlanc TW. When to integrate palliative care in the trajectory of cancer care. Current treatment options in oncology. 2020 May;21(5):41.
140. Luddington L, Cox S, Higginson I, Livesley B. The need for palliative care for patients with non-cancer diseases: a review of the evidence. International journal of palliative nursing. 2001 May;7(5):221-6.
141. Fanidi A, Carreras-Torres R, Larose TL, Yuan JM, Stevens VL, Weinstein SJ, Albanes D, Prentice R, Pettinger M, Cai Q, Blot WJ. Is high vitamin B12 status a cause of lungcancer?. International journal of cancer. 2019 Sep 15;145(6):1499-503.
142. Sviri S, Khalaila R, Daher S, Bayya A, Linton DM, Stav I, vanHeerden PV. Increased Vitamin B12 levelsareassociatedwithmortality in criticallyillmedicalpatients. ClinicalNutrition. 2012 Feb 1;31(1):53-9.
143. Romain M, Sviri S, Linton DM, Stav I, vanHeerden PV. The role of vitamin B12 in thecriticallyill—a review. Anaesthesiaandintensivecare. 2016 Jul;44(4):447-52.
144. Callaghan FM, Leishear K, Abhyankar S, Demner-Fushman D, McDonald CJ. High vitamin B12 levelsare not associatedwithincreasedmortality risk for ICU patientsafteradjustingforliverfunction: a cohortstudy. e-SPEN Journal. 2014 Apr 1;9(2):e76-83.
145. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, Corwin MJ, Gubler D, Pearl RG. Nutritionaldeficienciesandbluntederythropoietinresponse as causes of theAmemia of criticalillness. Journal of criticalcare. 2001 Mar 1;16(1):36-41.
146. X

147. Geissbühler P, Mermillod B, Rapin CH. Elevated serum vitamin B12 levelsassociatedwith CRP as a predictivefactor of mortality in palliativecarecancerpatients: a prospectivestudyoverfiveyears. Journal of painandsymptommanagement. 2000 Aug 1;20(2):93-103.
148. Wolffenbuttel BH, Heiner-Fokkema MR, Green R, Gans RO. Relationshipbetween serum B12 concentrationsandmortality: experience in NHANES. BMC medicine. 2020 Dec;18:1-4.
149. Obeid R, Kuhlmann M, Kirsch CM, Herrmann W. Cellular uptake of vitamin B12 in patients with chronic renal failure. Nephron Clinical Practice. 2005 Feb 1;99(2):c42-8.
150. Oh HK, Lee JY, Eo WK, Yoon SW, Han SN. Elevated serum vitamin B12 levels as a prognosticfactorforsurvival time in metastaticcancerpatients: a retrospectivestudy. Nutritionandcancer. 2018 Jan 2;70(1):37-44.
151. Muscaritoli M, Molfino A, Laviano A, Rasio D, Fanelli FR. Parenteralnutrition in advancedcancerpatients. Critical reviews in oncology/hematology. 2012 Oct 1;84(1):26-36.
152. Kirkemo AK, Burt ME, Brennan MF. Serum vitamin levelmaintenance in cancerpatients on total parenteralnutrition. TheAmericanjournal of clinicalnutrition. 1982 May 1;35(5):1003-9.
153. Virizuela JA, Camblor-Álvarez M, Luengo-Pérez LM, Grande E, Álvarez-Hernández J, Sendrós-Madroño MJ, Jiménez-Fonseca P, Cervera-Peris M, Ocón-Bretón MJ. Nutritional support and parenteral nutrition in cancer patients: an expert consensus report. Clinical and Translational Oncology. 2018; 20:619-629.
154. Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O, Arnesen E, Ueland PM, Nordrehaug JE, Rasmussen K, Njølstad I, Refsum H, Nilsen DW, Tverdal A. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. JAMA. 2009 Nov 18;302(19):2119-2126.
155. Salles N, Herrmann F, Sieber C, Rapin C. High vitamin B12 levelandmortality in elderlyinpatients. TheJournal of nutrition, health&aging. 2008 Mar 1;12(3):219.
156. Cappello S, Cereda E, Rondanelli M, Klersy C, Cameletti B, Albertini R, Magno D, Caraccia M, Turri A, Caccialanza R. Elevatedplasma vitamin B12 concentrationsareindependentpredictors of in-hospitalmortality in adultpatients at nutritional risk. Nutrients. 2016 Dec 23;9(1):1.
157. Eduin B, Roubille C, Badiou S, Cristol JP, Fesler P. AssociationbetweenElevatedPlasma Vitamin B12 andShort-TermMortality in ElderlyPatientsHospitalized in an InternalMedicineUnit. International journal of clinicalpractice. 2023 Dec 18;2023.
158. Flores-Guerrero JL, Minović I, Groothof D, Gruppen EG, Riphagen IJ, Kootstra-Ros J, Kobold AM, Hak E, Navis G, Gansevoort RT, de Borst MH. Association of plasma concentration of vitamin B12 with all-cause mortality in the general population in the Netherlands. Jama network open. 2020 Jan 3;3(1):e1919274-.

159. Aksoy D, Inanir A, Ayan M, Çevik B, Kurt S, KARAER ÜNALDI H. Akut İskemik İnmede Mortalite ve Morbidite Belirteçleri. Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi. 2013 Mar 1;50(1).
160. Zulfiqar AA, Sebaux A, Dramé M, Pennaforte JL, Novella JL, Andrès E. Hypervitaminemia B12 in elderlypatients: Frequencyandnature of theassociatedorlinkedconditions. Preliminary results of a study in 190 patients. Europeanjournal of internalmedicine. 2015 Dec 1;26(10):e63-4.
161. Zhang SM, Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Buring JE, Manson JE. Effect of combined folic acid, vitamin B6, and vitamin B12 on cancer risk in women: a randomized trial. Jama. 2008 Nov 5;300(17):2012-21.
162. Karasu D, Yılmaz C, Baytar Ç, Korfalı G. Yoğun Bakım Ünitemizde Perkütan Yöntemle Açılan Trakeostomi Olgularının Retrospektif Analizi. Türk Yogun Bakim Dergisi. 2018 Dec 1;16(3):83-7.
163. Kavak EE, Gürbüz M, Utkan G. Berrak Hücreli Over Kanserlerinin Retrospektif Analizi; Tek Merkez Çalışması. Journal of Ankara University Faculty of Medicine/Ankara Üniversitesi Tip Fakültesi Mecmuasi. 2022 Dec 1;75(4).