



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YÜKSEK VİTAMİN B12 DEĞERİ OLAN ÇOCUKLARIN
TAKİPLERİNDEKİ TANILARIN RETROSPEKTİF
İRDELENMESİ

Dr. Nur MUTLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2024



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK VİTAMİN B12 DEĞERİ OLAN ÇOCUKLARIN
TAKİPLERİNDEKİ TANILARIN RETROSPEKTİF
İRDELENMESİ**

Dr. Nur MUTLU

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Emel İSİYEL**

ANKARA

2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlık sürecimde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, her konuda desteğini her zaman hissettiğim, beraber çalışma fırsatı bulduğum için çok şanslı olduğum, değerli danışman hocam Doç. Dr. Emel ISİYEL'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca yol göstericiliğiyle hekimlik hayatıma çok büyük katkıları olan, her zaman örnek aldığım kıymetli hocam Prof. Dr. Özlem TEKŞAM'a,

Uzmanlık eğitimimi güzelleştiren, hem iyi hem kötü günlerimde yanımda olan, başımın tacı biricik dostlarım Dr. Öykü SARIKAYA ve Dr. Elif İŞLER'e,

Mesleğine sevgisinden büyülenip hekim olmaya karar verdiğim, hayatımın her alanında bana örnek olan, sevgisini her zaman en yumuşak şekilde hissettiren, her daim iyiye inanan melek kalbine hayran olduğum canım annem Aynur GÜNGÖR MUTLU'ya;

Her zaman yanımda ve arkamda dağ gibi duran, kızı olmaktan gurur duyduğum, şefkati hiç bitmeyen canım babam Harun Reşit MUTLU'ya;

Büyük emeklerle, sınırsız ve koşulsuz kocaman sevgileriyle beni bugünlere getiren, her umudumda ve her gülüşümde yanımda olan kahramanlarım birtanecik anneannem Mine GÜNGÖR ve dedem Bilgin GÜNGÖR'e, en zorlayıcı zamanlarda bile yılmamayı öğreten, okyanus gibi desteğini, zarif sevgisini hissettiğim canım pamuk babaannem Şerife MUTLU'ya,

Çocukluğumdan beri hayatımın her alanında olduğu gibi, uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamda da desteğini daima hissettiren, acısıyla tatlısıyla birlikte büyüdüğüm, attığım her adımda hayatıma eşlik eden, her anı varlığıyla aydınlatan, ahiretliğim Dr. Öykü Deniz KANBUR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nur MUTLU

ÖZET

Mutlu N. Yüksek Vitamin B12 Değeri Olan Çocukların Takiplerindeki Tanıların Retrospektif İrdelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2024. Çocuklarda yüksek serum vitamin B12 düzeyi önemine dair belirli bir yaklaşım olmaması nedeniyle klinisyeni endişelendiren bir durumdur. Yüksek serum vitamin B12 seviyesini literatürde artmış hematolojik hastalık ve solid tümör riski, karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, otoinflatuar hastalıklar ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada 2014-2020 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Pediatri Polikliniği'ne başvurularında vitamin B12 desteği almaksızın vitamin B12 düzeyi 1000 pg/ml üzerinde saptanan 308 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların 157'si (%51) erkek, 151'i (%49) kızdı. Hastaların yaşları 44 gün ile 18 yaş arası değişmekte olup yaş ortalaması (Ort.±SS) 4,84±4,23 yıldır. Çalışmamızdaki hastaların mevcut tanıları incelendiğinde 178 hastanın bilinen bir hastalığı yoktu (%57,8). Hastaların en sık başvuru yakınmasının öksürük(%22,1) ve gelişim geriliği (%12) olduğu görüldü. Başvuru esnasında 85 hastanın ateşinin (%26,3), 125 hastanın aktif enfeksiyon bulgularının (%40,6) olduğu görüldü. Hastaların 191'ine izlemlerinde kontrol vitamin B12 düzeyi bakıldığı ve 49'unun (%25,6) kontrol vitamin B12 değerinin 1000 pg/ml üzerinde devam ettiği görüldü. Hastalardan 19'u immün yetmezlik, yedisi otoimmün hastalık, altısı karaciğer hastalığı, biri böbrek hastalığı tanısı aldı. İki hasta akut miyeloid lösemi (AML), iki hasta kronik miyeloid lösemi (KML) olmak üzere dört hasta lösemi; üç hasta lenfoma; bir hasta intrakranial kitle, bir hasta hipofiz adenomu olmak üzere iki hasta solid tümör tanısı aldı. Malignite saptanan hastaların hepsinin ek fizik muayene bulgusu ve tanıya götüren ek yakınmaları olduğu görüldü. Tanısal anlamda ilk vitamin B12 değeri 1500 pg/ml altında ve üzerinde olan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Kontrol vitamin B12 değeri 1000 pg/ml altında ve üzerinde olan hastalar arasında da tanısal anlamda fark görülmedi. Vitamin B12 yüksekliği ile eş zamanlı malignite saptanan hastalarda, tanıya gidişte yakınmaların, fizik muayene ve laboratuvar bulgularının yol gösterici olması nedeniyle vitamin B12'nin erişkin yaş grubunun aksine çocuk hastalarda hematolojik ve onkolojik hastalıklarda erken bir biyobelirteç olduğu düşünülmeli. Bu çalışmanın, çocukluk yaş grubunda vitamin B12 yüksekliği saptanan hastaların izlemlerine dair kısıtlı çalışma olması nedeniyle literatüre önemli katkı sağlanacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: yüksek serum vitamin B12 düzeyi, pediatri, tanı, malignite, enfeksiyon

ABSTRACT

Mutlu N. Retrospective Examination of Diagnoses in the Follow-Up of Children with High Vitamin B12 Levels, Specialization Thesis in Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, 2024. There is no specific approach to the importance of high serum vitamin B12 levels in children. As a result the clinicians are worried about the subject. There are studies in the literature that associate high serum vitamin B12 levels with an increased risk of hematological diseases and solid tumors, liver disease, renal failure and autoinflammatory diseases. In this study, 308 patients whose vitamin B12 level was found to be above 1000 pg/ml without taking vitamin B12 supplements when they applied to Hacettepe University Faculty of Medicine General Pediatrics Department between 2014 and 2020 were retrospectively examined. 157 (51%) of the patients were male and 151 (49%) were female. The ages of the patients ranged from 44 days to 18 years, and the mean age (Mean±SD) was 4.84±4.23 years. When the current diagnoses of the patients in our study were examined, 178 patients had no known disease (57.8%). It was observed that the most common complaints of the patients were cough (22.1%) and developmental delay (12%). At the time of admission, 85 patients had fever (26.3%) and 125 patients had signs of active infection (40.6%). Control vitamin B12 levels were checked in 191 of the patients during their follow-up and it was observed that 49 of them (25.6%) continued to have control vitamin B12 levels above 1000 pg/ml. 19 of the patients were diagnosed with immune deficiency, seven with autoimmune disease, six with liver disease, and one with kidney disease. Four patients had leukemia, two patients with acute myeloid leukemia (AML), two patients with chronic myeloid leukemia (CML); three patients with lymphoma; two patients were diagnosed with solid tumors, one with an intracranial mass and one with a pituitary adenoma. It was observed that all patients with malignancy had additional physical examination findings and additional complaints that led to the diagnosis. No significant difference was detected between patients whose initial diagnostic vitamin B12 value was below and above 1500 pg/ml. There was no diagnostic difference between patients with control vitamin B12 levels below and above 1000 pg/ml. Vitamin B12 was not considered to be an early biomarker of hematological and oncological diseases in pediatric patients, unlike the adult age group, since complaints, physical examination and laboratory findings are guiding the diagnosis in patients with malignancy accompanied with simultaneously with high vitamin B12 levels. It is thought that this study will make a significant contribution to the literature, as there are limited studies on the follow-up of patients with high levels of vitamin B12 in the childhood age group.

Keywords: high serum vitamin B12 levels, pediatrics, diagnosis, malignancy, infection

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
GRAFİKLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Vitamin B12'nin Tarihçesi ve Yapısı	2
2.2. Vitamin B12 Kaynakları	3
2.3. Vitamin B12'nin Emilimi, Taşınması ve Depolanması	4
2.4. Vitamin B12 Metabolizması	8
2.4.1. Remetilasyon Yolu:	9
2.4.2. Deoksidasyon Yolu:	12
2.5. Vitamin B12'nin İşlevi	12
2.6. Vitamin B12 Ölçüm Yöntemi	12
2.7. Vitamin B12 Eksikliği	13
2.7.1. Vitamin B12 Eksikliğinin Nedenleri	13
2.7.2. Vitamin B12 Eksikliği Kliniği	15
2.7.3. Vitamin B12 Eksikliği Laboratuvar Bulguları	18
2.7.4. Vitamin B12 Eksikliği Tedavisi	19
2.8. Vitamin B12 Yüksekliği	19
2.8.1. Hematolojik Sistem	24
2.8.2. Neoplazmlar	26
2.8.3. Karaciğer Hastalıkları	28
2.8.4. Böbrek Hastalıkları	29
2.8.5. Otoimmünite	29
2.8.6. Enfeksiyon	30

2.8.7. Diğer	31
2.8.8. Mortalite ile İlişkisi	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Çalışma Grubu	33
3.2. Çalışma Örneğinin Yapısı ve Hasta Verilerinin Gözden Geçirilmesi	33
3.3. İstatistiksel Analiz	34
3.4. Etik Kurul Onayı	34
4. BULGULAR	35
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri, Mevcut Tanıları, Başvuru Yakınmaları, Fizik Muayene Bulguları	35
4.2. Laboratuvar Tetkikleri	37
4.3. Tanılar	43
4.4. Eksitus	47
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	55
7. KAYNAKLAR	59
8. EKLER	
EK 1. Etik Kurul Onayı	
EK 2. Veri Toplama Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

25OHD	: 25 dihidroksi <i>D</i> vitamini
AFP	: alfa fetoprotein
ALPS	: Otoimmün lenfoproliferatif sendrom
ALT	: alanin aminotransferaz
AML	: akut myeloid lösemi
AML	: akut myeloid lösemi
ANA	: anti-nükleer antikor
Anti-dsDNA	: anti double stranded DNA
Anti-TPO	: anti tiroid peroksidaz
AST	: aspartat aminotransferaz
BCI	: Vitamin B12 ile CRP seviyeleri oranı indeksini
BHMT	: Betain Homosistein Metil Transferaz
BUN	: üre azotu
CRP	: C-reaktif protein
CVID	: Yaygın değişken immün yetmezlik
DNA	: deoksiribonükleik acid
ESR	: sedimentasyon hızı
Hb	: hemoglobin
HC	: haptokorrin, transkobalamin I
HCC	: hepatoselüler karsinom
HCl	: hidroklorik asit
HDL	: yüksek yoğunluklu lipoprotein
HM	: hepatomegali
HoloTC	: holotranskobalamin
HSM	: hepatosplenomegali
IF	: intrinsek faktör
IgG	: immunglobulin G
KC hst	: karaciğer hastalığı
KML	: kronik myeloid löksemi
KML	: kronik myeloid lösemi

KoA	: koenzim A
Kre	: kreatinin
LAP	: lenfadenopati
LDH	: laktat dehidrogenaz
LDL	: düşük yoğunluklu lipoprotein
LGL	: büyük granüler lenfositik lösemi
MCV	: ortalama eritrosit hacmi (mean corpuscular volume)
MMA	: metilmalonik asit
MRP-I	: multidrug resistance protein-1
MS	: Metiyonin Sentaz
OSB	: otizm spektrum bozukluğu
Plt	: platelet, trombosit
PV	: polisitemi vera
RNA	: ribonükleik acid
SAH	: S-adenozil homosistein
SAHH	: S-adenozil homosistein hidrolaz
SAM	: S-adenozil metiyonine
SCDSC	: spinal kordun subakut kombine dejenerasyonu
SHMT	: serin hidroksi metil transferaz
SLE	: sistemik lupus eritematozus
SM	: splenomegali
TC	: transkobalamin
THF	: tetrahidrofolat
Total IgE	: total immunglobulin E
TS	: timidilat sentaz
WBC	: beyaz küre, lökosit
yKbd	: yüksek serum vitamin B12 (kobalamin) düzeyi

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	Vitamin B12'nin korin halkası yapısı	2
2.2.	Vitamin B12'nin korin halkası yapısı	3
2.3.	Vitamin B12'nin emilimi ve taşınması	6
2.4.	Vitamin B12'nin emilimi	8
2.5.	Koenzim vitamin B12	9
2.6.	Remetilasyon döngüsü	11
2.7.	Vitamin B12 yüksekliği ve altta yatan nedenler	21
2.8.	Vitamin B12 yüksekliği ile gelen hastada yapılması gereken basamaklar	23
2.9.	Vitamin B12 yüksekliği ile gelen hastada yapılması gereken basamaklar	24
2.10.	Vitamin B12 yüksekliğinin eşlik ettiği hastalıklar	32

GRAFİKLER

Grafik		Sayfa
4.1.	Hastaların fizik muayene bulguları ve izlemlerinde aldıkları tanılar	37
4.2.	Çocuk hematoloji konsültasyon nedenleri	43

TABLolar

Tablo		Sayfa
2.1.	Vitamin B12 eksikliği nedenleri	14
2.2.	Vitamin B12 yüksekliğinin eşlik ettiği hastalıklar ve mekanizması	25
4.1.	Hastaların bazı demografik özelliklerinin özeti	36
4.2.	İlk bakılan ve kontrol vitamin B12 düzeyi	38
4.3.	Laboratuvar tetkikleri ile vitamin B12 yüksekliği arasındaki ilişki	39
4.4.	Otoantikör pozitiflikleri ve kontrol vitamin B12 aralıkları	40
4.5.	Homosistein değeri, ilk bakılan ve kontrol vitamin B12 değeri	41
4.6.	Demir, D vitamini, immunglobulin G ve total immunglobulin E, alfa fetoprotein ile vitamin B12 yüksekliği ilişkisi	42
4.7.	İzlemlerinde lösemi, lenfoma, solid tümör, immun yetmezlik, otoimmün hastalık, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı tanısı alan hastalar	45
4.8.	Lösemi, lenfoma, solid kanser, otoimmün hastalık, immun yetmezlik tanısı alan hastaların ilk ve kontrol vitamin B12 değeri >1500 pg/ml üzeri olması ve olmaması durumu	46
4.9.	Lösemi, lenfoma, solid kanser, otoimmün hastalık, immun yetmezlik tanısı alan hastaların kontrol vitamin B12 değerinin 1000 pg/ml altı ve üzeri olması durumu	46
4.10.	Eksitus olan hastaların ilk ve kontrol vitamin B12'leri	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yüksek serum vitamin B12 düzeyi, çocuklarda önemine dair belirli bir yaklaşım olmaması nedeniyle doktoru endişelendiren bir durumdur. Çalışmaların çoğunluğu erişkin hasta popülasyonuna yönelik olup çocuklarda yapılan araştırma sayısı kısıtlıdır. Çocuk hasta grubunda vitamin B12 yüksekliği ile karşılaşıldığında bunun önemine ve takibine dair bir belirsizlik mevcuttur [1-3].

Yüksek vitamin B12 düzeyi ile karşılaşıldığında ilk olarak vitamin B12 kullanımının dışlanması önemlidir. [4, 5]

Erişkin hasta popülasyonunda miyeloid ve lenfoid serinin malign veya proliferatif hastalıklarında, solid tümörlerde, karaciğer hastalıklarında, böbrek hastalıklarında, otoimmün hastalıklarda ve bazı enfeksiyon hastalıklarında vitamin B12 yüksekliği saptandığı bildirilmiştir. Vitamin B12'nin yükselmesi gelişmekte olan bir hastalığın ortaya çıkan ilk bulgusu olabilir [1, 6-8].

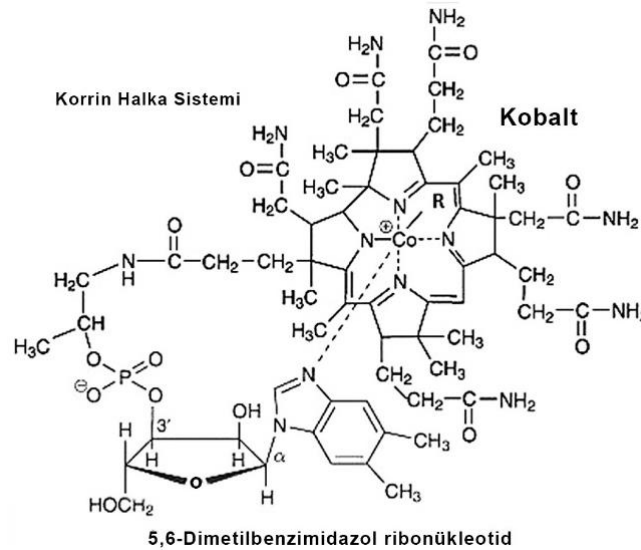
Bu nedenle bu çalışma çocukluk yaş grubunda vitamin B12 yüksekliği saptanan hastaların izlemlerinin, aldıkları tanılarının irdelenmesi ve vitamin B12 yüksekliğinin ciddi hastalıklar açısından erken bir biyobelirteç olup olmadığının tartışılmasıyla literatüre önemli katkı sağlanacağı değerlendirilerek planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitamin B12'nin Tarihçesi ve Yapısı

Vitamin B12, ilk olarak 1948 yılında izole edilmiştir. Pernisyöz anemi tedavisinde kullanılması nedeniyle “antipernisyöz anemi faktörü” olarak da bilinmektedir [9].

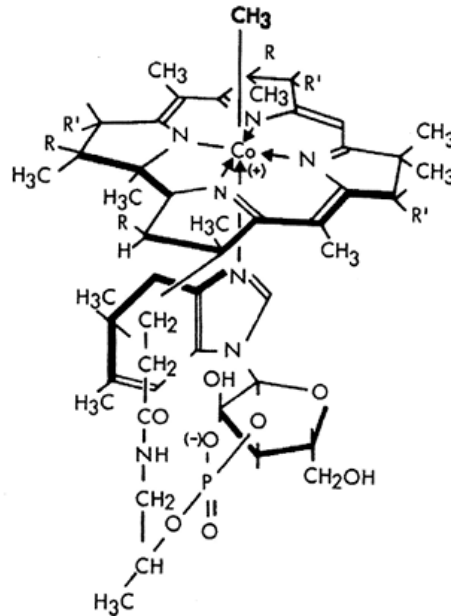
Vitamin B12; ortada kobalt atomu, yan zincirleri ve onu saran korin halkalarından (tetrapirel halkaları) meydana gelmiştir. Böylece metaloprotein özelliği kazanan vitamin B12; kobalamin olarak da isimlendirilir [10, 11]. Kobalamin bir haptocorrin bileşiğidir [12] (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Vitamin B12'nin korin halkası yapısı [13]

Merkezdeki kobalt atomuna bağlı R grubuna bağlanan farklı gruplara göre çeşitli vitamin B12 türleri meydana gelmektedir. Siyanid ile siyanokobalamin, hidroksil grubu ile hidrosikobalamin, 5'-deoksiadenozin ile 5' deoksiadenozilkobalamin, metil grubu ile metilkobalamin, su ile akuakobalamin ve nitrit ile nitrokobalamin meydana gelmektedir (Şekil 2.2.). Vücutta en çok bulunan, aktif koenzim türlerinin öncülü hidrosikobalamindir. Metilkobalamin ve adenzilkobalamin de aktif koenzim olarak görev yapar. Siyanokobalamin ilaç olarak kullanılır, vücutta az bulunur [11]. Siyanokobalamin, kolayca kobalaminin koenzim

formlarına dönüştürülür [14]. Siyanokobalamin ve hidroksikobalamin stabil bileşiklerdir [15, 16].



Şekil 2.2. Vitamin B12'nin korin halkası yapısı [5]

2.2. Vitamin B12 Kaynakları

Mikroorganizmalar tarafından sentezlenen Vitamin B12; hayvansal kaynaklı gıdalarda bulunur. Yüzeylelerinde bulunan bakteriler tarafından üretildiği için bazı bitkilerden de az miktarda vitamin B12 elde edilebilir [10].

İnsan florasında bulunan mikroorganizmalar tarafından az miktarda sentezlenebilir [17]. *Pseudomonas denitrificans* gibi bazı bakteriler ve *Thermosiphon africanus* gibi arkealar olmak üzere bağırsak mikrobiyotasının bir parçası olan az sayıda prokaryot, kobalaminleri sentezleyebilir [12]. Bağırsakta bu molekülün sentezi iki yolla gerçekleşir. Birinci yol anaerobik sentezdir ve *Salmonella typhimurium*'da çalışılır, ikinci yol ise aerobik sentezdir ve *Pseudomonas denitrificans*'ta çalışılır. Bu prokaryotlar dışındaki canlılar, kobalaminleri besin zinciriyle bakteri ve arkealardan alırlar [18].

İnsanlar için vitamin B12, esas olarak diyetle alınır. Bağırsak bakterilerince üretilebilmelerinin yanında büyük oranda kaynağı hayvansal gıdalardır [19]. Hayvansal gıdalardaki vitamin B12 hayvanların midelerinde bulunan

mikroorganizmalar tarafından sentezlenir [20], gastrointestinal sistemden emilir ve kan yoluyla vücut dokularına ve sıvılarına taşınır [21]. Vitamin B12 içeriği zengin olan başlıca besin ürünleri süt, yumurta, sığır ve kuzu eti, tavuk eti, balık, istiridye, karides, karaciğerdir. Bu nedenle sıkı vejeteryan diyetle beslenen kişilerde vitamin B12 eksikliği görülebilir [22].

Gıdaların işlenme, özellikle depo ve konserve edilme durumlarına göre vitamin B12 miktarında kayıp %30-50'ye kadar olabilir [23, 24]. Örneğin çiğ yağsız kuzu etinde 3-4.02 µg/100g vitamin B12 bulunurken, pişmesi durumunda 0.2-1.1 µg/100g vitamin B12 bulunmaktadır [25]. Farklı hayvanların karaciğer ve böbrekleri farklı oranlarda vitamin B12'ye sahiptir [26]. Bu oran sığır ciğeri için 59-110 µg/100 g ve dana ciğeri için 60 µg/100 g arasında değişmektedir. Böbreklerdeki oranlar ise dana için 23-28 µg/100 g ve sığır için 27-31 µg/100 g'dır [27, 28].

2.3. Vitamin B12'nin Emilimi, Taşınması ve Depolanması

İnsanların sindirim sisteminden emilme kapasitelerinin farklı olması nedeniyle vitamin B12'nin biyoyararlanımı farklılık gösterebilir [23, 24]. Normal gastrointestinal fonksiyona sahip sağlıklı yetişkinler için vitamin B12'nin biyoyararlanımının ortalama %40-50 olduğu varsayılmaktadır [9]. Beraberinde tüketilen besinlerdeki proteinin miktarı da emilimini etkilemektedir. Vitamin B12'nin emilimi komplekstir, yaşın ilerlemesiyle emilim mekanizmasındaki basamaklar olumsuz yönde etkilenebilir [23, 24].

Vitamin B12'ye günlük 2-3 mcg kadar ihtiyaç vardır [29]. İnsan vücudunda vitamin B12 depolarının günde yaklaşık %10,2'si tüketilmektedir. Vücutta depolanan miktar ise 1-5 mg kadardır. Vitamin B12 düzeyi 0,7-201,5 mcg/kg konsantrasyona ulaştığında; 1,5 mg kadarı karaciğerde depolanırken yaklaşık 1 mg'ı da kas, kemik, böbrek, kalp, beyin ve dalak gibi organlarda depolanır. Günlük diyetle 5-30 mcg kadar alınırken bağırsaktan emilen miktar 1-5 mcg arasındadır [19]. Her gün 1.4-5.1 mcg vitamin B12 idrarla atılmaktadır. Günlük vitamin B12 kayıplarını karşılamak için 3.8-20.7 mcg aralığında daha yüksek günlük alım gereklidir [30]. Vitamin B12'den zengin gıdaların günlük alımı ihtiyacı karşılamaya yardımcı olur [31]. Hamilelerde ve emzirenlerde ihtiyaç artacağı için günlük vitamin B12 alımı normal bir erişkine göre daha fazla olmalıdır [32]. Yarılanma ömrü yaklaşık 400 gün olan vitamin B12'nin

depolanması nedeniyle diyetle alımın yeterli olması durumunda eksikliğin gelişmesi yıllar almaktadır [19]. Kullanılmayan vitamin B12 depolanır ve 1-4 yıllık bir yarı ömre sahiptir. Yani depo edilen vitamin B12 vücudumuzun 3-4 yıllık ihtiyacını karşılayabilmektedir [33, 34]. Pernisiyöz anemi nedeniyle tedavisini tamamlayıp depolarını dolduran hastalar bile vitamin B12 takviyesini bıraktıklarında eksiklik gelişmesi için 3-4 yıl geçmesi gerekmektedir [19].

Kompleks bir molekül olan vitamin B12 gıdalarda proteine bağlı halde bulunur. Midenin asit ortamındaki hidroklorik asit (HCl) ve pepsin enzimi ile vitamin B12 bağlı olduğu proteinden ayrılarak serbestleşir [35, 36]. Serbestleşen vitamin B12'nin çoğu midenin asidik ortamında tükürükten ve mide parietal hücrelerinden salınan glikoprotein yapıdaki haptokorrine (HC) diğer adlarıyla R-proteine veya transkobalamin I'e (TC I), kalan az kısım da intrinsik faktöre (IF) bağlanır. HC-vitamin B12 kompleksi duodenumun alkali ortamında pankreatik proteazlar ile haptokorrinden ayrılır. Serbest kalan vitamin B12, alkalik duodenal ortamda, mide pariyetal hücrelerinin salgıladığı intrensek faktöre (IF) bağlanır. Oluşan IF-vitamin B12 kompleksi proteolitik sindirime dirençlidir. Terminal ileumda ise IF-vitaminin B12 kompleksi mukozal reseptörler aracılığı ile (cubam ya da cubilin reseptörü) endositozla enterosit içine alınır [17, 35] (Şekil 2.3.).

%99'u aktif transport ile gastrik intrensek faktör bağımlı olarak emilen vitamin B12'nin [36, 37] yaklaşık %1'i difüzyon yoluyla herhangi bir taşıyıcıya ihtiyaç duymadan jejunum ve ileumdan direkt emilir [29, 38, 39] (Şekil 2.4.). Yani vitamin B12 hem aktif hem pasif mekanizmalarla emilir.

Enterosit içinde IF, lizozomlar tarafından parçalanır ve vitamin B12, ABCD4 ve LMBD1 reseptörleriyle lizozomdan salgılanır [40]. Vitamin B12, ATP bağlayıcı kaset proteini ile kan dolaşımına verilir ve transkobalamin II'ye (TC II) bağlanarak kan dolaşımında taşınır. Transkobalamine bağlı halde olan vitamin B12, reseptör aracılı endositoz yolu ile vücuttaki diğer hücreler tarafından alınmakta ve daha sonra metilkobalamin veya adenzilkobalamine metabolize edilmektedir [35, 41-43].

doymuştur ve dolaşımdaki vitamin B12'nin yaklaşık %70-80 ini taşır. HC-vitamin B12 kompleksi karaciğerde bulunan asialoglikoprotein reseptörü tarafından hücreye alınır [44, 55]. Böylece karaciğere 0.1 nmol kobalaminin taşınmasını sağlamaktadır [6]. Bununla beraber, çoğu hücrenin HC reseptörü olmadığından vitamin B12'nin ekstrahepatik dokulara taşınmasında primer olarak görevli değildir [44, 55]. Transkobalamin II'ye (TC II) bağlı olan kısım vitamin B12'nin %10-30'unu oluşturur [45, 47, 56]. Vitamin B12'nin vücuttaki hücelere ve dokulara taşınmasında görevli olan TC II; vitamin B12 ile %10-20 ye yakın doymuştur ve dolaşımda vitamin B12'nin sadece %20-30 kadarını taşır. Terminal ileumdan emilen vitamin B12'nin TC II ile yaptığı komplekse holotranskobalamin (holoTC) denir ve bu aktif vitamin B12 yani tüm DNA sentezleyen hücelere iletebilen formdur [44, 51, 55, 57, 58].

HoloTC CD320 veya 6 Lrp2/Megalin reseptörleri ile hücre içine endositozla alınır. Bu yapı hücre içine alındıktan sonra, lizozomlarda TC II sindirilir ve vitamin B12 serbestleşir. CD320 ve renal Lrp2/Megalin reseptörleri, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptör ailesindedir ve çoğu hücre tarafından eksprese edilmektedir. Bu reseptörler özellikle böbrekte de fazla miktarda bulunmaktadır [17, 59-61]. TC II vücudun tüm hücrelerine günlük yaklaşık 4 nmol vitamin B12 girişine aracılık eder [6]. Oral alınan vitamin B12 sonrasında serumda holoTC miktarlarındaki artış, vitamin için emilme kapasitesinin bir işaretçisi olabilir [44, 55].

TC II'nin yarı ömrü altı dakika olmak üzere TC I'den daha kısadır. Fibroblast, makrofaj, enterosit, renal hücre, hepatosit, dalak, kalp, gastrik mukoza ve endotelyumda sentezlenir. Plazma, beyin omurilik sıvısı, seminal sıvıda bulunur [50, 62].

Transkobalamin III ise, depo işlevi görmekte olup çok az miktarda vitamin B12 bağlamaktadır [45].

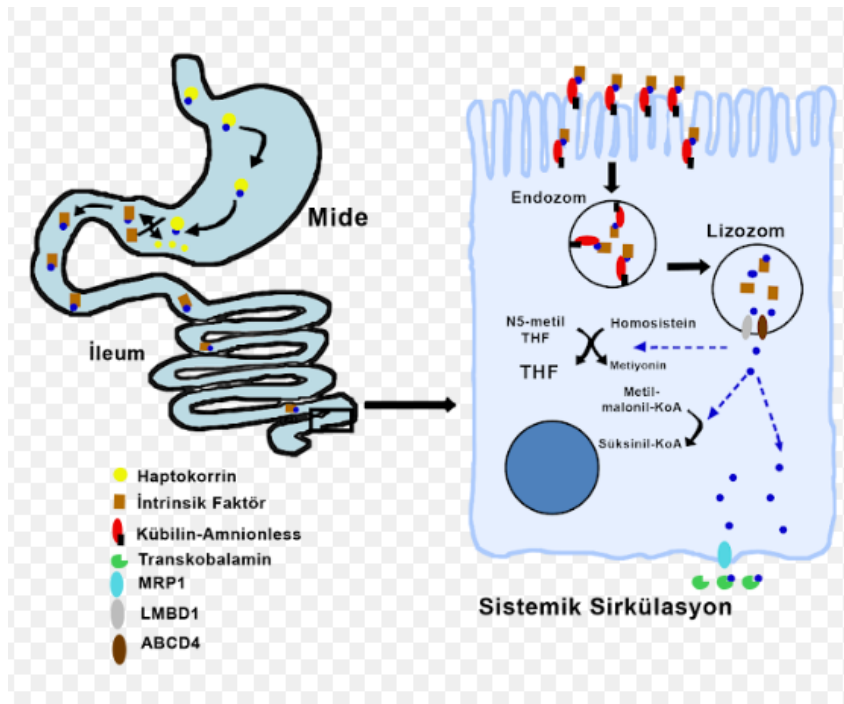
Genetik olarak TC eksikliği, önemli derecede vitamin B12 eksikliği ile bağlantılıdır. Bununla birlikte HC'nin genetik olarak eksik olmasının işlevsel vitamin B12 üzerinde yok denilecek kadar az miktarda etkisi mevcuttur [44, 55].

Vitamin B12, başlıca safra yoluyla itrah edilmektedir. Karaciğerden safra kesesine salgılanan vitamin B12, duodenumda IF ile bağlanıp reabsorbe edilir. Enterohepatik dolaşıma giren vitamin B12, günlük alınanın yaklaşık 2-5 katıdır [39].

Hepatositler TC II reseptörlerinden yoksundur; vitamin B12'nin karaciğerde depolanmasına endotelial hücreler aracılık eder [5].

Enterohepatik döngü (günde 5-7 mg) ve proksimal tübüler yeniden emilimi, vitamin B12'nin fizyolojik rezervlerinin önemli seviyelerde (5 yıllık rezervlere kadar) korunmasına yardımcı olur [56, 61, 63, 64].

Safra ile atıldıktan sonra absorbe edilmeyen vitamin B12 gayta ile ve az bir kısmı da serbest vitamin B12 olarak idrarla atılır [29].



Şekil 2.4. Vitamin B12'nin emilimi [39]

2.4. Vitamin B12 Metabolizması

Vitamin B12 diğer adıyla kobalamin vücutta bir dizi biyolojik sürecin düzgün işlemesi için gerekli olan önemli bir kofaktördür. Metilkobalamin ve 5 deoksiadenozilkobalamin, aktif vitamin B12'nin dokulardaki aktif metabolitleridir ve iki ana metabolik yolda kofaktör olarak görev yaparlar [65, 66].

Birincisi remetilasyon yoludur; metiyonin sentaz enzimi ile homosisteinden metiyonin dönüşümünü sağlar. İkincisi ise deoksidasyon yoludur; metilmalonil koenzim A mutaz enzimi ile metil malonil koenzim A'nın süksinil koenzim A'ya

dönüşümünü sağlar [66, 67] (Şekil 2.5.). Metil malonil KoA mutaz mitokondriyal, metionin sentaz sitoplazmik bir enzimdir [68].



Şekil 2.5. Koenzim vitamin B12

2.4.1. Remetilasyon Yolu:

Remetilasyon yolu homosistein-metiyonin dönüşümü sitoplazmada gerçekleşir ve bu süreçte Betain-Homosistein Metil Transferaz (BHMT) ve Metiyonin Sentaz (MS) olmak üzere iki ana enzim rol oynamaktadır [66].

Metiyonin sentaz enzimi metilkobalamin yardımıyla homosisteini metiyonine dönüştürür [66]. Metiyonin; DNA ve RNA sentezinde, histon ve protein sentezinde, S-adenozil metiyonine (SAM) çevrilerek özellikle metilasyonda önemli rol oynamaktadır [7, 69]. Metiyonin protein sentezinde de görev alan başlıca aminoasitlerden biridir. Metiyoninin sahip olduğu AUG kodonu; ribozomlarda mRNA'dan protein sentezinin başlaması için gerekli olan başlangıç kodonudur. Yani protein sentezindeki ilk aminoasit metiyonindir [70]. Metiyonin, protein sentezinin kritik bir bileşeni olmasının yanı sıra, çeşitli biyolojik süreçlerde de rol oynar. Metiyonin, metil donorü olan S-adenozilmetiyonin (SAM) oluşumunda kritik bir rol oynar. Böylece, DNA ve RNA sentezi dahil olmak üzere birçok önemli biyolojik süreci etkiler [66]. Aynı zamanda metiyonin yapısında bulunan tiyosiyonat bağı sayesinde oksijen atomunu geri dönüşümlü bir şekilde bağlayabildiği için güçlü antioksidan özellik gösterir [71].

Metiyonin Sentaz (MS) enzimi, folik asit metaboliti olan 5-metil tetrahidrofolatı (5-metil THF) metil grup donörü olarak kullanır ve metilkobalamin bu reaksiyonda kofaktör görevi görür (Şekil 2.6.). MS enzimi, metilkobalaminin

yardımıyla, 5-metil THF'den metil grubunu homosisteine aktarır ve böylece metiyonini oluşturur. Diğer taraftan da THF meydana gelir. [66] THF, karbon donörü olarak hareket edebilen formlara dönüştürülebilir. THF, serin-hidroksi-metil transferaz (SHMT) enzimiyle reaksiyona girip bir karbonlu metilen grubunu yeniden kazanır ve metilen tetrahidrofolata dönüşür. Metilen tetrahidrofolat; DNA sentezi için hız kısıtlayıcı basamak olan timidilat sentaz (TS) reaksiyonunda deoksi-üridinim timidine dönüştürülmesinde substrat olarak görev alır [44]. Pürin ve pirimidin sentezi folik asit bağımlıdır; metiyonin ve folat döngüleri de birbirine metiyonin sentaz enzimi ve kofaktörü olan metilkobalamin ile bağımlıdır [17]. Vitamin B12 eksikliğinde folatın metil-THF formunda kalması durumu metil-folat tuzağı olarak adlandırılır [44]. Bu mekanizma ile vitamin B12 ve THF DNA sentezinde rol oynamaktadır.

Metiyonin döngüsü sürecinde oluşan S-adenozil metiyonin (SAM); metilasyon reaksiyonlarında metil vericisi olarak fosfolipidlerin, proteinlerin ve nörotransmitterlerin sentezinde rol oynar [44, 72]. SAM; DNA sentezi ve hücre bölünmesi için gereklidir [66]. DNA ve RNA sentezinde de görev alan SAM; metil grubunu verdikten sonra S-adenozil homosisteine (SAH) dönüşmektedir. SAH'ın S-adenozil homosistein hidrolaz (SAHH) ile hidrolizasyonu sonucu homosistein ve adenzin oluşmaktadır. Homosisteinin geri dönüşümlü olarak hidrolize uğraması remetilasyon döngüsünde gerçekleşir [44, 72]. SAH, SAM'dan daha yüksek bir afiniteye sahiptir. Böylece DNA metiltransferazlar dahil metil gruplarının transferinden sorumlu enzimlere bağlanarak onları inhibe eder. Bu nedenle metiltransferaz reaksiyonlarının verimliliği SAH ve SAM arasındaki dengede SAH'ın uzaklaştırılmasına dayanır. SAH'ın hidrolize edilerek homosisteinin olduğu reaksiyon geri dönüşümlüdür ve plazma homosistein düzeylerinde kronik bir yükselmeye neden olabilir. Tek karbon metabolizmasındaki bir dizi faktör SAH ve SAM arasındaki dengeyi değiştirerek DNA metilasyonunu değiştirme potansiyeline sahiptir [73]. Vitamin B12, hem THF hem de SAM aracılığıyla DNA sentezi açısından öneme sahiptir.

Homosisteinin direkt olarak kan damar duvarını, endotel hücrelerini etkileyerek fonksiyonel değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. Serum homosistein miktarındaki artışın endotel kaynaklı nitrik oksit aracılı vazodilatasyonda bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir [44, 72]. Homosisteinin sülfidril grubunun oksidasyonu ile

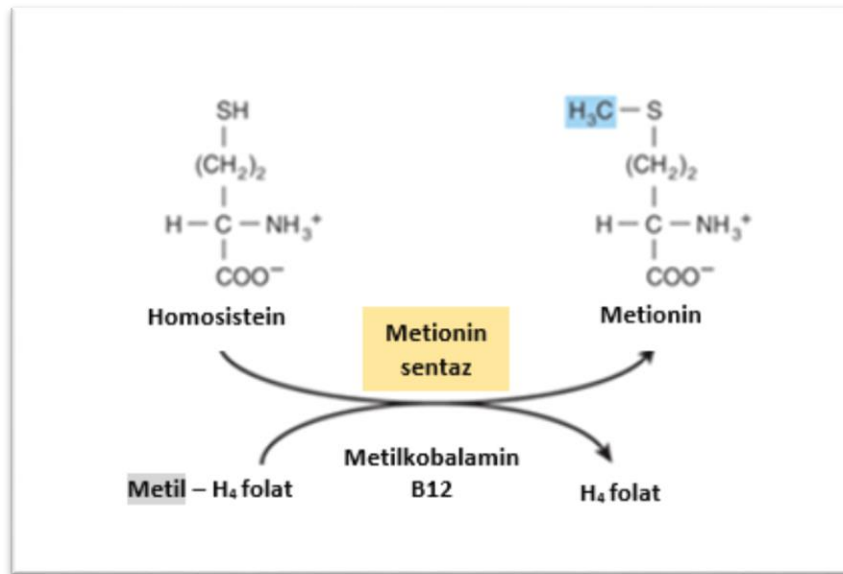
açığa çıkan serbest radikallere bağlı gelişen oksidatif stresin, direkt olarak endotel hücrelerine zarar verdiği rapor edilmiştir [74]. Homosistein artışında görülen pıhtılaşma düzensizliği; homosisteinin direkt etkisi ile endotel tarafından sürdürülen trombosit kümeleşmesini önleyici mekanizmaların bozulmasına ikincil olarak geliştiği ileri sürülmüştür [75].

Transsülfürasyon yolağında homosisteinden sisteine kükürt transferi vitamin B6'nın koenzimi olduğu sistatyonin- β -sentaz enzimi ile gerçekleşir. Bu reaksiyon sistein sentezinin tek yoludur. Sistein bu aşamadan sonra taurine veya güçlü bir antioksidan olan glutatyona dönüşebilir [76].

Vitamin B12 eksikliğinde tetrahidrofolat oluşamayacağı varsayılarak timidilat sentaz basamağı üzerinden yürüyen DNA sentezinin bozulacağı ileri sürülmüşse de folik asit varlığında vitamin B12'den bağımsız bir şekilde timidilat sentaz basamağı işlevine devam etmektedir [44, 77].

Betain-Homosistein Metil Transferaz (BHMT) enzimi, metil grubu donörü olarak betaini kullanır, çinko içerir ve homosisteinden metiyonini oluşturur. Bu yol, özellikle karaciğer ve böbreklerde etkilidir [44, 66, 77].

Remetilasyon yolu; homosistein seviyelerini düşürerek ve metiyonin üretimini artırarak, DNA sentezi ve diğer hücre metabolizması süreçlerini destekler. Vücudun çoğu hücresinde ve özellikle kan hücrelerinde ve sinir hücrelerinde etkilidir [66].



Şekil 2.6. Remetilasyon döngüsü

2.4.2. Deoksidasyon Yolu:

Metilmalonil-KoA mutaz enzimi; mitokondride metilmalonil-KoA'nın süksinil KoA'ya dönüşümünü deoksiadenozilkobalamin ile sağlar [17, 66]. Süksinil KoA; krebs siklusu oksidasyonuna, glukoneogenez yolu ile glikoz yapımına veya porfirin sentezi yoluyla hem sentezine katkı sağlar [78]. Vitamin B12 bu yolakla hücrelerde enerji üretimine katkıda bulunur ve hemoglobinin oluşumunda rol oynar [66].

Metil malonil KoA, dallı zincirli aminoasitlerin (valin, izolösin, lösin) ara metabolizmasından, kolesterol ve tek sayılı karbon atomlu yağ asitlerinden elde edilen propiyonil KoA'nın karboksilasyonu ile oluşmaktadır. Bu nedenle deoksidasyon yolu; yağ asidi β -oksidasyon yolu olarak da bilinir [39, 78].

Metil malonil-KoA nörotoksik özellik gösteren bir organik asittir [69]. Metil malonil-KoA düzeyinin artması ile mitokondriye geçen uzun zincirli açıl KoA oranını kontrol eden karnitin palmitoiltransferaz aktivitesi inhibe olmaktadır. Böylece vitamin B12 yetersizliğinde β -oksidasyon yolunun inhibe olması sitozolde yağ asidi birikimi ile sonuçlanır [78].

2.5. Vitamin B12'nin İşlevi

Vitamin B12'nin sinir sistemi, hematolojik ve immünolojik sistem, kas iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem ve gastrointestinal sistemde önemli görevleri vardır; eksikliği sistemik hastalıklara neden olur. Vitamin B12; THF üzerinden DNA sentezinde görev alır [19]. Metilasyon reaksiyonlarının düzenlenmesi için gerekli olan metiyonin ve folat döngülerinde çok önemli bir rol oynamaktadır [79]. Hücrelerde enerji üretimine katkıda bulunur [66].

Vitamin B12, nörolojik sistemde hücrelerin mevcut yapısını ve işlevini düzenler. Miyelin kılıf oluşumuna etki etmesi nedeniyle nöron miyelinizasyonu için önemlidir [80, 81]. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması için gereklidir [82]. Kemik iliğinde eritrositlerin maturasyonunu sağlar [82]. Hem sentezine katkıda bulunarak hemoglobinin oluşumunda rol oynar [66].

2.6. Vitamin B12 Ölçüm Yöntemi

Serumdaki vitamin B12'nin yaklaşık dörtte biri TC II'ye, geri kalanı ise diğer proteinlere bağlıdır. Vitamin B12'nin ölçülebilmesi için proteinden arındırılıp

siyanokobalamin haline dönüştürülmesi gerekir. Eski testler mikroorganizmaların büyümesine dayanırken günümüzde çoğunlukla radyoaktif vitamin B12 ile siyanokobalamin arasındaki IF rekabetine dayanmaktadır. Farklı yöntemlerle belirlenen vitamin B12 düzeylerinin sonuçları arasındaki farklılıklar nadir değildir. Bu nedenle ölçümü gerçekleştiren laboratuvarın referans değerlerinin kullanılması gereklidir [83, 84].

2.7. Vitamin B12 Eksikliği

Vitamin B12 eksikliği, ilk olarak 1848’de pernisiyöz anemi bağlamında tanımlanmıştır. Hematolojik ve nörolojik belirtilerle karakterizedir ve tedavi edilmezse ölümcül olabilir. Vitamin B12’nin eksikliği pek çok ciddi sağlık sorununa neden olabilir; diyet yoluyla karaciğer, et, süt ürünleri ve yumurta gibi yüksek miktarda vitamin B12 içeren gıdaların tüketilmesi önemlidir. Vitamin B12 eksikliğinin emilim bozukluğu olan bireylerde ve yaşlılarda daha yaygın olacağı düşünülürken geniş bir demografik aralığı etkileyebileceği anlaşılmıştır [65].

2.7.1. Vitamin B12 Eksikliğinin Nedenleri

Vitamin B12 eksikliğinde diyet, yaş, eşlik eden besin eksiklikleri (özellikle folat ve demir), malabsorpsiyon, cerrahi öyküsü, bakteriyel aşırı çoğalma, farmasötik etkileşimler, gebelik durumu, aile öyküsü göz önünde bulundurulmalı ve sorgulanmalıdır (Tablo 2.1.). Böylece uygun tedavi türü ve süresi belirlenmelidir [36].

Tablo 2.1. Vitamin B12 eksikliği nedenleri

Diyette eksiklik	Genel malnutrisyon Vejetaryan veya vegan beslenme Yaşlılıkla hayvansal gıdalardan fakir beslenme
IF eksikliği	Mide problemleri (Pernisyöz anemi, otoimmün gastrit, atrofik gastrit, Helicobakter pyloriye bağlı gastrit...vs) Mide operasyonu (Kısmi/tam gastrektomi veya bariatrik cerrahi)
Midede yetersiz asidik ortam (pepsin ve HCl)	Kronik atrofik gastrit (Kronik inflamasyona bağlı olarak mide asit üretiminde rol alan hücrelerin kaybı) Mide asit salınımını veya mide asiditesini bozan ilaçların kullanımı (proton pompa inhibitörleri, histamin reseptör 2 antagonistleri ve antasitler...vs)
Yetersiz pankreatik enzim	Pankreas hastalıkları veya pankreatektomi
Terminal ileumdan emilimin bozulması	İnflamatuar barsak hastalığı Whipple hastalığı Çölyak hastalığı Tüberküloz İleal rezeksiyon Parazit enfeksiyonları Bakteriyel aşırı çoğalma
Diğer emilim bozuklukları	Kronik alkol kullanımı Sigara İlaçlar (Metformin, kolşisin) HIV Skleroderma
Diğer;	Diabet Böbrek yetmezliği Tiroid bozuklukları Anestezide azot oksidin kötüye kullanımı
Kalıtısal	Transkobalamin eksikliği

[65, 82]

Sigara ve alkol kullanımında, vitamin B12 eksikliği belirgindir. Sigara serbest radikal kaynağıdır ve pek çok çalışmaya göre böylece serum vitamin B12 seviyelerini azaltmaktadır [85-87]. Tütün kullanımı içerdiği siyanid nedeniyle serum siyanid

seviyesinin yükseltir ve böylece böbreklerden tiyosiyanat atılımını artar. Bu artışın da serum vitamin B12 seviyesinin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [88].

Veganlarda ortalama serum vitamin B12 değerinin vejetaryenlere göre %33, hepçillere göre ise %57 daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [89].

Genetik yatkınlık açısından baktığımızda monozigotik ve dizigotik ikizlerle yapılan bir çalışmada vitamin B12 eksikliğinde kalıtsallığın %59 olduğu tespit edilmiştir [90].

2.7.2. Vitamin B12 Eksikliği Kliniği

Vitamin B12 eksikliğinde metiyonin azalırken homosistein artar. Metillenme reaksiyonları azalır. RNA sentezi devam ederken, DNA replike olamaz. Bu da hücre ve çekirdeklerin büyümesine fakat bölünmenin gerçekleşmemesine sebep olur [7, 91]. DNA replikasyon kusuru, hücre çoğalma kusuru olması nedeniyle tüm sistemler vitamin B12 eksikliğinden etkilenmektedir. Santral ve periferik sinir sistemi, hematolojik ve immünolojik sistem, kas-iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistemde bozukluklar görülmektedir [19]. Eksikliğinde özellikle hızlı hücre döngüsünün olduğu hematopoetik ve gastrointestinal sistem üzerinde olumsuz etkiler görülür [19].

Vitamin B12 eksikliği, yorgunluk ve parestezi gibi özgül olmayan belirtilerden, pansitopeni ve omurilik dejenerasyonu gibi önemli problemlere kadar değişen hematolojik ve nörolojik bulgularla kendini gösteren yaygın bir sorundur. Eksiklik çoğunlukla hematolojik ve nörolojik sistemi etkiler, ancak nöropsikiyatrik semptomlar genelde başta görülen bulgulardandır [92]. Hematolojik ve nörolojik bulgular arasında bir bağlantı gösterilmemiştir. Hastada nörolojik bulgular varken hematolojik bulgular görülmeyebilir. Vitamin B12 eksikliği tanısını nörolojik bulgulardan çok makrositer anemi görülmesi koydurur [29, 93, 94].

2.7.2.1. Hematolojik Sistem

Vitamin B12 eksikliğinde DNA sentezi yavaşlaması ve hem sentez bozukluğu mekanizmaları ile anemi gelişmektedir. Hızlı çoğalan hematopoetik hücrelerdeki DNA sentezindeki yavaşlama nedeniyle makrositer megaloblastik anemi görülür [44, 67, 91]. Eritrositlerin hacimlerindeki artış; eşlik eden demir eksikliği anemisi veya

talasemi hastalığı durumunda baskılanabilir. Vitamin B12 eksikliği olan hastaların yaklaşık üçte birinde normal ortalama eritrosit hacmi (MCV, mean corpuscular volume) seviyeleri olabilir [29].

Vitamin B12 eksikliğinde DNA sentezinin bozulmasıyla, polimorfonükleer lökositler gibi hızlı çoğalan hücrelerde de sorun olur; vitamin B12 eksikliği karakteristik olarak hipersegmentli nötrofillerin oluşmasına yol açar [91]. Vitamin B12 eksikliği seyrinde ortaya çıkan hematolojik bozukluklar sadece anemiye dair değil lökosit ve trombosit düşüklüğüne eşlik eden klinik bulgulara da yol açabilir. Düşük ya da normal retikülosit sayıları, makrositoz, bilirubin ve laktat dehidrogenaz seviyelerinde artış, makroovalositler ve ayrıca hipersegmente nötrofiller bulunabilir [44, 91].

2.7.2.2. Santral ve Periferik Sinir Sistemi

Vitamin B12 eksikliğinde deoksiasiyon yolunun ilerlememesi nedeniyle süksinil-KoA oluşumu gerçekleşmez ve metilmalonik asit (MMA) düzeyi artar. Artan MMA düzeylerinin, yüksek homosistein düzeyleriyle beraber hastalarda nöropati ve ataksi gibi nörolojik bulgulara yol açan miyelin hasarına neden olduğu saptanmıştır [91]. Miyelin dejenerasyonu, MMA düzeyindeki artışla birlikte anormal karbon sayılı yağ asitlerinin sinir sisteminde birikmesiyle ilişkilendirilmiştir [7]. Vitamin B12 eksikliğinde, SAM ilişkili olarak arginin aminoasitinin metilasyon kusuru nedeniyle miyelin protein sentez defekti de söz konusudur [95]. Miyelin hasarı, spinal kordun subakut kombine dejenerasyonu (SCDSC) olarak bilinen klinikle sonuçlanır. SCDSC dorsal kolonlar, lateral kortikospinal yollar ve spinoserebellar yollar dahil olmak üzere omuriliğin farklı yerlerini etkileyerek hastalarda propriyosepsiyon bozukluğu, ataksi, periferik nöropati ve demans gibi semptomlara sebep olur [91]. Kollarda ve bacaklarda simetrik olarak ortaya çıkan denge kaybı, kuvvet kaybı, spastisite, klonus, kişilik değişikliği, huzursuzluk, demans, hafıza kaybı, vibrasyon ve pozisyon duyu kaybı, ekstremitelerin uyuşması, karıncalanma, bozulmuş ince parmak hareketleri, Romberg belirtisinde pozitiflik, baş dönmesi ile tat, koku ve görme yetilerinde bozukluklar gelişebilir [92, 96].

Vitamin B12 eksikliğinde remetilasyon yolundaki aksaklık nedeniyle homosistein düzeyi artar [93, 94]. Homosistein yüksekliğinin kognitif bozukluk,

demans, zayıf nörokognitif performans, Alzheimer ve Parkinson hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [97].

Düşük serum vitamin B12, folat düzeyleri ve yüksek homosistein düzeyleri ile Alzheimer hastalığı gelişimi arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Homosisteinin nörotoksik etki ile hücre ölümüne sebep olarak, apoptoz kaskadını başlatıp tau ve beta amiloidin hiperfosforilasyonuna sebep olarak ve endoplazmik retikulumun stres yanıtını stimüle ederek etki ettiği öne sürülmektedir [98-100]. Vitamin B12 eksikliğinde transmetilasyon reaksiyonlarının baskılanmasıyla ortaya çıkan beyindeki s-adenozilhomosistein (SAH) birikiminin Alzheimer hastalığı nöropatofizyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir [101].

Vitamin B12 vitamini eksikliğinde homosistein düzeyindeki artışa bağlı olarak serebrovasküler hastalık riski belirgin olarak artmıştır [102].

Vitamin B12, monoaminlerin katabolizmasında rol alması nedeniyle eksikliği psikiyatrik semptomlara da yol açmaktadır [101]. Sinirlilik, kişilik bozukluğu, hafızada ve entelektüel olarak bozukluk, oryantasyon bozukluğu, depresif durum, psikomotorda yavaşlamalar, deliryum, demansif bozukluklara [92] neden olabileceği gibi depresyon ve psikoz gibi tablolara [103] da neden olabilmektedir.

2.7.2.3. Kardiyovasküler Sistem

Vitamin B12 eksikliğinde hiperhomosisteinemiye bağlı kardiyovasküler ve tromboembolik risk mevcuttur [93, 94]. Hiperhomosisteineminin ateroskleroz için de bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [104]. Vitamin B12 eksikliğinde iskemik kalp hastalığı ve pulmonerembolizm riski belirgin olarak artmıştır [102]. Aynı zamanda miyokart infarktüsü ve kardiyak şok gibi mortalitesi yüksek klinik tabloların gelişme riskini de artırır [103].

2.7.2.4. Diğer

Vitamin B12 eksikliğinde; DNA sentezindeki bozulma nedeniyle hızlı çoğalan hücreler daha çok etkilenmektedir. İştahta kayıp, dilde ve ağızda yara, ağrılı düz kırmızı dil, Moller Hunter glossiti, epigastrik rahatsızlık, bulantı, kusma, gastrit gibi gastrointestinal yakınmalar olabilir. Cilt semptomlarından kırılğan tırnaklar, kızarma, ateş, saç dökülmesi ve saçlarda beyazlama eşlik edebilir. Jinekolojik ve ürolojik

semptomlardan infertilite, erektil disfonksiyon, impotans, üriner veya fekal inkontinans ile karşılaşıldığında altta yatan vitamin B12 eksikliği nadir de olsa akla gelmelidir [29, 92, 105]. Vitamin B12 eksikliği ile DNA sentezindeki bozulma sebebiyle infertilite arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür [106]. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda vitamin B12 yetersizliği olanlarda obezite sıklığının da arttığı belirtilmektedir [107-109].

Vitamin B12 eksikliğinde metil malonil-KoA düzeyinin artması ile mitokondriye geçen uzun zincirli açıl KoA oranını kontrol eden karnitin palmitoiltransferaz aktivitesi inhibe olmaktadır. Böylece vitamin B12 yetersizliğinde β -oksidasyon yolunun inhibe olması sitozolde yağ asidi birikimi ile sonuçlanır, böylece çeşitli sağlık sorunları oluşabilir [66, 78]. Vitamin B12 ile HDL arasında pozitif, trigliserit ile negatif korelasyon olduğu [110] ve vitamin B12 alanlarda trigliserit seviyelerinin azaldığı ileri sürülmüştür [111]. Ek olarak serum vitamin B12 seviyeleri ile alfa-1-antitripsin arasında korelasyon olduğu ve vitamin B12 tedavisi alanlarda alfa-1-antitripsin seviyelerinin arttığı iddia edilmiştir [112].

Pernisiyöz aneminin neden olduğu vitamin B12 eksikliğinde; pernisiyöz anemi otoimmün duruma bağlı geliştiğinden diğer otoimmün hastalıkların (tip 1 diabet, otoimmün tiroid hastalığı ve vitiligo vs.) gelişme riski mevcuttur [93, 94].

Annedeki vitamin B12 yetersizliğinin nöral tüp defektine neden olabildiğini gösteren, yarı damak ile yarı dudak gibi kalıtsal defektlere yol açabildiğini iddia eden çalışmalar mevcuttur [113]. Yetersiz gıda alımı nedeniyle vitamin B12 eksikliği olan annelerin çocuklarında ise hipotoni, apati, adinami, görsel temas kaybı, letarji ve koma görülebilir [114].

2.7.3. Vitamin B12 Eksikliği Laboratuvar Bulguları

Vitamin B12 eksikliği düşünülen hastalarda, ilk olarak tam kan sayımı ile periferik yayma, serum vitamin B12 ve folat düzeyleri görülmelidir [91]. Vitamin B12 eksikliğinde tam kan sayımında makrositer anemi ($MCV > 100$), azalmış hemotokrit düzeyinin yanı sıra nötropeni, izole trombositopeni, pansitopeni de görülebilir. Periferik yaymada ise hipersegmenter nötrofiller görülür; yani nötrofillerin lob sayısı beş veya beşten büyüktür. Biyokimyasal parametrelerde laktat ve bilirubin artışı görülebilir. Metabolik yollardaki kesişmeden dolayı vitamin B12 düzeyiyle birlikte

folat seviyesine bakmada da fayda vardır. Folik asit eksikliğinde de makrositer anemi görülür. Ayrıca folat eksikliği, haptokorrin eksikliği, multiple miyelom ve oral kontraseptifler yalancı düşük vitamin B12 seviyeleri oluşturabilir. Pernisiyöz anemi ayırımı yapmak için serum otoantikör testleri görülebilir [7, 91, 115].

Vitamin B12 eksikliğinde her zaman tam kan parametreleri belirleyici olmayabilir. Vitamin B12 düzeyi normal ve düşük olan bireylerde MCV ve hemotokrit değerleri arasında anlamlı fark saptanmayan çalışmalar da vardır [80, 116].

Vitamin B12 eksikliği düşünülen bir hastada serum düzeyinin normal gelmesi durumunda fonksiyonel eksikliğin göstergeleri olarak metabolitlerin ölçümüne bakılabilir. Bu ölçümlerde metabolitler olan homosistein ve MMA düzeyleri de görülebilir. Serum MMA düzeyleri, böbrek yetmezliğinde yüksek değerlendirilip yorumu zorlaştırabilir [7, 58, 115].

2.7.4. Vitamin B12 Eksikliği Tedavisi

Vitamin B12 eksikliğinde vitamin B12 desteği ağızdan ya da kas içine önerilir.

Vitamin B12 malabsorbsiyonu ile helicobacter pylori enfeksiyonu arasında ilişki vardır. Eşlik eden helicobacter pylori enfeksiyonu varsa eradikasyonu önerilir [117].

2.8. Vitamin B12 Yüksekliği

Yüksek serum vitamin B12 düzeyine sahip çocuk yaş grubunu içeren hastaların klinik takiplerine ilişkin yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalar büyük oranda erişkin yaş grubunu kapsamaktadır.

Erişkin hasta grubunda yüksek serum vitamin B12 (kobalamin) düzeyi (yKbd), alta yatan ciddi patolojilerin dışlanması gerektiğine dair bir uyarı niteliği taşır [58]. Hangi hastalıklarda yKbd olduğuna dair pek çok çalışma varken yKbd tespit edilen hastaların klinik takibine ilişkin bir rapor bulunmamaktadır [1-3].

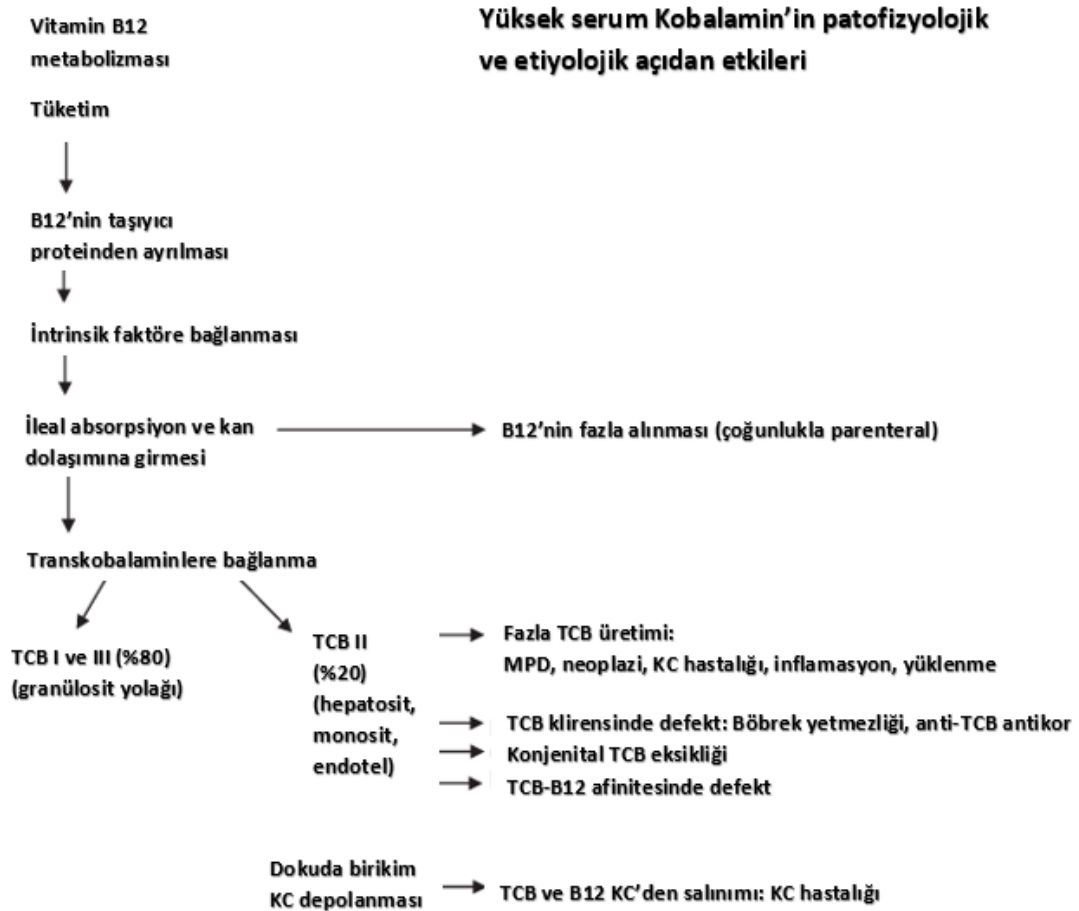
Vitamin B12 yüksekliğinin eşlik ettiği durumlara baktığımızda; başlıca vitamin B12'nin oral ya da parenteral olarak uzun süre ya da yüksek dozda alınması, karaciğer hastalıkları, böbrek yetmezliği, hematolojik hastalıklar, solid tümörler yer almaktadır [7, 118]. yKbd ile karşılaşıldığında ilk olarak vitamin B12 kullanımının dışlanması önemlidir [4, 5].

Yapılan çalışmalara yKbd nedenleri dört ana başlıkta toplanmıştır: [4, 5, 58] (Şekil 2.7.)

- 1- Dışardan aşırı vitamin B12 alımı (besinsel ve/veya takviye ilaç)
- 2- Vitamin B12'nin depo edildiği organlardan salınması
- 3- Vitamin B12'yi bağlayıcı transkobalaminlerin aşırı üretimi veya klirenslerinin azalması
- 4- Transkobalaminlerin kantitatif eksikliği veya vitamin B12'ye karşı afinite eksikliğidir.

Promyelositik lösemi, kronik miyeloid lösemi (KML), otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), hipereosinofilik sendrom, polisitemi vera gibi miyeloid ve lenfoid serinin malign veya proliferatif hastalıklarında; solid tümörlerde; akut hepatit, siroz, hepatoselüler karsinom gibi karaciğer hastalıklarında; böbrek hastalıklarında; otoimmün hastalıklarda; HIV ve sıtma gibi bazı enfeksiyon hastalıklarında yKbd görülür (Şekil 2.11.). Vitamin B12'nin yükselmesi gelişmekte olan bir hastalığın ortaya çıkan ilk bulgusu olabilir [1, 6-8]. Farklı hastalıklarda yKbd farklı mekanizmalarla açıklanmaktadır [5, 6, 58, 119].

Patofizyolojide düşünülen birden fazla mekanizma bulunmaktadır. Ana mekanizmanın vitamin B12'yi bağlayıp taşıyan transkobalamin ve haptokorrin düzeylerinin değişimi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu taşıyıcı proteinlerin sentezinin artması veya dolaşımdan temizlenmelerinin (klirens) azalması yüksek B12 vitamini düzeylerine neden olmaktadır [2, 58].



Yüksek serum Kobalamin'in patofizyolojik ve etiyolojik açıdan etkileri

Şekil 2.7. Vitamin B12 yüksekliği ve altta yatan nedenler [58]

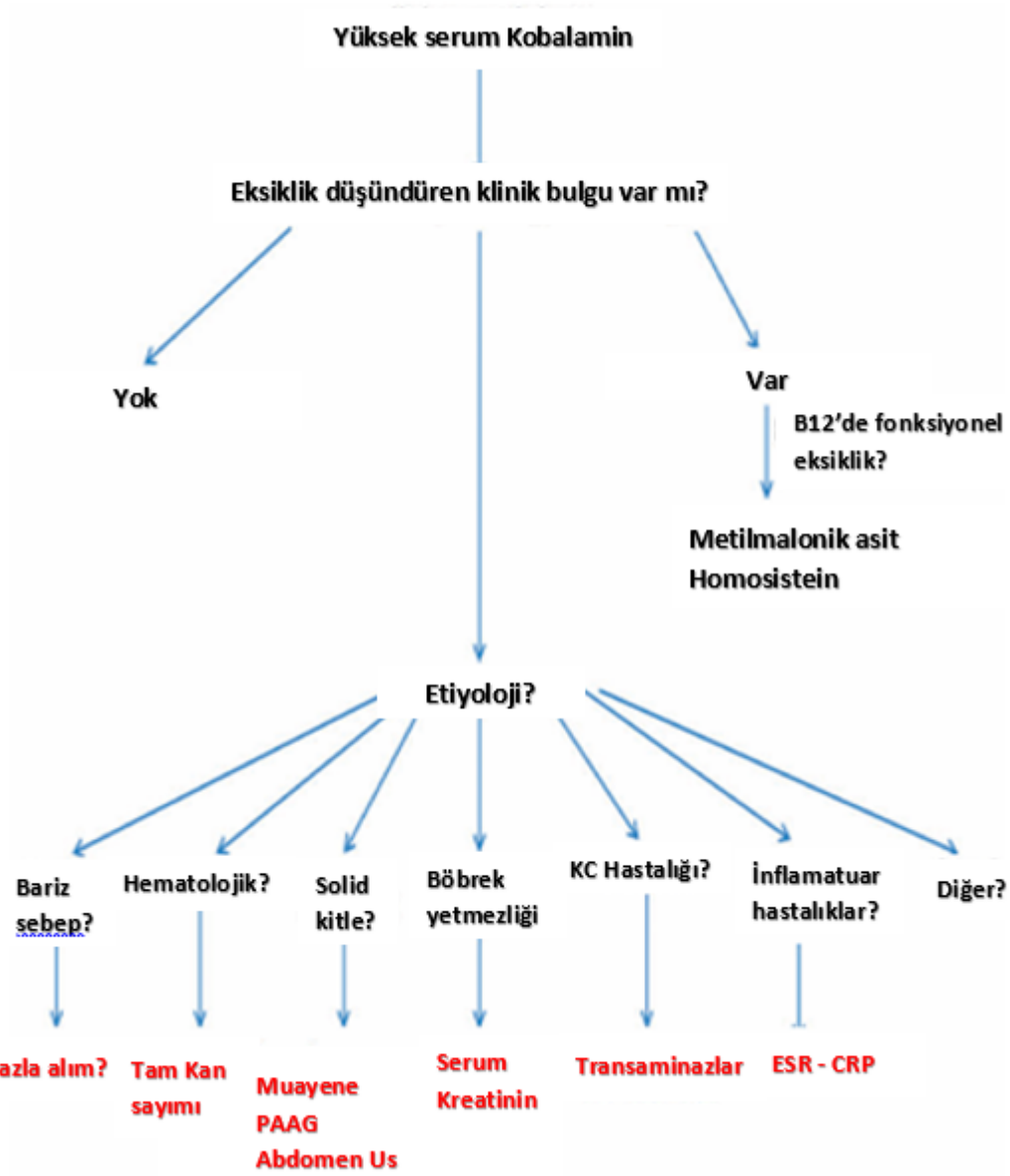
Arendt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş arttıkça yKbd'e sahip hastaların daha fazla olduğu saptanmıştır [120]. Kansal ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada; 18-64 yaş arasında olanlara göre 65 yaş ve üzeri gruptakilerin daha yüksek vitamin B12 düzeyleri olduğunu saptayarak, yaş arttıkça yKbd oranının arttığını tespit etmişlerdir [121].

Yapılan çalışmalara göre yKbd cinsiyet farkı göstermemektedir. Irksal farklılığa bakıldığında; Afrikalı ve Latin Amerikalılarda, beyaz ırka göre vitamin B12 daha yüksek olma eğilimindedir [122].

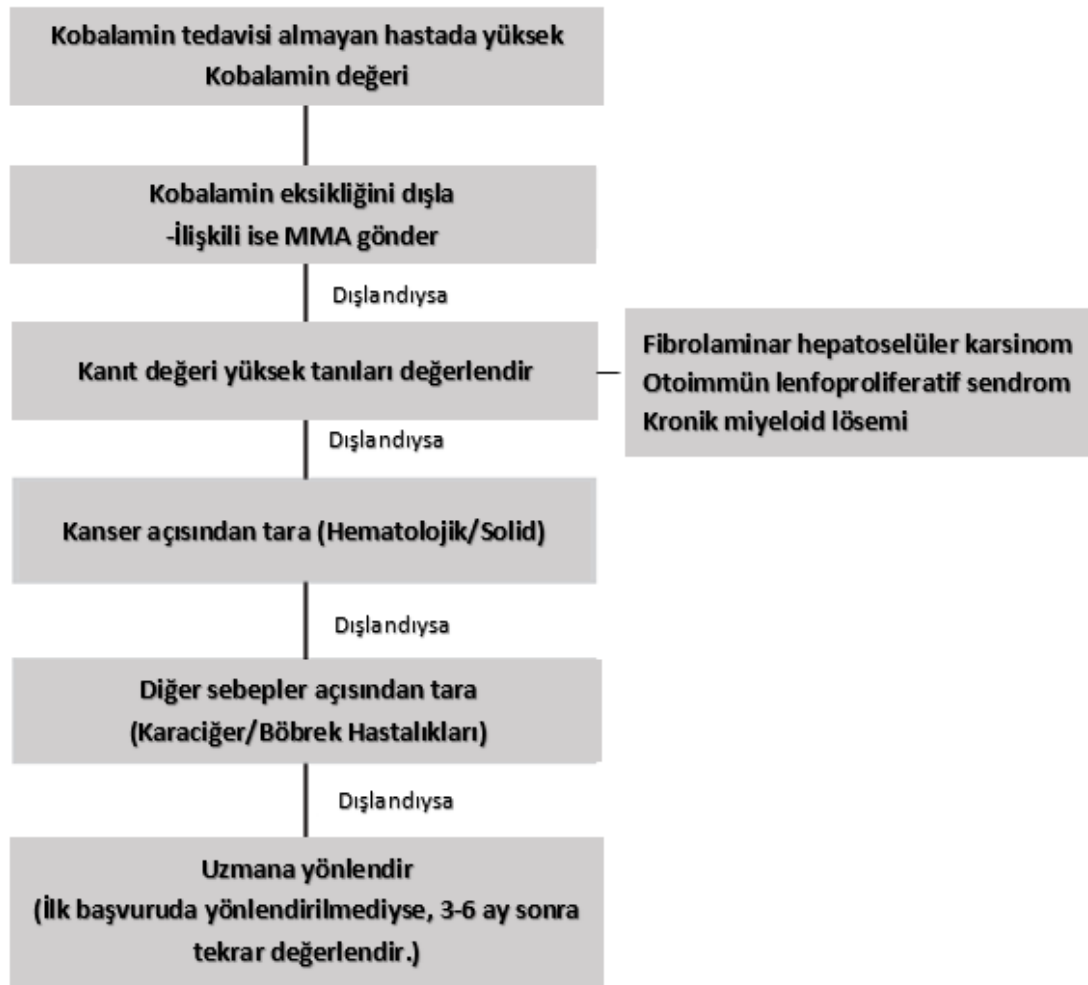
Haptokorrinin (HC = TC I) afinitesi TC II'den daha yüksek olduğundan, yKbd seviyelerine rağmen hücreye vitamin B12 girişi yetersiz olabilir. Bağırsaktaki vitamin B12 kaynağı yetersizse, mevcut vitamin B12 yüksek afiniteli HC havuzunda kalır, düşük afiniteli TC II bağlanmak için yeterli vitamin B12 vitamini bulamaz. TC I ve

TC III'ün farklı mekanizmalarla artması da daha çok bunlara bağlanmasını sağlarken, TC II'ye bağlanmanın azalması; hücrelere vitamin B12'nin girişini azaltmaktadır. Bu dolaşımında vitamin B12 seviyelerinin yüksek olması şeklinde kendisini gösterir. Düşük holoTC düzeyleri, yKbd durumunda bile vitamin B12 eksikliğine neden olmaktadır [4-6, 58, 119]. Yani yKbd bazı durumlarda fonksiyonel kobalamin eksikliği ile ilişkilendirilebilir. Hücre hasarı da hücre içi vitamin B12 konsantrasyonunun azalmasına yol açabilir [123]. Bu nedenle siroz ve KML hastalarında yüksek serum vitamin B12 düzeyi ve yüksek homosistein veya metil malonikasit paradoksu görülebilir [124, 125].

Klinikte yüksek vitamin B12 düzeyi ile karşılaşıldığında ilk olarak fazla alım dışlanmalıdır. Vitamin B12 yüksekliğine eşlik edebilecek hematolojik nedenler için tam kan sayımı; solid kitle için fizik muayene, akciğer grafisi ve abdominal ultrasonografi; böbrek hastalığı için serum kreatinin düzeyi; karaciğer hastalığı için transaminazlar, inflamatuvar hastalıklar için sedimentasyon ve CRP düzeyi bakılmalıdır. Vitamin B12'nin fonksiyonel eksikliği düşündürecek bulgu varsa ona göre vitamin B12 metabolitleri olan homosistein ve MMA düzeyine bakılmalıdır [6, 58] (Şekil 2.8. ve 2.9.).



Şekil 2.8. Vitamin B12 yüksekliği ile gelen hastada yapılması gereken basamaklar [58]



Şekil 2.9. Vitamin B12 yüksekliği ile gelen hastada yapılması gereken basamaklar [6]

2.8.1. Hematolojik Sistem

Vitamin B12 takviyesi almaksızın serum düzeyi yüksek olan erişkin popülasyonda altta yatan sebep olarak ilk sırada hematolojik hastalıklar gelmektedir [51, 126-128]. Arendt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek serum vitamin B12 düzeyi (yKbd) olan hastaların, altta yatan hematolojik bir hastalığa sahip olma oranının 4-18 kat artmış olduğu gösterilmiştir [120]. YKbd; erişkin hasta grubunda miyeloproliferatif hastalıklar [kronik miyeloid lösemi (KML), polisitemia vera, primer miyelofibrozis], promiyelositik lösemi (AML3), hipereosinofilik sendrom başta olmak üzere; akut lösemiler, juvenil miyelomonositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, miyelodisplastik lösemi, otoimmün lenfoproliferatif sendrom gibi birçok hematolojik

ve kronik hastalıkla ilişkilidir [1, 7, 8, 128-135]. Vitamin B12 hematopoezde rol alır; TC I ve TCIII miyeloid seriden üretilir; nötrofillerde ikincil granüllerin belirteci olarak rol alır. KML, polisitemia vera gibi miyeloproliferatif hastalıklar ve hipereozinofilik sendrom gibi miyeloid hücre sayısı ile döngüsünün arttığı hastalıklarda miyeloid hücrelerin sekonder granüllerinden haptokorrin sentezi ve salınımı artar. Buna bağlı serum vitamin B12 düzeyi artar [2, 47, 58, 130, 131, 134-138] (Tablo 2.2.).

1950'lerde araştırmacılar, KML hastalarında yKbd birkaç bin pmol/L'yi aştığını göstermiştir [139]. KML hastalarında haptokorrine benzeyen TC III'ün düzeyindeki artışın da yKbd'ye katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Granülosit sayılarında fazlasıyla artış olan KML hastalarındaki yKbd'nin hastalığın prognozuyla ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [126, 140]. KML'den şüphelenilen hastalarda yKbd'nin KML teşhisini desteklediğini ve vitamin B12 düzeyinin hastalığın seyrini takip etmek için uygun olabileceğini ileri süren çalışmalar vardır [128, 141].

Tablo 2.2. Vitamin B12 yüksekliğinin eşlik ettiği hastalıklar ve mekanizması

	Serum vitamin B12 yüksekliği	Mekanizması	Potansiyel klinik etkiler
Kronik Miyeloid Lösemi (KML)	Çok sık X10 kat	Granulositten haptokorrin üretimi	Apo-HC olası prognostik değer
Polisitemi vera	Vakaların %30-50'si X3 kat	Granulositten haptokorrin salınımı	PV için mino tanı kriteri Sekonder PV'dan ayırıcı tanı
Primer myelofibrozis	Vakaların üçte biri	Apo-HC ve apo-TC II seviye artışı	
Primer hipereozinofilik sendrom	X30 kat	Haptokorrin üretimi (eozinofiller ve nötrofillerden)	Sekonder eozinofili için ayırıcı tanı
Akut lösemiler	Vakaların %30'u Promiyelositik lösemide (AML3) daha sık		Tümör yükünün potansiyel göstergesi

[58]

(KML: kronik miyeloid lösemi, AML: akut miyeloid lösemi, PV: polisitemi vera)

Vitamin B12 düzeyleri >1275 pg/ml ile malign hematolojik hastalıklar arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu nedenle yKbd tespit edildiğinde hematolojik hastalıklar açısından etiyolojik araştırma yapılması önemlidir [142].

2.8.2. Neoplazmlar

Yüksek vitamin B12 düzeyinin erişkin hasta populasyonunda katı neoplazmlarla ilişkisi ilk olarak 1975-1977'de Carmel ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [143, 144]. O zamandan bu yana bu ilişkiye dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yüksek vitamin B12 düzeyinde en sık görülen karsinomlar hepatoselüler karsinom (HCC) ve ikincil karaciğer tümörleri, meme kanseri, kolon kanseri, akciğer kanseri, böbrek kanseri, mide kanseri ve pankreas tümörleridir [58, 143-146]. Deneuille ve arkadaşları da yKbd ile neoplastik hastalıklar arasında ilişkiyi göstermiştir. Odds oranı tüm kanserlerin toplamı için 1,8; metastatik tümörler için 2,9; HCC için 3,3; diğer primer hepatik tümörler için 4,7 ve karaciğer metastazı olan neoplazmlar için 6,2'dir [147].

Karaciğer kanserine ek olarak, akciğer [143], meme [143], gastrointestinal [142, 143, 148] ve böbrek kanseri [146] hastalarında da sporadik olarak yKbd rapor edilmiştir. Haptokorrin tüm bu dokular tarafından sentezlendiğinden [52], yKbd'in nedeni dolaşımında artan HC salınımıdır [32][148].

Karaciğer tümörlerinde serum vitamin B12 düzeyindeki artışta HC-kobalamin kompleksinin hepatik klerensinde azalma ve hepatositlerin aşırı degradasyonuna bağlı olarak artan TC plazma seviyeleri sorumludur. Zayıf hepatik vaskülarizasyondan kaynaklı hepatik klerensdeki azalma olduğu düşünülmektedir. HCC, fibrolameller HCC gibi karaciğerin solid tümörlerinde, hasarlı hepatositlerin yüzeyindeki haptokorrin reseptör sayısında azalma olur, böylece vitamin B12'nin karaciğere girişi bozulacağından kan seviyeleri yükselmektedir. Hasarlı hepatositlerden vitamin B12 salınımının artması da nedenler arasında gösterilmektedir [4, 58, 142, 147, 149-152]. Primer karaciğer kanserinin nadir bir formu olan fibrolaminer HCC'de tümör hücrelerinin HC sentezlediği bilinmektedir [153]. Diğer katı tümörlerde, yKbd temel olarak tümör tarafından aşırı HC veya TC senteziyle ve hiperlökositozun indüklenmesi nedeniyle HC'lerdeki artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir [4, 58, 147].

Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HCC'li hastalarda yKbd'nin artmış ALT, AST ile belirlenen karaciğer disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir [154]. Fremont ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HCC'li hastaların yaklaşık yarısı yüksek serum vitamin B12 düzeyi ile başvurmuştur [152]. Serum vitamin B12 düzeyinin prognoz için olası bir belirteç olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur [152, 155-157]. Karaciğer metastazı olan hastalarda yKbd sıklığı %30-40 arasındadır, vitamin B12 düzeylerinin zaman zaman eşiğe ulaşmaktadır [5, 120, 138].

HCC'li veya hepatik metastazı olan erişkin hastalarda yKbd ile mortalite riski ilişkili bulunmuştur. Vitamin B12 ile CRP seviyeleri oranı indeksinin (BCI) mortalite göstergesi olduğuna dair çalışmalar olmakla birlikte henüz pratikte kullanılmamaktadır [6, 158-162]. Vitamin B12 ve BCI'nin bir prognostik belirteç ve özellikle maligniteler açısından erken tanıda yardımcı olması için kapsamlı araştırmalar gerektiği üzerinde durulmuştur [6].

Serum vitamin B12 düzeyi ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir metaanalizde, vitamin B12 düzeyindeki her 100 pmol/L artış için prostat kanseri riskinde %26'ya kadar bir artış olduğunu bildirmiştir. YKbd, yüksek HC seviyelerinden kaynaklandığı düşünülmüştür [163].

Multipl miyelom ve lenfoma gibi lenfoproliferatif hastalıklarda da yKbd gözlemlenmiştir. Bu duruma yüksek TC seviyeleri [128, 141, 164], yüksek HC seviyeleri [141] neden olmuştur. YKbd'in makrofaj aktivitesiyle de ilişkisi mevcuttur [128].

İngiltere'de birinci basamak sağlık verilerine dayalı erişkin popülasyonda yapılan bir çalışmada, yüksek plazma vitamin B12 düzeyi ile 1 yıllık kanser riski arasında doğrusal olmayan bir ilişkisi bulunmuştur ve bu yüksek vitamin B12 düzeylerinin gizli kanserin işareti olabileceğini düşündürmektedir [165].

Vitamin B12 düzeyleri normal ve yüksek olan hastaları karşılaştıran pek çok çalışmada, yKbd olan hastalarda kanser prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir [3, 120, 142, 166]. Beklenmedik yKbd ile kanser arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi [58, 120, 142, 167, 168], yKbd ile meme ve adenokarsinom gibi bazı katı tümörler arasındaki ilişkiyi doğrulamayan çalışmalar da mevcuttur [169, 170].

2.8.3. Karaciğer Hastalıkları

Karaciğer, vitamin B12 metabolizmasında önemli bir yere sahiptir bu nedenle etiyojiden bağımsız akut ve kronik karaciğer hastalıklarında yKbd görülme olasılığı yüksektir [120, 123, 124]. Karaciğer hastalıklarında azalmış vaskülarizasyon nedeniyle hepatik klirens azalmaktadır ve buna bağlı haptokorrin seviyelerinin yükselmesi ile yüksek vitamin B12 düzeyi görülmektedir [123, 149-151]. Aynı zamanda vitamin B12 deposu olan karaciğerdeki hasarlı hepatositlerden aşırı vitamin B12 salınımı olması, hasarlı hepatositlere vitamin B12 alımının azalması ve vitamin B12'nin dokuya bağlanması için gerekli olan TC II'nin hepatik sentezinin azalması da karaciğer hastalıklarındaki yKbd nedenleri arasında yer almaktadır [1, 5, 7, 58, 125]. Akut karaciğer hastalığında yKbd prevalansı %25-40 arasında tespit edilmiştir [171].

Alkolik karaciğer hastalığında da yKbd hepatik klirensin azalmasına bağlı yüksek HC seviyeleri ile ilişkilidir [123, 149, 172]. Alkolik karaciğer hastalıklarında yapılan bir çalışmada TC I ve TC III'ün plazmada artarak vitamin B12'ye bağlanıp atılımını önlediği, aynı zamanda TC II deki azalma nedeniyle vitamin B12'nin dokuya geçişinde aksaklık olduğu gösterilmiştir [58]. Ek olarak hasarlı hepatositlerden artan vitamin B12 salınımı da yKbd katkıda bulunmaktadır [149, 150]. Belirgin karaciğer hastalığı olmayan alkoliklerde vitamin B12 düzeylerinin hepatik enzimlerle korele olduğu [150, 173] ve yüksek vitamin B12/folat oranının alkolik ve diğer karaciğer hastalıkları arasında ayırım yapılmasına yardımcı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [172].

YKbd ile karaciğer hastalığının şiddeti ve mortalitesinin ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [174]. Karaciğer sirozunda vitamin B12 beş kat yüksek bulunabilir, hastalarda serum vitamin B12 seviyelerinin hastalık ciddiyeti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [125, 175]. YKbd ile kronik viral karaciğer hastalığının şiddeti ve prognozu ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur [176]. Bir çalışmada, yKbd olan erişkin hastaların %50'sinin neoplastik olmayan karaciğer hastalığı olduğu gösterilmiştir [177].

YKbd'e karaciğer fonksiyon testlerinin bozukluğuna eşlik ettiğini ve ALT, AST ile arasında korelasyon olduğunu savunan çalışmalar olduğu gibi [3, 159, 178] yKbd ile karaciğer transaminazları arasında anlamlı fark saptanmayan çalışmalar da mevcuttur [179].

2.8.4. Böbrek Hastalıkları

Yüksek serum vitamin B12 değeri ile karşılaştığında böbrek yetmezliği ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır [2, 123, 180, 181]. 1960'ların başında, Matthews ve Beckett böbrek hastalığı olan diyabetik hastalarda ve daha sonrasında nondiyabetik hastalarda yKbd tespit etmişlerdir [180]. Altta yatan patofizyolojide ilk olarak böbrek hastalığında renal vitamin B12 klirensinin azaldığı düşünülmüştür [1, 6, 7, 182]. Daha sonraları yapılan çalışmalarda böbrek hastalığında hem HC hem de TC düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir [2, 120, 180, 182]. Böbrek yetmezliğinde yKbd neden olabileceği düşünülen mekanizma transkobalaminlerin serumda birikmesidir [181]. Böbrek hastalıklarında haptokorrin seviyesi artar [120], vitamin B12'nin hücrelere taşınması bozulur [183], böbrekte yoğun bulunan TC II reseptörü ile vitamin B12'nin hücreye alımı bozulur [2, 6, 58].

Zulfiqar ve arkadaşları yKbd ile akut böbrek yetmezliği arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır [177]. Mustafa Bayraktar ve arkadaşları ise kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yKbd ile proteinüri arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır [184]. Deneuille ve arkadaşları ve Carmel ve arkadaşları, yKbd ile interstisyel nefropati arasında anlamlı bir ilişki rapor etmişlerdir [2].

2.8.5. Otoimmünite

Otoimmün hastalıklarda; polimorfonükleer granülosilerden haptokorrin ve makrofajlardan transkobalamin sentezinin artmasına bağlı olarak yKbd görülebilmektedir [185-187]. Başka bir mekanizma olarak da otoantikörler nedeniyle böbrek filtrasyonu bozulup TC klirensinin azalmasıyla vitamin B12'nin hücre alım azalmaktadır [187, 188]. İlk olarak 1960'ların sonlarında vitamin B12 desteği alan hastalarda transkobalaminlere karşı antikor oluşumu tanımlanmıştır [188]. Vitamin B12 parenteral olarak uzun süre alınınca anti-TC II otoantikörleri gelişebilir ve bunlar da TC II klirensinde azalmaya yol açabilir. İndüklenen bu otoimmünizasyon, pernisiyöz anemi tedavisi alan bir grup Danimarkalı hastaların %30'unda gözlemlenmiştir [58]. Vitamin B12 desteği almayan hastalarda benzer antikorların bulunmasıyla [189] yapılan bir çalışmada yKbd olan hastaların %8'inde bu antikorlar belirtilmiştir [189, 190]. Özellikle TC II'ye karşı oluşan antikorlar TC II ile bir

kompleks oluşturup vitamin B12'nin doku girişini bozmaktadırlar, böylece serumdaki vitamin B12 düzeyi artmaktadır [185, 186].

Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS); lenfoproliferasyon, çift negatif T hücrelerinin birikmesi (DNT, TCRalfa/beta+ CD3+CD4-CD8-), anormal apoptoz ve artmış otoimmünite ve lenfoma ile karakterize edilen bir immün hastalıktır [191, 192]. ALPS'li hastalarda, ALPS-FAS, ALPS-sFAS ve ALPS-U'da (bilinmeyen genetik bozukluk) en sık yüksek vitamin B12 seviyeleri olmak üzere pek çok laboratuvar anormallik vardır. YKbd, ALPS için tanısal parametrelerden biridir [193]; vitamin B12 düzeyi normalin 15-20 katı kadar artar [187]. ALPS'de lenfatik proliferasyon mevcuttur; diğer lenfoproliferatif hastalıklarda olduğu gibi lökosit granüllerinden haptokorrin salgılanması yKbd'den sorumludur. Yapılan bir çalışmada ortalama vitamin B12 konsantrasyonları; ALPS tanılı hastalarda çok yüksekken, onların akrabalarında da normal kontrollere göre 2-3 kat yüksek saptanmıştır [187].

2.8.6. Enfeksiyon

Vitamin B12 inflamasyon ile artmaktadır, bu durumun TC II deki artmayla ilişkili olabileceği düşünülmektedir [58, 80]. Vitamin B12'nin inflamasyonla arasındaki ilişkisini araştıran bir çalışmada, yoğun bakım ünitesine yatışın ilk iki gününde C-reaktif protein (CRP) ile yKbd arasında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir [194]. Enfeksiyonu olan hastalar için yKbd'in kötü bir prognoz olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur [80]. Yüksek Vitamin B12 düzeylerini kritik hastalarda bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair yapılan bir çalışmada, yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalardan hayatta kalmayanların ortalama vitamin B12 değerinin hayatta kalanlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir [195]. Bulaşıcı hastalıklar ile YKbd arasında çok faktörlü ilişkiler mevcuttur. Sıtma ve tifüs enfeksiyonları, yüksek kobalamin ve TC düzeyleriyle ilişkilendirilmiştir [196, 197].

HIV ve vitamin B12 metabolizması üzerine yapılan çalışmalarda, ortak bir özellik olarak hem düşük [198] hem de yüksek [120] vitamin B12 seviyelerinin varlığını ortaya koyan sonuçlar mevcuttur; aralarındaki ilişki tam aydınlatılamamıştır [185, 198]. HIV ile enfekte hastaların %29'unda yKbd bulunmuştur [199]. Ayrıca dikey olarak HIV ile enfekte olan çocuklarda da yKbd tespit edilmiştir [200]. Çok

yüksek düzeylerde olmamakla birlikte HIV ile enfekte hastalarda hem yüksek TC hem de HC rapor edilmiştir [201].

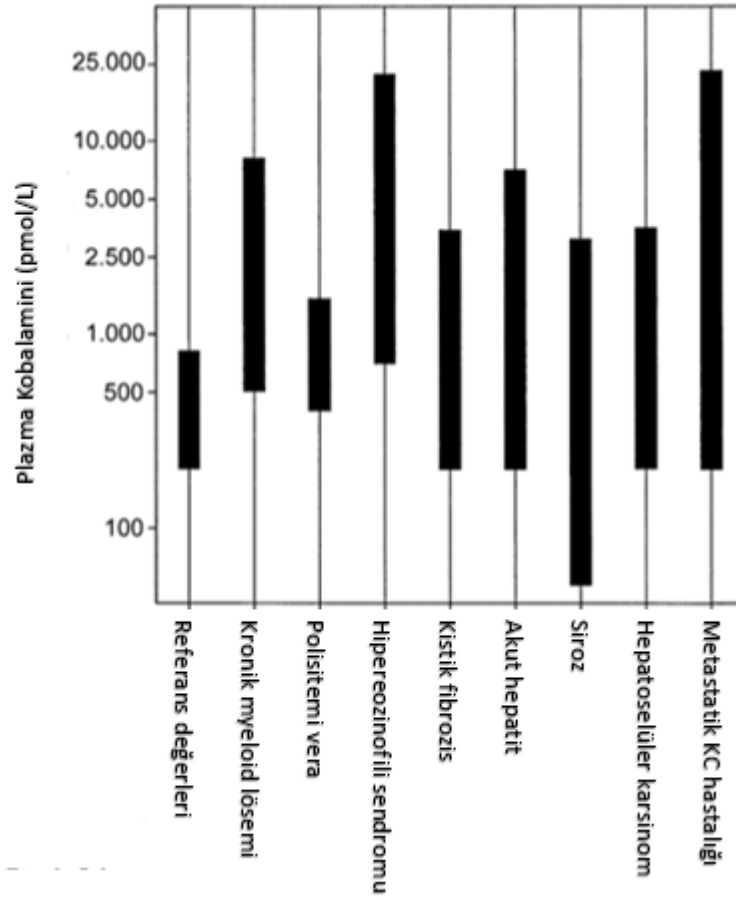
2.8.7. Diğer

Sistemik lupus, romatoid artrit, Still hastalığı tanılı erişkin popülasyonda yKbd gözlenmiştir [58]. Romatoid artritli hastalarda da yüksek HC veya TC nedeniyle yKbd görülebilmektedir. Aynı patofizyoloji nedeniyle erişkin Still hastalığı tanılı hastalarda da yKbd tespit edildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [178, 185, 186, 198]. İnflamasyon ile ilişkili hastalıklarda yKbd, inflamasyonda TC II'deki bir artışa bağlı olabilir [142, 178, 202].

Yüksek serum vitamin B12 değerini kardiyovasküler olaylarla [203] ve sağ kalp yetmezliği [204] ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur.

Fazla alkol tüketimi yKbd ile ilişkilidir [6, 120]. Fazla alkol tüketimi karaciğer hasarı yaparak yKbd'e neden olur ancak bilinen kronik karaciğer hastalığı olmadığında da alkolün yKbd ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [205].

Sigara kullanımının plazma vitamin B12 düzeylerini etkileyip etkilemediği açık değildir [206].



Şekil 2.10. Vitamin B12 yüksekliğinin eşlik ettiği hastalıklar [5]

2.8.8. Mortalite ile İlişkisi

Vitamin B12 seviyesi, mortalite ve prognozun belirteci olarak farklı hasta grupları üzerinde araştırılmıştır [195, 207, 208]. YKbd; HCC [154] veya hepatik metastazı olan [161, 209] hastalarda mortalite riskiyle pozitif ilişkili bulunmuştur. Vitamin B12 değeri ile CRP çarpımı bir indeks olarak tanımlanarak mortalitenin bir göstergesi olarak gösterilmiştir ancak klinik pratikte kullanımı henüz yaygınlaşmamıştır [6, 158, 159, 161, 162, 209]. Palyatif evredeki kanser hastalarında ve geriatric hastalarda yKbd ile mortalite arasında ilişki olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur [4, 210].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmada 2014-2020 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Pediatri Polikliniği'ne başvuran ve vitamin B12 desteği almaksızın vitamin B12 düzeyi 1000 pg/ml üzerinde saptanan 308 hastanın izlemlerinde aldıkları tanılar, hastane elektronik kayıt sistemi taranarak retrospektif olarak incelendi. Hastaların e-nabız kişisel sağlık sistemine ulaşmak adına hastaların ebeveynlerine şifre yönlendirildi ve bilgilendirme sonrası ebeveynlerden telefonla alınan şifre ile e-nabız kişisel sağlık sistemine giriş yapılarak, hastalara dış merkezde yapılan tetkikler de retrospektif olarak incelendi. Ayrıca mevcut hastalıkların sorgulanması için tüm grupta çalışmanın yapıldığı tarihler arasında (1 Eylül 2022 – 15 Temmuz 2023) hastaların ebeveynleri telefon ile aranarak mevcut tanılarına yönelik sorgulandı. Ölçüm döneminde vitamin B12 desteği aldığı hastane elektronik kayıt sisteminde belirtilen 126 hasta çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Çalışma Örneğinin Yapısı ve Hasta Verilerinin Gözden Geçirilmesi

Hastaların vitamin B12 değeri 1000 pg/ml üzerinde saptandığı andaki yaşları, cinsiyetleri, poliklinik başvuru yakınmaları, mevcut tanıları, B semptomları (gece terlemesi, kilo kaybı, ateş), enfeksiyon durumları, fizik muayene bulguları, antropometrik ölçümleri kaydedildi. Başvuru esnasında üst solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu, gastroenterit, idrar yolu enfeksiyonu, santral sinir sistemi enfeksiyonu tanıları konan hastalarda aktif enfeksiyon var olarak değerlendirildi. Laboratuvar tetkikleri olarak kandan; tam kan sayımı (hemoglobin, lökosit, trombosit), biyokimyasal parametreleri (ALT, AST, kreatinin, BUN, albumin), akut faz reaktanları (sedimentasyon, CRP, ferritin), demir parametreleri (ferritin, demir), folik asit ve vitamin D düzeyleri, immunglobulin G ve total IgE düzeyleri, homosistein, metilmalonik asit, aktif vitamin B12 düzeyleri kaydedildi. Tetkiklerin normal aralıkları yaşa ve cinsiyete göre Hacettepe Üniversitesi Merkez Laboratuvarlarının belirlediği sınırlar temel alınarak değerlendirildi [211]. Kontrol vitamin B12 değerleri, kontrol değer bakılana kadar geçen süre, yapılan konsültasyonlar, izlemlerinde bakılan otoantikolar, izlemlerinde aldıkları tanılar hasta

listesi üzerinden hastane elektronik kayıt sistemi ile e-nabız kişisel sağlık sistemi taranarak ve ebeveynler telefon ile aranarak sorgulandı, veri toplama formuna kaydedildi. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle her hastanın kontrol vitamin B12 düzeyine ulaşamadı, kontrol değer bakılana kadar geçen süreler benzer değildi. Çalışmanın sonlanma süresi 15.07.2023 olarak belirlendi. Vitamin B12 düzeyi 1000 pg/ml üzerinde saptanan 434 hasta varken, 126 hasta vitamin B12 desteği alması nedeniyle araştırmaya dahil edilmedi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistik olarak nitel değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için aritmetik ortalama \pm standart sapma verildi. Nitel değişkenler açısından grupların karşılaştırılması için Pearson Ki kare veya Fisher kesin test kullanıldı. Bağımlı iki grup karşılaştırılması için Mc nemar testi yapıldı. Analizler IBM SPSS Statistics 23.0 programında yapıldı. Çalışmada $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

3.4. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 01.11.2022 tarihinde 2022/18-19 karar numarasıyla onaylandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya başvuruları sırasında vitamin B12 desteği almayan ve vitamin B12 düzeyi 1000 pg/ml ve üzerinde saptanan 308 hasta dahil edildi.

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri, Mevcut Tanıları, Başvuru Yakınmaları, Fizik Muayene Bulguları

Çalışma grubundaki hastaların 157'si (%51) erkek, 151'i (%49) kızdı. Hastaların yaş ortalaması (Ort.±SS) 4,84±4,23 yaş, minimum başvuru yaşı 44 gün, maksimum başvuru yaşı 18 yıl olarak saptandı. En sık başvuru yakınması öksürük (%22,1), gelişim geriliği (%12), ateş (%6,8), konuşma bozukluğu (%5,5) ve fazla hareketlilik (%5,5) idi. Hastalardan genel muayene (%18,2) için başvuranlar da mevcuttu. Başvuru yakınması ateş olmasa dahi 81 hastanın (%26,3) başvurusunda son beş gün içinde 38 derece üzerinde vücut sıcaklığı, 23 hastanın (%7,5) son bir ay içerisinde kilo kaybı, dört hastanın (%1,3) gece terlemesi mevcuttu. Hastaların 125'inde (%40,6) başvuru esnasında aktif enfeksiyon bulguları saptandı. (Tablo 4.1.).

Hastaların prenatal öykülerinde doğum haftaları incelendi. 40 haftalık doğum term doğum kabul edildi, ortalama doğum haftası 38,44±2,59 hafta olarak hesaplandı. En düşük 24, en yüksek 42 haftalık doğum öyküsü olduğu görüldü. Hastaların %37,7'sinin 38 hafta altı prematüre doğum öyküsü mevcuttu. Hastaların antropometrik ölçümleri incelendi; %28,6 hastanın boy ve kilosu üç persentilin altında, %62,3'ünün boyu ve kilosu üç persentilin üzerindeydi.

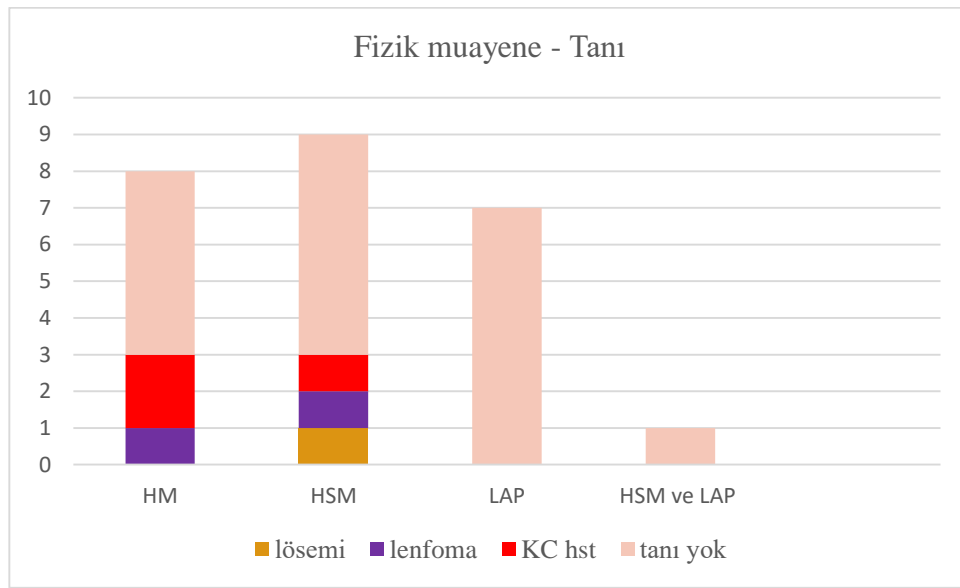
Hastaların başvuru sırasındaki mevcut tanıları incelendi; 178 hastanın (%57,8) bilinen bir hastalığı yoktu. Bilinen hastalığı olan 37 hasta (%12) gelişim geriliği, 20 hasta (%6,5) dismorfik bulgular, 13 hasta (%4,2) epilepsi, 8 hasta (%2,6) konjenital kalp hastalığı nedeniyle takip edilirken; immün yetmezlik, böbrek yetmezliği, hipotonik infant, diabetes mellitus, yeme bozukluğu gibi diğer hastalıklar (%16,8) ile takipli hastalar mevcuttu (Tablo 4.1.).

Hastaların %86,4 herhangi bir ilaç kullanmamaktaydı. Başvuru zamanında 14 hastanın (%4,5) antiepileptik ilaç, 8 hastanın (%2,6) antibiyotik, 4 hastanın (%1,3) bronkodilatör ilaç kullandığı öğrenildi (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Hastaların bazı demografik özelliklerinin özeti

Cinsiyet	Hasta sayısı: n (%)
Erkek	157 (51)
Kız	151 (49)
Yaş	
Ortalama	4,84±4,23 yaş
Minimum	44 gün
Maksimum	18 yaş
Mevcut tanı	
Yok	178 (57,8)
Gelişim geriliği	37 (12)
Dismorfik bulgular	20 (6,5)
Epilepsi	13 (4,2)
Konjenital kalp hastalığı	8 (2,6)
Diğer	52 (16,8)
Başvuru yakınması	
Genel muayene	56 (18,2)
Öksürük	68 (22,1)
Gelişim geriliği	37 (12)
Ateş	21 (6,8)
Konuşma bozukluğu	17 (5,5)
Aşırı hareketlilik	17 (5,5)
Malnütrisyon	16 (5,2)
Nöbet	15 (4,9)
Bulgu, süre	
Ateş, son 1 hafta	81 (26,3)
Kilo kaybı, son 1 ay	23 (7,5)
Gece terlemesi, son 1 ay	4 (1,3)
Aktif enfeksiyon, 1 hafta	125 (40,6)
Kullanılan ilaç	
Yok	266 (86,4)
Antiepileptik ilaç	14 (4,5)
Antibiyotik	8 (2,6)
Bronkodilatör ilaç	4 (1,3)
Diğer	16 (5,2)

İlk başvuruda fizik muayenede dokuz hastada hepatosplenomegali, sekiz hastada hepatomegali, yedi hastada servikal lenfadenopati, bir hastada hepatosplenomegali ve servikal lenfadenopati saptandı. Hepatosplenomegali saptanan dokuz hastanın birinin konjenital AML, birinin lenfoma, birinin konjenital hepatik fibrozis, birinin konjenital nötropeni tanısı aldığı; hepatomegali saptanan sekiz hastanın birinin lenfoma, birinin Wilson, birinin akut karaciğer yetmezliği tanısı aldığı görüldü (Grafik 4.1.).



Grafik 4.1. Hastaların fizik muayene bulguları ve izlemlerinde aldıkları tanılar

(HM: hepatomegali, SM: splenomegali, HSM: hepatosplenomegali, LAP: lenfadenopati, KC hst: karaciğer hastalığı)

4.2. Laboratuvar Tetkikleri

Hastaların 60'ının (%19,5) ilk bakılan kan vitamin B12 değeri 1500 pg/ml üzerindedir. Laboratuvar sonucu olarak >1500 pg/ml üzerinde değer verilmediği için ortalama değer bu hastalarda hesaplanamadı. Hastaların 248'inin (%80,5) vitamin B12 değeri 1000-1499 pg/ml arasındaydı; bu aralıktaki hastaların ortalama vitamin B12 düzeyi 1159,35 pg/ml'dir.

Hastaların 191'ine (%62) kontrol vitamin B12 düzeyi bakıldığı tespit edildi. Dokuz hastanın ilk ve kontrol vitamin B12 değeri 1500 pg/ml üzerindedir. Kontrol vitamin B12 değeri 13 (%6,8) hastada 1500 pg/ml üzerinde, 36 (%18,8) hastada 1000-1499 pg/ml arasında iken 142 (%74,4) hastada 1000 pg/ml altında saptandı. (Tablo

4.2.) 1500 pg/ml altında ölçülen hastaların ortalama kontrol vitamin B12 düzeyi 750,5±311,29 pg/ml'di. Kontrol vitamin B12 düzeyi bakılana kadar geçen süre ortalama 1,45±1,75 yıldır.

Tablo 4.2. İlk bakılan ve kontrol vitamin B12 düzeyi

Vitamin B12	Hasta sayısı: n (%)
>1500 pg/ml	60 (%19,5)
1000-1499 pg/ml	248 (%80,5)
Kontrol vitamin B12	
Bakılan toplam	191 (%62)
>1500 pg/ml	13 (%6,8)
1000-1499 pg/ml	36 (%18,8)
<1000 pg/ml	142 (%74,4)

Hastaların genel pediatri polikliniği başvurusunda kan vitamin B12 değeri bakıldığı zamanla eş zamanlı kanda çalışılan tam kan sayımı, biyokimyasal değerler ve akut faz reaktanları incelendi. Hastaların %81,6'sının hemogloblin değeri normal saptandı; %18,4'ü anemikti. %74,6'sının lökosit normal sınırlardayken; %7,3'ü lökopenikti, %18,2'sinin lökositozu vardı. %61,2'sinin trombosit değeri normal saptandı; %13,8'i trombositopenikti, %25'inin trombositozu mevcuttu. Akut faz reaktanı olarak eş zamanlı sedimentasyon, CRP ve ferritin düzeyleri bakılan hastalar incelendi. Tetkik edilen hastaların %29,4'ünün sedimentasyon değeri, %43,4'ünün CRP'si, %22,3'ünün ferritini yüksekti (Tablo 4.3.). Başvuru esnasında enfeksiyon varlığı olan hastaların ilk vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında 1000-1499 pg/ml arası ve >1500 pg/ml olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0,318). Aynı zamanda kontrol vitamin B12 düzeyi 1000 pg/ml altı ve üzeri olan hastalar arasında enfeksiyon durumunda anlamlı fark bulunmadı (p:0,673).

Vitamin B12 değeri 1000-1499 pg/ml arası ve >1500 pg/ml olan hastalar karşılaştırıldığında; tam kan sayımında anemi (p:0,000) ve/veya lökopeni veya lökositoz (p:0,036) vitamin B12'si 1500 pg/ml üzeri olan hastalarda daha fazla tespit edildi. Vitamin B12 değeri >1500 pg/ml olan hastalarda Hb ve lökosit parametrelerindeki bozukluklar istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (Tablo 4.3.)

Tablo 4.3. Laboratuvar tetkikleri ile vitamin B12 yüksekliği arasındaki ilişki

Yaşa ve cinsiyete göre aralığı	Vitamin B12		Toplam n (%)	P	
	1000-1499 pg/ml n (%)	>1500 pg/ml n (%)			
Hb	Normal	210 (86,10)	38 (63,30)	248 (81,60)	0,000
	Anemi	34 (13,9)	22 (36,7)	56 (18,4)	
WBC	Normal	185 (76,1)	41 (68,3)	226 (74,6)	0,036
	Lökopeni	13 (5,3)	9 (15)	22 (7,30)	
	Lökositoz	45 (18,5)	10 (16,7)	55 (18,20)	
Plt	Normal	152 (62,3)	34 (56,7)	186 (61,2)	0,141
	Trombositopeni	29 (11,9)	13 (21,7)	42 (13,8)	
	Trombositoz	63 (25,8)	13 (21,7)	76 (25)	
ESH	Normal	50 (72,5)	10 (62,5)	60 (70,6)	0,544
	Yüksek	19 (27,5)	6 (37,5)	25 (29,4)	
CRP	Normal	46 (57,5)	10 (52,6)	56 (56,6)	0,700
	Yüksek	34 (45,5)	9 (47,4)	43 (43,4)	
Ferritin	Normal, düşük	163 (75,8)	43 (86)	206 (77,7)	0,119
	Yüksek	52 (24,2)	7 (14)	59 (22,3)	
Kreatinin	Normal	231 (97,9)	53 (96,4)	284 (97,6)	0,620
	Yüksek	5 (2,1)	2 (3,6)	7 (2,4)	
BUN	Normal	219 (93,6)	50 (87,7)	269 (92,4)	0,160
	Yüksek	15 (6,4)	7 (12,3)	22 (7,6)	
ALT	Normal	201 (84,5)	53 (91,4)	254 (85,8)	0,175
	Yüksek	37 (15,5)	5 (8,6)	42 (14,2)	
AST	Normal	182 (77,4)	49 (84,5)	231 (78,8)	0,240
	Yüksek	53 (22,6)	9 (15,5)	62 (21,2)	
ALT&AST	Normal	205 (87,2)	53 (91,4)	235 (80,2)	0,383
	Yüksek	30 (12,8)	5 (8,6)	58 (19,8)	
LDH	Normal	49 (71)	16 (66,7)	65 (69,9)	0,698
	Yüksek	20 (29)	8 (33,3)	28 (30,1)	

Hb: hemoglobin, WBC: beyaz küre, lökosit, plt: platelet, trombosit, ESH: sedimentasyon, CRP:C-reaktif protein, kre: kreatinin, BUN: üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz , AST: Aspartat Aminotransferaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz

Hastaların izlemlerinde bakılan otoantikörler hastane elektronik kayıt sistemi ve e-nabız kişisel sağlık sistemi üzerinden taranarak hasta listesi üzerinden not edildi. ANA (anti-nükleer antikor) bakılan 43 hastanın, 25'inin (%58,13) ANA sonucu negatifti. 11 hastanın 1+ (1/100), beş hastanın 2+ (1/320), üç hastanın 3+ (1/640) ANA sonucu olduğu görüldü. Anti-dsDNA bakılan 26 hastanın üçünün sonucu pozitif. ANCA bakılan beş hastanın bir tanesinin, ENA bakılan altı hastanın iki tanesinin sonucu pozitif. ANA, anti-dsDNA ve ENA pozitifliği aynı anda olan bir hasta SLE tanısı aldı, onun dışındaki hastalar izlemlerinde herhangi bir otoimmün hastalık tanısı almadı. Anti-TPO bakılan 22 hastadan ikisinin sonucu pozitif; biri hipotiroidi

nedeniyle tedavi alırken birinin ötiroid izlenmeye devam etmekte olduğu görüldü. Doku transglutaminaz IgA bakılan 89 hastanın, otoimmün hepatit antikorları bakılan 13 hastanın hepsinin sonucu negatifti (Tablo 4.4.).

Kontrol kan vitamin B12 değeri bakılan hastaların otoantikor pozitiflikleri değerlendirildiğinde; kontrol vitamin B12 değerinin 1000 pg/ml üzerinde olmasıyla altında olması arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Hastaların otoantikor pozitiflikleri ve kontrol vitamin B12 sonuçları

Otoantikor		Kontrol Vitamin B12		P
		<1000 pg/ml n (%)	>1000 pg/ml, n (%)	
ANA	Negatif	16 (59,3)	4 (57,1)	0,126
	1+ (1/100)	8 (29,6)	1 (25,7)	
	2+ (1/320)	2 (7,4)	2 (11,4)	
	3+ (1/640)	1 (3,7)	1 (5,7)	
AntidsDNA	Negatif	22 (100)	5 (96,4)	0,214
	Pozitif	0 (0)	1 (3,6)	
AntiTPO	Negatif	16 (88,9)	4 (90,9)	1
	Pozitif	2 (11,1)	0 (9,1)	

Vitamin B12'nin hücreler tarafından kullanılabilen formu; aktif vitamin B12 düzeyine bakılan altı (%1,9) hasta mevcuttu; bu altı hastanın beşinin aktif vitamin B12'si yüksekti. Vitamin B12 metabolizmasında yeri olan kan homosistein ve kan MMA düzeyine bakılan hastaların sonuçları incelendi. Homosistein düzeyine bakılan 56 hastanın; yedisinin (%12,5) homosistein düzeyi yüksek, 49'unun (%87,5) homosistein düzeyi normal aralıktaydı. İlk vitamin B12'si 1500 pg/ml altında ve üzerinde olan hastaların homosistein düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Homosistein düzeyi bakılan 56 hastanın 48'inin kontrol vitamin B12 düzeyine bakılmış olup bu hastaların 16'sının (%33,3) kontrol değeri de 1000pg/ml üzerindedi. Kontrol vitamin B12 düzeyi 1000pg/ml üzerinde ve altında olan hastaların homosistein düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.5.). Kan MMA düzeyine bakılan yedi (%2,27) hastanın; üçünün sonucu normalken, dördünün kan MMA düzeyi yüksekti. Kan MMA'sı normal olan hastaların ikisi nörometabolik

hastalık, biri yeme bozukluğu ile takip edilirken; yüksek olan hastaların ikisi nörometabolik hastalık, biri immün yetmezlik, biri OSB nedeniyle izlendi. Homosistein düzeyi ve kan MMA'sı aynı anda yüksek olan bir hasta vardı; neonatal lupus tanısıyla izlendi. 8 hastanın idrar MMA düzeyine bakıldı ve negatif sonuçlandı.

Tablo 4.5. Homosistein değeri, ilk bakılan ve kontrol vitamin B12 değeri

	İlk Vitamin B12		Toplam	P
	<1500 pg/ml n (%)	>1500 pg/ml n (%)		
<15 µmol/L	36 (85,7)	13 (92,9)	49	0,433
>15 µmol/L	6 (14,3)	1 (7,1)	7	
	Kontrol Vitamin B12		Toplam	P
	<1000 pg/ml n (%)	>1000 pg/ml n (%)		
<15 µmol/L	28 (87,5)	13 (81,3)	41	0,672
>15 µmol/L	4 (12,5)	3 (18,8)	7	

Hastaların ilk vitamin B12 düzeyi bakıldığı zamandan bir hafta önce ve sonrasını kapsayacak şekilde değerlendirildiğinde folik asit bakılan 197 hastanın hepsinin folik asit değeri normal aralıktaydı; 25-OH-vitamin D bakılan 165 hastanın 72'sinin sonucu normalken, 93'ünün vitamin D düzeyi düşüktü.

Immunglobulin G (IgG) değeri bakılan 127 hastanın 112'sinin (%88,2) değeri yaşına göre normal aralıktaydı, 15'inin (%11,8) IgG'si yaşına göre düşük saptandı. Total Immunglobulin E (IgE) bakılan 127 hastanın, 110'unun (%86,6) değeri normal aralıktayken 17'sinin (%13,4) total IgE'si yüksekti.

Alfa fetoprotein (AFP) bakılan 12 hastanın sekizi (%66,7) normal, dördü (%33,3) yüksekken; alfa-1 antitripsin bakılan 19 hastanın 16'sı (%84,2) normal, üçü (%15,8) yüksekti.

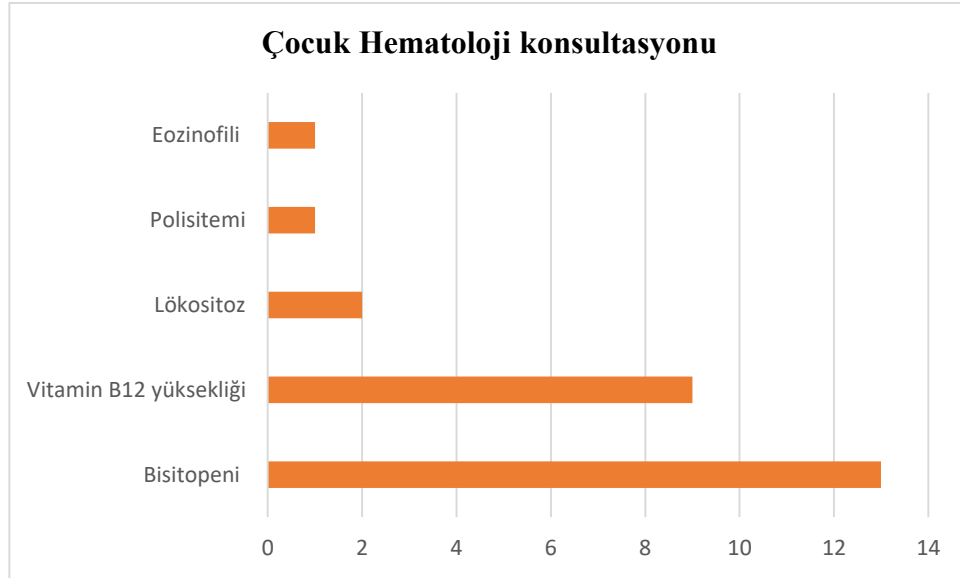
Bakılan vitamin B12 değeri 1000-1499 pg/ml arası ve >1500 pg/ml olan hastalar karşılaştırıldığında 25-OH-vitamin D, IgG, total IgE, AFP açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Demir, D vitamini, immunglobulin G ve total immunglobulin E, alfa fetoprotein ile vitamin B12 yüksekliği ilişkisi

Parametre		Vitamin B12		Toplam n (%)	P
		1000-1499 pg/ml n (%)	>1500 pg/ml n (%)		
Demir	Normal	168 (99,4)	41 (97,6)	209 (99,1)	0,359
	Düşük	1 (0,6)	1 (2,4)	2 (0,9)	
Ferritin	Normal	146 (67,9)	36 (72)	182 (68,7)	0,161
	Düşük	52 (24,1)	7 (14)	59 (22,4)	
	Yüksek	17 (8)	7 (14)	24 (0,9)	
25OHD	Normal	54 (40,9)	18 (54,5)	72 (43,6)	0,158
	Düşük	78 (59,1)	15 (45,5)	93 (56,4)	
IgG	Normal	91 (89,2)	21 (84)	112 (88,2)	0,493
	Düşük	11 (10,8)	4 (16)	15 (11,8)	
Total IgE	Normal	92 (88,5)	18 (78,3)	110 (86,6)	0,192
	Yüksek	12 (11,5)	5 (21,7)	17 (13,4)	
AFP	Normal	6 (75)	2 (50)	8 (66,7)	0,547
	Yüksek	2 (25)	2 (50)	4 (33,3)	

(25OHD: 25 dihidroksi D vitamini, IgG: immunglobulin G, total IgE: total immunglobulin E, AFP: alfa fetoprotein)

Çalışmaya dahil edilen 27 hastanın tetkik süreci tamamlandıktan sonra Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'na konsulte edildiği görüldü. 13 hastada vitamin B12 yüksekliğine eşlik eden bisitopeni, iki hastada lökositoz, bir hastada polisitemi, bir hastada eozinofili saptandı; dokuz hasta sadece vitamin B12 yüksekliği nedeniyle yönlendirildi (Grafik 4.2.).



Grafik 4.2. Çocuk hematoloji konsültasyon nedenleri

4.3. Tanılar

Hastane elektronik kayıt sistemi, e-nabız kişisel sağlık sistemi taranarak ve ebeveynlere telefon ile ulaşıp sözel sorgulanarak hastaların izlemlerinde aldıkları tanılar incelendi. İki akut miyeloid lösemi (AML), iki kronik miyeloid lösemi (KML) olmak üzere dört hasta lösemi; üç hasta lenfoma; bir hasta intrakranial kitle, bir hasta hipofiz adenomu olmak üzere iki hasta solid tümör tanısı aldı. Hastalardan 19'u izleminde immün yetmezlik tanısı aldı; bu hastalar arasında en sık hipogamaglobulinemi (dört hasta, %21), Xiap gen defekti (iki hasta, %10,5), CD4 düşüklüğü (iki hasta, %10,5) tespit edildi (Tablo 4.7.). İmmün yetmezlik tanısı alan hastalardan üçünde eşlik eden malignite saptandı; CVID ile izlenen bir hasta ve CD4 düşüklüğü ile izlenen bir hasta lenfoma tanısı aldı; UNCA mutasyonu nedeniyle izlenen bir hastada intrakranial kitle saptandı. İlk vitamin B12 düzeyi 1500 pg/ml altı ve üzeri olan hastalar arasında immün yetmezlik tanısı alma durumu açısından anlamlı farklılık bulunmadı (p:1). Kontrol vitamin B12 düzeyi 1000 pg/ml üzerinde ve altında olan hastalar arasında immün yetmezlik tanısı alma durumu açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,364).

Sistemik lupus eritematozus, otulopeni, otoimmün ensefalit tanısı alan birer ve hashimato tiroiditi, Kawasaki tanısı alan ikişer hasta olmak üzere yedi hasta otoimmün hastalık tanısı aldı (Tablo 4.7.).

Karaciğer hastalığı saptanan beş hastanın ikisi Wilson sendromu, biri akut karaciğer yetmezliği, biri kronik hepatik fibrozis, biri Allagile sendromu tanısı aldı. Başvuru esnasında kronik böbrek hastalığı ile takipli altı hasta varken, bir hasta izleminde hipoplastik böbrek hastalığı tanısı aldı (Tablo 4.7.).

Çalışmaya dahil olan dört hasta lösemi (%1,3), üç hasta lenfoma (%1), iki hasta solid tümör (%0,6), 19 hasta immün yetmezlik (%6,1), sekiz hasta otoimmün hastalık (%2,3), beş hasta karaciğer hastalığı, bir hasta böbrek hastalığı tanısı olmak üzere 308 hastanın 41'i (malignite ve immün yetmezliğin birlikte olduğu hastalar olması nedeniyle) bu şekilde tanı aldı.

İlk ve kontrol B12 değeri 1500 pg/ml üzeri olan hastalarla, diğer hastalar arasında tanısal anlamda anlamlı fark bulunmadığı görüldü. Aynı zamanda kontrol vitamin B12 değeri 1000 pg/ml üzerinde ve altında olan hastalar arasında da tanısal anlamda anlamlı fark bulunmadığı görüldü (Tablo 4.8. ve 4.9.).

Tablo 4.7. İzlemlerinde lösemi, lenfoma, solid tümör, immün yetmezlik, otoimmün hastalık, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı tanısı alan hastalar

Tanı (%)	Hasta	Vitamin B12 (pg/ml)		B semptomları			Enf	Fizik muayene bulgusu		
		İlk	Kontrol	Ateş	Kilo k	Gece t		HM	SM	LAP
Lösemi (%1,3)	AML M1	1014	221	-	-	-	-	-	-	-
	AML M2	1078	yok	+	+	-	-	+	+	-
	KML M3	>1500	484	-	-	-	-	-	-	-
	KML M4	>1500	>1500	-	-	-	-	-	-	-
Lenfoma (%1)	L1 (Y9)	>1500	435	+	+	-	+	+	+	-
	L2	>1500	1288	+	-	-	+	+	+	-
	L3 (Y6)	1147	172	+	-	-	+	-	-	-
Solid tümör (%0,6)	İntrakranial kitle S1 (Y16)	1111	596	-	-	-	-	-	-	-
	Hipofiz adenomu S2	1186	257	-	-	-	+	-	-	-
İmmün yetmezlik (%6,1)	Hipogamagl. Y1	1069	482	+	-	-	+	-	-	-
	Hipogamagl. Y2	>1500	Yok	+	-	-	+	-	-	-
	Hipogamagl. Y3	1207	854	-	-	-	-	-	-	-
	Hipogamagl. Y4	1159	444	-	-	-	+	-	-	-
	CD4 düşüklüğü Y5	1393	487	+	+	-	+	-	-	-
	CD4 düşüklüğü Y6 (L2)	1147	172	+	-	-	+	-	-	-
	Xiap gen defekti Y7	1335	987	-	-	-	+	-	-	-
	Xiap gen defekti Y8	1046	214	+	+	-	+	-	-	-
	CVID Y9 (L1)	1500	435	+	+	-	+	+	+	-
	Di George Y10	1037	472	-	-	-	-	-	-	-
	STAT gen mut. Y11	1500	973	+	+	-	+	-	-	-
	WAS Y12	1262	Yok	-	-	-	-	-	-	-
	Selektif IgA eks. Y13	1037	997	-	-	-	+	-	-	-
	Konj. nötrojeni Y14	>1500	>1500	+	+	-	+	+	+	-
	Vici snd. Y15	1064	1140	+	-	-	+	-	-	-
	UNCA mut. Y16 (S1)	1111	596	-	-	-	-	-	-	-
	Bilinmeyen Y17	>1500	1292	+	-	-	+	-	-	-
	Bilinmeyen Y18	1319	765	-	-	-	+	-	-	-
	Bilinmeyen Y19	1341	Yok	-	-	-	-	-	-	-
Otoimm. Hast. (%2,3)	Kawasaki R1	1348	553	+	-	-	+	-	-	-
	Kawasaki R2	1197	180	+	-	-	+	-	-	-
	Hashimato R3	1090	yok	-	+	-	-	-	-	-
	Hashimato R4	1083	882	-	-	-	-	-	-	-
	SLE R5	>1500	156	+	-	-	+	-	-	-
	Neonatal lupus R6	1104	>1500	-	-	-	+	-	-	-
	Otoimm ensefalit R7	1077	yok	+	-	-	-	-	-	-
	Otulopeni R8	1342	606	+	-	-	+	-	-	+
Karaciğer Hast. (%1,6)	Wilson hst. K1	>1500	834	-	-	-	-	+	-	-
	Wilson hst. K2	1034	Yok	-	-	-	-	-	-	-
	Konj. hepatik fibrozis K3	1036	702	-	-	-	-	+	+	-
	Akut KC yetm. K4	1185	Yok	-	-	-	-	+	-	-
	Alagile Snd. K5	1007	414	-	-	-	-	-	-	-
Böbrek Hast. (%0,03)	Hipoplastik böbrek B1	>1500	1408	-	-	-	-	-	-	-

(+): var (-): yok

Kilo k.: kilo kaybı, Gece t.: gece terlemesi, Enf: enfeksiyon bulgusu varlığı, HM: hepatomegali, SM: splenomegali, LAP: lenfadenopati konj: konjenital, WAS: Wisott Aldrich Sendromu, snd.: Sendromu, mut: mutasyonu, eks: eksikliği, SLE: sistemik lupus eritematozus, otoimm.: otoimmün, hst: hastalık, KC: karaciğer, yetm.: yetmezliği, snd.: sendromu, hipogamagl.: hipogamaglobulinemi

M1-4: Lösemi tanılı hastaların numaralandırılması

L1-3: Lenfoma tanılı hastaların numaralandırılması

S1-2: Solid tümörü olan hastaların numaralandırılması

Y1-19: İmmun yetmezlik tanısı alan hastaların numaralandırılması

R1-7: otoimmün hastalık tanısı alan hastaların numaralandırılması

K1-5: karaciğer hastalığı tanısı alan hastaların numaralandırılması

B1-7: böbrek hastalığı tanılı hastaların numaralandırılması

Tablo 4.8. Lösemi, lenfoma, solid kanser, otoimmün hastalık, immün yetmezlik tanısı alan hastaların ilk ve kontrol vitamin B12 değeri >1500 pg/ml üzeri olması ve olmaması durumu

Hastalık varlığı/yokluğu		Düğer	İlk ve kontrol B12> 1500 pg/ml	P
		n (%)	n (%)	
Lösemi	Yok	173 (98,9)	7 (87,5)	0,126
	Var	2 (1,1)	1 (12,5)	
Lenfoma	Yok	172 (98,3)	8 (100)	1
	Var	3 (1,7)	0 (0)	
Solid kanser	Yok	173 (98,9)	8 (100)	1
	Var	2 (1,1)	0 (0)	
Otoimmün hastalıklar	Yok	169 (96,6)	8 (100)	1
	Var	6 (3,4)	0 (0)	
İmmün yetmezlik	Yok	155 (91)	8 (100)	1
	Var	16 (9)	0 (0)	

Tablo 4.9. Lösemi, lenfoma, solid kanser, otoimmün hastalık, immün yetmezlik tanısı alan hastaların kontrol vitamin B12 değerinin 1000 pg/ml altı ve üzeri olması durumu

Hastalık varlığı/yokluğu		Kontrol Vitamin B12		P
		<1000 pg/ml n (%)	>1000 pg/ml n (%)	
Lösemi	Yok	135 (98,5)	43 (97,7)	0,569
	Var	2 (1,5)	1 (2,3)	
Lenfoma	Yok	135 (98,5)	43 (97,7)	0,569
	Var	2 (1,5)	1 (2,3)	
Solid kanser	Yok	135 (98,5)	44 (100)	1
	Var	2 (1,5)	0 (0)	
Otoimmün hastalıklar	Yok	132 (96,4)	43 (97,7)	1
	Var	5 (3,6)	1 (23,3)	
İmmün yetmezlik	Yok	120 (89,6)	41 (95,3)	0,366
	Var	14 (10,4)	2 (4,7)	

4.4. Eksitus

Çalışmaya dahil edilen hastaların 41'inin izleminde eksitus olduğu görüldü. İzleminde eksitus olan hastaların 17'sine kontrol vitamin B12 düzeyi bakılmış olup; beşinin (%29,4) kontrol değeri 1500 pg/ml üzerinde, üçünün (%17,64) 1000-1499 pg/ml arasında, dokuzunun (%52,9) 1000 pg/ml altında saptandı. Eksitus olan grup içerisinde ilk vitamin B12 değeri 1500 pg/ml altı ve üzeri olan hastaların; kontrol vitamin B12 değeri 1500 pg/ml altı ve üzeri olması durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,375) (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Eksitus olan hastaların ilk ve kontrol vitamin B12'leri

		Kontrol Vitamin B12 (pg/ml)		Toplam (n)	P
		<1500 n (%)	>1500 n (%)		
İlk Vitamin B12 (pg/ml)	<1500	8 (88,9)	1 (11,1)	9	0,375
	>1500	4 (50)	4 (50)	8	
Toplam		12	5		

5. TARTIŞMA

Yüksek serum vitamin B12 düzeyi çocuklarda çok sık rastlanmayan, önemine dair belirli bir yaklaşım olmaması nedeniyle klinisyeni endişelendiren bir durumdur. Yüksek serum vitamin B12 seviyesini literatürde artmış hematolojik hastalık ve solid tümör riski, karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, otoinflamatuvar hastalıklar ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur. [1, 6-8]. Çalışmaların çoğunluğu erişkin hasta popülasyonuna yönelik olup çocuklarda yapılan araştırma sayısı kısıtlıdır. Ek olarak çalışmalar çoğunlukla belirli tanısı olan hastalarda vitamin B12 düzeylerinde yükseklik tespit edilmesine yönelikken, vitamin B12 yüksekliği saptandıktan sonra hastaların takibini inceleyen araştırma sayısı çok azdır. Çocuk hasta grubunda vitamin B12 yüksekliği ile karşılaşıldığında bunun önemine ve takibine dair bir belirsizlik mevcuttur [1-3]. Bu nedenle bu çalışma çocukluk yaş grubunda vitamin B12 yüksekliği saptanan hastaların izlemlerinin, aldıkları tanıların irdelenmesi ve vitamin B12 yüksekliğinin ciddi hastalıklar açısından erken bir biyobelirteç olup olmadığının tartışılmasıyla literatüre önemli katkı sağlanacağı değerlendirilerek planlanmıştır. Genel pediatri polikliniğine başvuran ve vitamin B12 desteği almaksızın vitamin B12 değeri 1000 pg/ml üzerinde saptanan hastaların demografik bilgileri, laboratuvar tetkikleri, izlemlerinde aldıkları tanıları sorguladık.

Yüksek vitamin B12 düzeyi ile karşılaşıldığında ilk olarak vitamin B12 kullanımının dışlanması önemlidir. [4, 5] Bizim çalışma grubumuzda olan, vitamin B12 düzeyi yüksek gelen hastaların hepsine vitamin kullanımı sorgulanmış olup vitamin B12 desteği alan 126 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir.

Arendt ve arkadaşlarının İngiltere birinci basamak sağlık sistemi veritabanını kullanarak yaptığı kohort çalışmasında 3410 hastanın serum vitamin B12 düzeyi 1000 pmol/L (=1355 pg/ml) üzeri gelmişti ve bunların %32'si erkek cinsiyetindeydi; yaş ortalaması 61,5'ti.[165]. Arendt ve arkadaşlarının Danimarka'daki çok merkezli yaptığı çalışmada vitamin B12 düzeyi 800 pmol/L (=1084 pg/ml) üzeri olan 1648 hastanın %45,6'sı erkek cinsiyetindeydi ve yaş ortalaması 71'di. [212]. Albayrak ve arkadaşlarının serum vitamin B12 düzeyi 1000 pg/ml üzeri olan çocuk hematoloji polikliniğine başvuran 40 çocuk hastada retrospektif olarak yaptığı çalışmada, çocukların %58'i erkek cinsiyetindeydi; yaş ortalaması $3,12 \pm 1.43$ yaştı [213]. Yapılan

çalışmalara göre yKbd cinsiyet açısından anlamlı fark yoktur [122]. Bizim alışmamızdaki 308 hastanın %51'i erkekti. Hastaların yaş ortalaması (Ort.±SS) 4,84±4,23 yaştı.

Vitamin B12, bir inflamatuvar belirteç olarak enfeksiyon durumunda yükselir [214]. Bizim hastalarımızın da başvuru anında %40,6'sında aktif enfeksiyon bulguları mevcuttu. Hastalardaki enfeksiyon durumu ve inflamasyonun bir göstergesi olabileceği için vitamin B12 düzeyi bakıldığı andaki sedimentasyon, CRP, ferritin düzeylerini akut faz reaktanı olarak inceledik. Sedimentasyon değerine bakılan 85 hastanın %29,4'n yüksek, CRP değerine bakılan 99 hastanın %43,4'n yüksek, ferritin değerine bakılan 265 hastanın %9,1'ini yüksek saptadık. Bizim alışmamızda kontrol vitamin B12'si 1000 pg/ml altında ve üzerinde olan hastaları karşılaştırıldığında akut faz reaktanı ykseklėi ve enfeksiyon durumu (p:0,673) açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak kontrol vitamin B12 bakıldığındaki enfeksiyon, inflamasyon durumuna dair bir araştırma yapılmadı. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle vitamin B12 ykseklėine eşlik eden akut faz ykseklėi olan her hastadan kontrol vitamin B12 düzeyi bakılmadı. Enfeksiyon durumuna sıklıkla lökositoz ve lökopeni eşlik edebilir [215]. Hastaların beşi hariç 303'nden lökosit değeri bakılmıştı; %7,1'inin lökopenisi, %17,9'unun lökositozu mevcuttu. Çalışmamızda ilk ve kontrol vitamin B12 değeri 1500 pg/ml üzerinde olan hastaların lökositoz ve lökopeni oranının diğer gruba göre anlamlı fazla olduğu görüldü. Vitamin B12 ykseklėinin 1500 pg/ml üzerinde olması ile enfeksiyon durumunun böylece ilişkilendirilebileceği düşünüldü. ocuk hematoloji polikliniği başvurusunda vitamin B12 ykseklėi saptanan 40 ocuk hastanın incelendiği bir çalışmada, hastaların CRP, ferritin ve lökosit değerlerine bakılmış; ortalamaları normal aralıktta saptanmıştır, enfeksiyon durumu belirtilmemiş ve kaçının yüksek olduğu oransal olarak verilmemiştir [213]. Vitamin B12 ve CRP'nin çarpımının kanser ve palyatif hastalarda prognostik belirteç olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır [161, 209]. Ancak literatürde vitamin B12 ykseklėi olan hastaların diğer akut faz reaktanları ile olan ilişkisini gösteren bir çalışmaya rastlanmadı.

LDH düzeyi hücre yıkımında artar; vücutta kanser varlığında kanda yüksek LDH düzeyi görülür [216]. Çalışmada 93 hastanın LDH düzeyine bakılmış olup %30,1'inin sonucu yüksek saptanmıştır. İlk ve kontrol vitamin B12 değeri 1500 pg/ml

üzerinde olan grupla diğerleri karşılaştırıldığında, LDH yüksekliği açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde vitamin B12 yüksekliği olan hastaların LDH düzeylerini içeren bir çalışma bulunamadı.

Albayrak ve arkadaşlarının vitamin B12 yüksekliği saptanan 40 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %32,5'i ALL tanısı almıştı [213], Bajin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise vitamin B12 değeri 1000 pg/ml üzerinde olan 46 hastanın biri ALL, biri AML, biri LGL olmak üzere üç hasta lösemi; iki hasta miyelodisplastik sendrom tanısı (%10,8) almıştı [217]. Çocuk hematoloji polikliniğinde yapılan bu iki çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamız genel pediatri polikliniğinde yapılmıştır. Arendt ve arkadaşlarının Danimarka veritabanını kullanarak yaptığı, 25017 kişiyi içeren yaş ortalamasının 71 olan çalışmada vitamin B12 değeri 800 pmol/L (=1084 pg/ml) üzerinde olan hastalarda lösemi, lenfoma ve solid tümör oranı ilk bir yılda %6,6, bütüncül olarak %11 oranında, anlamlı yüksek bulunmuştur [212]. İngiltere'de birinci basamak sağlık verilerine dayalı erişkin popülasyonda yapılan bir çalışmada hastaların %9,4'ü izlemlerinde kanser tanısı almıştı; yüksek plazma vitamin B12 düzeyi ile 1 yıllık kanser riski arasında doğrusal olmayan bir ilişkisi bulunmuştur ve bu yüksek vitamin B12 düzeylerinin gizli kanserin işareti olabileceğini düşündürmektedir [165]. Bizim çalışmamızdaki hastaların dördü (%1,3) lösemi, üçü (%1) lenfoma, ikisi (%0,6) solid tümör tanısı olmak üzere toplam hastaların %2,9'u malignite tanısı aldı. Bizim çalışmamızdaki malignensi oranının diğer çalışmalara göre düşük saptanmasının nedeni çalışmanın çocuk yaş grubunda ve çocuk hematoloji ya da onkoloji polikliniğinde değil, genel pediatri polikliniğine başvuran hastalar arasında yapılması olarak değerlendirildi. Çalışmamızda lösemi ve lenfoma tanısı alan hastaların vitamin B12 düzeyi bakıldığı dönem ile tanı alma süreci aynı olup hastaların başvuru esnasında eşlik eden belirtileri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar değerlerinin tanıya gidişte yol gösterici olduğu görüldü. Tanının belirtiler, fizik muayene ve diğer laboratuvar bulgularıyla birlikte konulması nedeniyle vitamin B12 yüksekliğinin erken biyobelirteç olduğu düşünülmeydi.

Vitamin B12 yüksekliği ile lösemi, solid tümörler, bazı immun yetmezlikler, otoimmün hastalıkların ilişkisi gösterilmiştir [1, 6-8]. Kontrol vitamin B12 değeri 1000 pg/ml üzerinde ve altında olan hastalar arasında lösemi, lenfoma, solid tümör, otoimmün hastalıklar, immun yetmezlik açısından tanısal anlamda anlamlı fark

saptanmadı. Aynı şekilde ilk ve kontrol vitamin B12'si 1500 pg/ml üzerinde olan hastalarla diğer grup arasında tanısal anlamda anlamlı fark yoktu. Hastalarımızın hepsine kontrol vitamin B12 bakılmamış olup bakılan grubun (%62) da kontrolle arasında geçen süre standart değildi ($1,45 \pm 1,75$ yıl). Kontrolde normal aralığa dönmeyen vitamin B12 yüksekliğinin lösemi, lenfoma, solid tümör, otoimmün hastalıklar, immün yetmezlik açısından anlamlı olmadığı görülse de her hastaya standart bir süre aralığında kontrol vitamin B12 düzeyi bakılmaması nedeniyle tanı ve kontrol arasındaki ilişkiyi kurmak doğru olmayabilir.

Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS) vitamin B12 yüksekliğinin eşlik ettiği bir immün yetmezliktir [218]. Vitamin B12 yüksekliğinin mekanizması düşünüldüğünde lenfoproliferasyonun eşlik ettiği immün yetmezliklerde vitamin B12 yüksekliği görülebilir. Çalışmamızda hastaların 19'u (%6,2); dördü hipogamaglobulinemi, ikisi Xiap gen defekti (lenfoproliferatif hastalık [219]), ikisi CD4 düşüklüğü olmak üzere immün yetmezlik tanısı aldı. Bu hastaların başvuru yakınmaları, soygeçmiş özellikleri ve bazal immünolojik tetkikleri tanıya gidişte yol gösterici oldu. İmmün yetmezlik tanısı alan 19 hastanın 14'ünde ilk vitamin B12 düzeyi bakıldığında aktif enfeksiyon bulguları mevcuttu, aktif enfeksiyonu olan hastaların kontrol vitamin B12'lerine bakıldığında 10'unun 1000 pg/ml altına düştüğü, üçünün 1000 pg/ml üzerinde seyrettiği ve bir tanesine kontrol bakılmadığı tespit edildi. Altta yatan immün yetmezliği olan hastaların vitamin B12 yüksekliğinin enfeksiyon ile ilişkilendirilebileceği düşünüldü. Literatürde vitamin B12 yüksekliği ve immün yetmezlik ilişkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. CVID ile vitamin B12 eksikliğini konu eden çalışmalar bulunmaktadır [220, 221] ancak bizim çalışmamızda vitamin B12 yüksekliği olup CVID tanısı alan bir hasta mevcuttu; bu yüksekliğin o sıradaki enfeksiyon durumundan kaynaklanabileceği düşünüldü. Hastanemizin üçüncü basamak hastane olması nedeniyle, immün yetmezlik tanısı olan hasta oranının yüksek olabileceği düşünüldü. Vitamin B12 ile immün yetmezlik arasındaki ilişkiye dair daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünüldü.

Böbrek fonksiyon bozukluğu ile yüksek serum vitamin B12 değeri arasında ilişki mevcuttur [2, 123, 180, 181]. Literatürde kronik böbrek yetmezliğine yKbd eşlik ettiğine dair pek çok çalışma mevcuttur [222]. Yapılan bir çalışmada böbrek hastalığı olan 60 hastanın 32'sinin vitamin B12 düzeyinin 950 pg/ml üzerinde geldiği

saptanmıştır [180]. Ancak vitamin B12 yüksekliği olan hastaların kreatinin değerlerine dair bir çalışma yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda 291 hastanın eş zamanlı böbrek fonksiyon testlerine bakıldı; yedisinin kreatinin değeri yaşına göre yüksek saptandı; bu hastaların altısı kronik böbrek hastalığı ile takip edilmekteydi. Çalışmamızda vitamin B12 değeri 1500 pg/ml altı ve üzeri olan hastaların kreatinin yüksekliği açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Akut ve kronik karaciğer hastalıklarında etiyojiden bağımsız olarak yKbd görülme olasılığı yüksektir [120, 123, 124]. Kronik karaciğer hastalığı ile takipli olup akut karaciğer yetmezliği tablosunda olan hastaların vitamin B12 düzeyi ile mortalite arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, çalışmaya dahil olan 105 erişkin hastanın 54'ünün vitamin B12 değeri 1200 pg/ml üzerinde saptanmış. [174]. Viral hepatit geçiren 14 hastanın 13'ünün vitamin B12 düzeyinin 800 pg/ml üzerinde saptandığını belirten bir çalışma mevcuttur. [223] Yapılan bir çalışmada hepatiti olan 40 hastanın iyileşme döneminden sonra vitamin B12 düzeyinin düştüğü gözlenmiştir [224]. HCC tanılı 90 hastanın incelendiği bir çalışmada vitamin B12 değeri 23 hastada 1500 pg/ml üzerinde, 45 hastada 669-1500 pg/ml arasında saptanmıştır [154]. Pek çok karaciğer hastalığında vitamin B12 yüksekliğine dair çalışma varken, yKbd saptanan hastaların transaminazlarını inceleyen bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda 293 hastaya karaciğer fonksiyon testi bakıldığı görüldü. Bu hastaların 35'inin hem ALT hem AST düzeyinin yaşına göre eşik değer üzerinde olduğu saptandı. Vitamin B12 değeri 1500 pg/ml altı ve üzeri olan hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle otoantikolar her hastadan bakılmamıştı. Toplam 44 hastanın ANA değerine bakılmış olup 19'unun sonucu pozitif. ANA pozitifliğine eşlik eden anti-dsDNA ve ENA pozitifliği de olan bir hasta SLE tanısı aldı. Diğer ANA pozitifliği olan hastalar izlemlerinde otoimmün hastalık tanısı almadı.

Çölyak ince bağırsak emilimi bozukluğu ile malabsorbsiyona yol açan bir hastalıktır, bu nedenle düşük vitamin B12 düzeyi görülmesi beklenir [225]. Doku transglutminaz IgA bakılan 89 hastanın hepsinin sonucu negatif geldi; hastalar arasında çölyak tanısı alan kimse yoktu.

Vitamin B12 düzeyi serumda yüksekken doku alımında ve etkisinde sorun yaşandığı takdirde klinikte fonksiyonel eksikliği ile karşılaşılır [58]. Transkobalaminin reseptör düzeyindeki defektler bu şekilde sonuçlanır [226]. Bunun ayırımına varmak için vitamin B12 metabolizmasında yeri olan kan homosistein ve kan MMA düzeyine bakılmalıdır [58]. Homosistein düzeyine bakılan 56 hastanın; yedisinin (%12,5) homosistein düzeyi yüksek, kan MMA düzeyine bakılan altı hastanın dördünün (%66,6) kan MMA düzeyi yüksek, idrar MMA düzeyine bakılan sekiz hastanın hepsinin sonucu negatifti. Aynı anda hem homosistein düzeyi hem kan MMA düzeyi pozitif olan bir hasta vardı; neonatal lupus tanısıyla izlendi. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle her hasta tetkik edilemedi.

Folik asit ve vitamin B12 ortak metabolik yollarda yer alır. Bu nedenle eksiklik durumundaki semptomlarının ortak noktaları vardır. Çalışmada hastaların 126'sında folik asit düzeyi bakılmış olup hepsinin düzeyi normal aralıktaydı.

Vitamin D eksikliği ile inflamasyon durumu ilişkilidir [227]. Çalışmamızda 165 hastanın vitamin D düzeyine bakılmıştır, bunlardan 93 hastanın (%56,3) vitamin D düzeyi düşüktür. Literatürde vitamin D düşüklüğü ile vitamin B12 yüksekliğini ilişkilendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Altta yatan gelişim geriliği ya da dismorfik bulguları ya da tanımlanmamış nörolojik veya metabolik hastalığı olan 41 hastanın enfeksiyon durumunun ilerlemesi ile izleminde eksitus olduğu görüldü. Eksitus olan 41 hastanın 17'sine izleminde kontrol vitamin B12 düzeyi bakıldığı ve sekizinin (%47) kontrol değerinin de 1000 pg/ml üzerinde olduğu görüldü. Yaşlı insanlarda yKbd mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Hollanda'da tek merkezli bir çalışmada, yatan hastalar arasında vitamin B12 yüksekliği olan grubun eksitus oranının %25 daha yüksek olduğu bildirilmiştir, bu çalışmada sınır 450 pmol/L (=610 pg/ml) olarak belirlenmiştir [210]. Bunun yanı sıra yKbd ile kanser dışı hastalıkların mortalite ilişkisini araştıran çalışmalarda, 350 ve 480 pmol/L (=475-650 pg/ml) arasında yani normal aralıkta vitamin B12 düzeyi ile yüksek mortalite riski arasında ilişki saptanmıştır [208, 210, 228, 229]. Literatürde çocuk hasta grubunda vitamin B12 yüksekliği ile mortalite ilişkisini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda da eksitus olan hastalara bakıldığında vitamin B12 düzeyinin 1000-1499 pg/ml ve 1500 pg/ml üzerinde olması arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:1).

Çalışmamızda yüksek vitamin B12 düzeyi saptandıktan sonrasında hematolojik hastalık, solid tümör, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı, otoinflatuar hastalık tanısı alan hastalar mevcuttu. Ancak bu hastaların tanıya gidişinde vitamin B12 yüksekliği saptanması eş zamanlı olan mevcut yakınmaları, fizik muayene bulguları ve diğer laboratuvar tetkikleri yardımcı oldu. Tanı alma süresi çok uzun olmaması ve diğer bulguların daha sonradan değil eş zamanlı olması nedeniyle vitamin B12 ciddi hastalıklar açısından biyobelirteç olarak değerlendirilmedi. Yükseklik saptandığı sıradaki detaylı anamnez alınmasının ve fizik muayene yapılmasının önemi görüldü. Fizik muayene pozitif bir bulgu olmadığı, ek yakınma olmadığı sürece tek başına vitamin B12 yüksekliğinin malignensi açısından anlamlı olmadığı düşünüldü. Hastaların %40,6'sında aktif enfeksiyon bulguları mevcut olması nedeniyle inflamasyonun da yKbd'ne sebep olabileceği düşünüldü.

Çocuklarda yüksek vitamin B12 düzeyine eşlik eden kliniğin daha iyi anlaşılabilmesi için daha uzun ve çok hastanın kontrol ve izleme dahil olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yüksek vitamin B12 düzeyi ile karşılaşıldığında altta yatan hastalıkların araştırılmasının endikasyonlarına ve sistemleşmiş bir yaklaşıma ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Bu çalışmada 2014-2020 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Pediatri Polikliniği'ne başvurularında vitamin B12 desteği almaksızın vitamin B12 düzeyi 1000 pg/ml üzerinde saptanan 308 hasta retrospektif olarak incelendi.
2. Hastaların yaş ortalaması (Ort.±SS) 4,84±4,23 yaş, minimum başvuru yaşı 44 gün, maksimum başvuru yaşı 18 yıl olarak saptandı.
3. Hastalar en sık öksürük (%22,1), gelişim geriliği (%12), ateş (%6,8), konuşma bozukluğu (%5,5) ve fazla hareketlilik (%5,5) yakınmasıyla başvurdu. Genel muayene (%18,2) için başvuranlar da mevcuttu.
4. Son beş gün içinde 38 derece üzerinde vücut sıcaklığı olan 81 hasta (%26,3) ve son bir ay içerisinde kilo kaybı olan 23 hasta (%7,5), gece terlemesi olan dört hasta (%1,3) mevcuttu.
5. Hastaların 60'nın (%19,5) ilk bakılan kan vitamin B12 değeri 1500 pg/ml üzerindeydi. Laboratuvar sonucu olarak >1500 pg/ml üzerinde değer verilmediği için ortalama değer bu hastalarda hesaplanamadı. Hastaların 248'inin (%80,5) vitamin B12 değeri 1000-1499 pg/ml arasındaydı; bu aralıktaki hastaların ortalama vitamin B12 düzeyi 1159,35 pg/ml'di.
6. Hastaların 191'ine (%62) kontrol vitamin B12 düzeyi bakıldığı tespit edildi. Kontrol vitamin B12 değeri 13 (%6,8) hastada 1500 pg/ml üzerinde, 36 (%18,8) hastada 1000-1499 pg/ml arasında iken 142 (%74,4) hastada 1000 pg/ml altında saptandı. Kontrol vitamin B12 düzeyi bakılana kadar geçen süre ortalama 1,45±1,75 yıldır.
7. Hastaların 125'inde (%40,6) başvuru esnasında aktif enfeksiyon bulguları saptandı.
8. Başvuru esnasında enfeksiyon varlığı olan hastaların ilk vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldığında 1000-1499 pg/ml arası ve >1500 pg/ml olan hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0,318). Aynı zamanda kontrol vitamin B12 düzeyi 1000 pg/ml üstü ve altı olan hastalar arasında enfeksiyon durumunda anlamlı fark bulunmadı (p:0,673).

9. Akut faz reaktanı olarak eş zamanlı sedimentasyon, CRP ve ferritin düzeyleri bakılan hastalar incelendi. Tetkik edilen hastaların %29,4'ünün sedimentasyon değeri, %43,4'ünün CRP'si, %22,3'ünün ferritini yüksekti.
10. Çalışmamızda kontrol vitamin B12'si 1000 pg/ml altında ve üzerinde olan hastalar karşılaştırıldığında akut faz reaktanı (CRP, ESH ve ferritin) yüksekliği ve enfeksiyon durumu (p:0,673) açısından anlamlı bir fark saptanmadı.
11. Hastaların beşi hariç 303'ünden lökosit değeri bakılmıştı; %7,1'inin lökopenisi, %17,9'unun lökositozu mevcuttu.
12. Çalışmamızda ilk ve kontrol vitamin B12 değeri 1500 pg/ml üzerinde olan hastaların lökositoz ve lökopeni oranının diğer gruba göre anlamlı fazla olduğu görüldü (p:0,036). Enfeksiyon tablosunda lökopeni veya lökositoz görülmesi nedeniyle vitamin B12 yüksekliğinin 1500 pg/ml üzerinde olması ile enfeksiyon durumunun böylece ilişkilendirilebileceği düşünüldü.
13. Hastaların %81,6'sının hemogloblin değeri normal saptandı; %18,4'ü anemikti. Vitamin B12 değeri 1000-1499 pg/ml arası ve >1500 pg/ml olan hastalar karşılaştırıldığında; tam kan sayımında anemi (p:0,000) vitamin B12'si 1500 pg/ml üzeri olan hastalarda daha fazla tespit edildi.
14. İlk başvuruda fizik muayenede dokuz hastada hepatosplenomegali, sekiz hastada hepatomegali, yedi hastada servikal lenfadenopati, bir hastada hepatosplenomegali ve servikal lenfadenopati saptandı. Hepatosplenomegali saptanan dokuz hastanın birinin konjenital AML, birinin lenfoma, birinin konjenital hepatik fibrozis, birinin konjenital nötropeni tanısı aldığı; hepatomegali saptanan sekiz hastanın birinin lenfoma, birinin Wilson, birinin akut karaciğer yetmezliği tanısı aldığı görüldü.
- 12- İki akut miyeloid lösemi (AML), iki kronik miyeloid lösemi (KML) olmak üzere dört hasta lösemi; üç hasta lenfoma; bir hasta intrakranial kitle, bir hasta hipofiz adenomu olmak üzere iki hasta solid tümör tanısı aldı.
- 13- Çalışmamızda lösemi ve lenfoma tanısı alan hastaların vitamin B12 düzeyi bakıldığı dönem ile tanı alma süreci aynı olup hastaların başvuru esnasında eşlik eden belirtileri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar değerlerinin tanıya gidişte yol gösterici olduğu görüldü. Tanının belirtiler, fizik muayene ve

diğer laboratuvar bulgularıyla birlikte konulması nedeniyle vitamin B12 yüksekliğinin erken biyobelirteç olduğu düşünülmedi.

- 14- Hastalardan 19'u izleminde immun yetmezlik tanısı aldı; bu hastalar arasında en sık hipogamaglobulinemi (dört hasta, %21), Xiap gen defekti (iki hasta, %10,5), CD4 düşüklüğü (iki hasta, %10,5) tespit edildi. İmmun yetmezlik tanısı alan hastalardan üçünde eşlik eden malignite saptandı; CVID ile izlenen bir hasta ve CD4 düşüklüğü ile izlenen bir hasta lenfoma tanısı aldı; UNCA mutasyonu nedeniyle izlenen bir hastada intrakranial kitle saptandı.
- 15- İlk vitamin B12 düzeyi 1500 pg/ml üstü ve altı olan hastalar arasında immun yetmezlik tanısı alma durumu açısından anlamlı farklılık bulunmadı (p:1). Kontrol vitamin B12 düzeyi 1000 pg/ml üzerinde ve altında olan hastalar arasında immun yetmezlik tanısı alma durumu açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,364).
- 16- Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle otoantikörler her hastadan bakılmamıştı. Toplam 44 hastanın ANA değerine bakılmış olup 19'unun sonucu pozitif. ANA pozitifliğine eşlik eden anti-dsDNA ve ENA pozitifliği de olan bir hasta SLE tanısı aldı. Anti-TPO pozitifliği olan iki hasta hashimoto tiroiditi tanısı aldı. Onun dışında otulopeni, otoimmün ensefalit tanısı alan birer ve Kawasaki tanısı alan ikişer hasta olmak üzere yedi hasta otoimmün hastalık tanısı aldı.
- 17- Çalışmamızda 293 hastaya karaciğer fonksiyon testi bakıldığı görüldü. Bu hastaların 35'inin hem ALT hem AST düzeyinin yaşına göre eşik değer üzerinde olduğu saptandı. Vitamin B12 değeri 1500 pg/ml altı ve üzeri olan hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,383).
- 18- Çalışmamızda 291 hastanın eş zamanlı böbrek fonksiyon testlerine bakıldı; yedisinin kreatinin değeri yaşına göre yüksek saptandı; bu hastaların altısı kronik böbrek hastalığı ile takip edilmekteydi. Vitamin B12 değeri 1500 pg/ml altı ve üzeri olan hastaların kreatinin yüksekliği açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi (p: 0,620).
- 19- Kontrol vitamin B12 değeri 1000 pg/ml üzerinde ve altında olan hastalar arasında lösemi, lenfoma, solid tümör, otoimmün hastalıklar, immun yetmezlik

açısından tanısal anlamda anlamlı fark saptanmadı. Kontrolde normal aralığa dönmeyen vitamin B12 yüksekliğinin lösemi, lenfoma, solid tümör, otoimmün hastalıklar, immun yetmezlik açıdan anlamlı olmadığı görülse de her hastaya standart bir süre aralığında kontrol vitamin B12 düzeyi bakılmaması nedeniyle tanı ve kontrol arasındaki ilişkiyi kurmak çok doğru olmayabilir.

- 20- Çalışmaya dahil edilen hastaların 41'inin izleminde eksitus olduğu görüldü. İzleminde eksitus olan hastaların 17'sine kontrol vitamin B12 düzeyi bakılmış olup; beşinin (%29,4) kontrol değeri 1500 pg/ml üzerinde, üçünün (%17,64) 1000-1499 pg/ml arasında, dokuzunun (%52,9) 1000 pg/ml altında saptandı. Eksitus olan grup içerisinde ilk vitamin B12 değeri 1500 pg/ml altı ve üzeri olan hastaların; kontrol vitamin B12 değeri 1500 pg/ml altı ve üzeri olması durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
- 21- Çalışmamızda yüksek vitamin B12 düzeyi saptandıktan sonrasında hematolojik hastalık, solid tümör, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı, otoinflamatuar hastalık tanısı alan hastalar mevcuttu. Ancak bu hastaların tanıya gidişinde vitamin B12 yüksekliği saptanması eş zamanlı olan mevcut yakınmaları, fizik muayene bulguları ve diğer laboratuvar tetkikleri yardımcı oldu. Tanı alma süresi çok uzun olmaması ve diğer bulguların daha sonradan değil eş zamanlı olması nedeniyle vitamin B12 ciddi hastalıklar açısından biyobelirteç olarak değerlendirilmedi. Yükseklik saptandığı sıradaki detaylı anamnez alınmasının ve fizik muayene yapılmasının önemi görüldü. Fizik muayene pozitif bir bulgu olmadığı, ek yakınma olmadığı sürece tek başına vitamin B12 yüksekliğinin malignensi açısından anlamlı olmadığı düşünüldü. Hastaların %40,6'sında aktif enfeksiyon bulguları mevcut olması nedeniyle inflamasyonun da yKbd'ne sebep olabileceği düşünüldü.
- 22- Çocuklarda yüksek vitamin B12 düzeyine eşlik eden kliniğin daha iyi anlaşılabilmesi için daha uzun ve çok hastanın kontrol ve izleme dahil olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yüksek vitamin B12 düzeyi ile karşılaşıldığında altta yatan hastalıkların araştırılmasının endikasyonlarına ve sistemleşmiş bir yaklaşıma ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Langan, R.C. and A.J. Goodbred, *Vitamin B12 deficiency: recognition and management*. American family physician, 2017. **96**(6): p. 384-389.
2. Carmel, R., et al., *High serum cobalamin levels in the clinical setting—clinical associations and holo-transcobalamin changes*. Clinical & Laboratory Haematology, 2001. **23**(6): p. 365-371.
3. Brah, S., et al., *Characteristics of patients admitted to internal medicine departments with high serum cobalamin levels: results from a prospective cohort study*. European journal of internal medicine, 2014. **25**(5): p. e57-e58.
4. Chiche, L., et al., *Implications cliniques de la découverte d'une hypervitaminémie B12 en médecine interne*. La Revue de médecine interne, 2007(28): p. 53-54.
5. Ermens, A., L. Vlasveld, and J. Lindemans, *Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood*. Clinical biochemistry, 2003. **36**(8): p. 585-590.
6. Arendt, J.F. and E. Nexo, *Unexpected high plasma cobalamin/Proposal for a diagnostic strategy*. Clinical chemistry and laboratory medicine, 2013. **51**(3): p. 489-496.
7. Shipton, M.J. and J. Thachil, *Vitamin B12 deficiency—A 21st century perspective*. Clinical medicine, 2015. **15**(2): p. 145.
8. Bridwell-Rabb, J. and C.L. Drennan, *Vitamin B12 in the spotlight again*. Current opinion in chemical biology, 2017. **37**: p. 63-70.
9. Watanabe, F., *Vitamin B12 sources and bioavailability*. Experimental biology and medicine, 2007. **232**(10): p. 1266-1274.
10. Murray, R., et al., *Micronutrients, Vitamins & Minerals*. Harper's Illustrated Biochemistry. New York: McGraw Hill Medical:, 2012: p. 467-478.
11. Nawaz, A., et al., *Deficiency of vitamin B12 and its relation with neurological disorders: a critical review*. The Journal of Basic and Applied Zoology, 2020. **81**(1): p. 10.
12. Fang, H., J. Kang, and D. Zhang, *Microbial production of vitamin B 12: a review and future perspectives*. Microbial cell factories, 2017. **16**: p. 1-14.
13. Kräutler, B., *Vitamin B12: chemistry and biochemistry*. Biochemical Society Transactions, 2005. **33**(4): p. 806-810.
14. Watanabe, F., et al., *Vitamin B12-containing plant food sources for vegetarians*. Nutrients, 2014. **6**(5): p. 1861-1873.
15. Dowd, F.J., B. Johnson, and A. Mariotti, *Pharmacology and therapeutics for dentistry-E-book*. 2016: Elsevier Health Sciences.
16. Obeid, R., S.N. Fedosov, and E. Nexo, *Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyano-and hydroxyl-cobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency*. Molecular nutrition & food research, 2015. **59**(7): p. 1364-1372.

17. Lyon, P., et al., *B vitamins and one-carbon metabolism: implications in human health and disease*. *Nutrients*, 2020. **12**(9): p. 2867.
18. Moore, S.J. and M.J. Warren, *The anaerobic biosynthesis of vitamin B12*. *Biochemical Society Transactions*, 2012. **40**(3): p. 581-586.
19. Hunt, A., D. Harrington, and S. Robinson, *Vitamin B12 deficiency*. *Bmj*, 2014. **349**.
20. Doğan, M. and S. Demirci, *Vitamin B12 and its effects on neurological disorders*. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2010. **1**(1): p. 23-29.
21. Gille, D. and A. Schmid, *Vitamin B12 in meat and dairy products*. *Nutrition reviews*, 2015. **73**(2): p. 106-115.
22. Froese, D.S., B. Fowler, and M.R. Baumgartner, *Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle—biochemistry, pathways, and regulation*. *Journal of inherited metabolic disease*, 2019. **42**(4): p. 673-685.
23. Obeid, R., et al., *Vitamin B12 intake from animal foods, biomarkers, and health aspects*. *Frontiers in nutrition*, 2019. **6**: p. 93.
24. KOÇI, E.N. and Z.G. KONUŞKAN, *B12 VİTAMİNİ: KAYNAKLARI, METABOLİZMASI VE EKSİKLİĞİ*. *Sağlık & Bilim* 2022: *Medikal Araştırmalar-1*: p. 145.
25. Van Heerden, S., et al., *The nutrient composition of South African lamb (A2 grade)*. *Journal of Food Composition and Analysis*, 2007. **20**(8): p. 671-680.
26. Williams, P., et al., *Composition of Australian red meat 2002. 3. Nutrient profile*. 2007.
27. Biloft-Jensen, A., et al., *The New version of Danish food composition database FRIDA including a*.
28. Pickford, C., et al., *US Department of agriculture food composition databases, the food and nutrient database for dietary studies 2013-2014, and the national nutrient database for standard reference version 28 yield significantly different nutrient totals of food items from eight midwestern food pantry inventories*. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 2022. **122**(7): p. 1326-1335. e6.
29. Maralcan, M. and E. Ellidokuz, *Vitamin B12 eksikliği*. *Güncel Gastroenteroloji*, 2004. **8**(3): p. 199-204.
30. Doets, E.L., et al., *Systematic review on daily vitamin B12 losses and bioavailability for deriving recommendations on vitamin B12 intake with the factorial approach*. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2013. **62**(4): p. 311-322.
31. Society, G.N., *New reference values for energy intake*. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2015. **66**(4): p. 219-223.
32. Food, I.o.M. and N.B.S.C.o.t.S.E.o.D.R. Intakes, *Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline*. 2000: National Academy Press Washington, DC.

33. Pawlak, R., et al., *Understanding vitamin B12*. American Journal of Lifestyle Medicine, 2013. **7**(1): p. 60-65.
34. Stahl, A. and H. Hesecker, *Vitamin B-12 (Cobalamine)*. Ernährungs Umschau, 2007. **54**(10): p. 594-601.
35. Schrier, S., K. Motil, and J. Tirnauer, *Causes and pathophysiology of vitamin B12 and folate deficiencies*. UpToDate. 2019.
36. Rizzo, G., et al., *Vitamin B12 among vegetarians: status, assessment and supplementation*. Nutrients, 2016. **8**(12): p. 767.
37. İliçin, G., et al., *İç hastalıkları, 2. baskı*. Güneş Kitabevi, Ankara, 2003: p. 1791-95.
38. Rush, E., P. Katre, and C. Yajnik, *Vitamin B12: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease*. European journal of clinical nutrition, 2014. **68**(1): p. 2-7.
39. Kozyraki, R. and O. Cases, *Vitamin B12 absorption: mammalian physiology and acquired and inherited disorders*. Biochimie, 2013. **95**(5): p. 1002-1007.
40. Gailus, S., et al., *Insights into lysosomal cobalamin trafficking: lessons learned from cblF disease*. Journal of molecular medicine, 2010. **88**: p. 459-466.
41. Surendran, S., et al., *An update on vitamin B12-related gene polymorphisms and B12 status*. Genes & nutrition, 2018. **13**(1): p. 1-35.
42. Smith, A.D., M.J. Warren, and H. Refsum, *Vitamin B12*. Advances in food and nutrition research, 2018. **83**: p. 215-279.
43. Dharmarajan, T.S., G. Adiga, and E.P. Norkus, *Vitamin B12 deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults*. Geriatrics, 2003. **58**(3): p. 30-4, 37.
44. Green, R., *Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2017. **129**(19): p. 2603-2611.
45. Anemiler, S.T.M., *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Anemiler Sempozyumu*. İstanbul, 2001: p. 33-47.
46. Herbert, V., *Staging vitamin B- 12 (cobalamin) status in vegetarians*. The American Journal of Clinical Nutrition, 1994. **59**(5): p. 1213S-1222S.
47. Zittoun, J., *Cobalamins: an update of fundamental and clinical data*. Hématologie, 1996. **2**(2): p. 119-29.
48. Gräsbeck, R., *Biochemistry and clinical chemistry of vitamin B12 transport and the related diseases*. Clinical Biochemistry, 1984. **17**(2): p. 99-107.
49. Nicolas, J., J. Gueant, and S. Fremont, *Cobalamin binding glycoproteins*. Advances in Thomas Addison's Diseases. Bristol: Journal of Endocrinology Ltd, 1994: p. 253-67.
50. Li, N., et al., *Isolation and sequence analysis of variant forms of human transcobalamin II*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression, 1993. **1172**(1-2): p. 21-30.

51. Herzlich, B. and V. Herbert, *Depletion of serum holotranscobalamin II. An early sign of negative vitamin B12 balance*. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology, 1988. **58**(3): p. 332-337.
52. Morkbak, A.L., S.S. Poulsen, and E. Nexø, *Haptocorrin in humans*. 2007.
53. Alpers, D.H. and G.J. Russell-Jones, *Intrinsic factor, haptocorrin, and their receptors*. Chemistry and Biochemistry of B, 1999. **12**: p. 411-440.
54. Fedosov, S.N., *Physiological and molecular aspects of cobalamin transport*. Water Soluble Vitamins: Clinical Research and Future Application, 2012: p. 347-367.
55. Allen, L.H., et al., *Biomarkers of Nutrition for Development (BOND): vitamin B-12 review*. The Journal of nutrition, 2018. **148**(suppl_4): p. 1995S-2027S.
56. Orkin, S.H., D. Fisher, and A. Look, *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 2015, Philadelphia: Saunders Elsevier.
57. Herrmann, W., et al., *Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians*. The American journal of clinical nutrition, 2003. **78**(1): p. 131-136.
58. Andrès, E., et al., *The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice*. QJM: An International Journal of Medicine, 2013. **106**(6): p. 505-515.
59. Quadros, E.V., Y. Nakayama, and J.M. Sequeira, *The protein and the gene encoding the receptor for the cellular uptake of transcobalamin-bound cobalamin*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2009. **113**(1): p. 186-192.
60. Kozyraki, R. and F. Gofflot, *Multiligand endocytosis and congenital defects: roles of cubilin, megalin and amnionless*. Current pharmaceutical design, 2007. **13**(29): p. 3038-3046.
61. Quadros, E.V., *Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism*. British journal of haematology, 2010. **148**(2): p. 195-204.
62. Thomas, P. and A. Hoffbrand, *Hereditary transcobalamin II deficiency: a 22 year follow up*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 1997. **62**(2): p. 197.
63. Andrès, E., et al., *Clinical aspects of cobalamin deficiency in elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestations, and treatment with special focus on oral cobalamin therapy*. European journal of internal medicine, 2007. **18**(6): p. 456-462.
64. Capelli, I., et al., *Folic acid and vitamin B12 administration in CKD, why not?* Nutrients, 2019. **11**(2): p. 383.
65. O'Leary, F. and S. Samman, *Vitamin B12 in health and disease*. Nutrients, 2010. **2**(3): p. 299-316.
66. Sezgin, Y., *Vitamin B12 Yetersizliğine Yaklaşım*. Konuralp Medical Journal, 2019. **11**(3): p. 482-488.

67. Rasmussen, S.A., P.M. Fernhoff, and K.S. Scanlon, *Vitamin B12 deficiency in children and adolescents*. The Journal of pediatrics, 2001. **138**(1): p. 10-17.
68. Kräutler, B., *Biochemistry of B12-cofactors in human metabolism*. Water Soluble Vitamins: Clinical Research and Future Application, 2012: p. 323-346.
69. Moore, E., et al., *Cognitive impairment and vitamin B12: a review*. International psychogeriatrics, 2012. **24**(4): p. 541-556.
70. Takemoto, C., et al., *Unconventional decoding of the AUA codon as methionine by mitochondrial tRNA Met with the anticodon 5' CAU as revealed with a mitochondrial in vitro translation system*. Nucleic acids research, 2009. **37**(5): p. 1616-1627.
71. Yin, J., T. Li, and Y. Yin, *Methionine and antioxidant potential*. Journal of Antioxidant Activity, 2016. **1**(2): p. 17-22.
72. Lentz, S.R., *Does homocysteine promote atherosclerosis?* 2001, Am Heart Assoc. p. 1385-1386.
73. Friso, S., et al., *One-carbon metabolism and epigenetics*. Molecular aspects of medicine, 2017. **54**: p. 28-36.
74. Mansoor, M.A., et al., *Redox status and protein binding of plasma homocysteine and other aminothiols in patients with early-onset peripheral vascular disease: homocysteine and peripheral vascular disease*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 1995. **15**(2): p. 232-240.
75. Stamler, J.S., et al., *Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen*. The Journal of clinical investigation, 1993. **91**(1): p. 308-318.
76. Tisato, V., et al., *Genetics and epigenetics of one-carbon metabolism pathway in autism spectrum disorder: a sex-specific brain epigenome?* Genes, 2021. **12**(5): p. 782.
77. Dikmen, M., *Molecular biology of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) enzyme and its association with diseases*. The Medical Journal of Kocatepe, 2004. **5**: p. 9-16.
78. Ede, G. and A. Ayaz, *The Effect of Vitamin B12 and folic acid on adiposity*. Bes Diy Derg, 2016. **44**(1): p. 47-54.
79. Guéant, J.-L., et al., *Genetic, epigenetic and genomic mechanisms of methionine dependency of cancer and tumor-initiating cells: What could we learn from folate and methionine cycles*. Biochimie, 2020. **173**: p. 123-128.
80. Aydoğdu Çolak, A., et al., *B12 vitamin level in children and its relationship with complete blood count parameters*. 2013.
81. Guillaumot, M., L. Cimmino, and I. Aifantis, *The impact of DNA methylation in hematopoietic malignancies*. Trends in cancer, 2016. **2**(2): p. 70-83.
82. Green, R., et al., *Vitamin B12 deficiency*. Nature reviews Disease primers, 2017. **3**(1): p. 1-20.

83. Karmi, O., et al., *Measurement of vitamin B12 concentration: A review on available methods*. IIOAB J, 2011. **2**(2): p. 23-32.
84. Vogeser, M. and S. Lorenzl, *Comparison of automated assays for the determination of vitamin B12 in serum*. Clinical biochemistry, 2007. **40**(16-17): p. 1342-1345.
85. Pagán, K., et al., *Effect of smoking on serum concentrations of total homocysteine and B vitamins in mid-pregnancy*. Clinica Chimica Acta, 2001. **306**(1-2): p. 103-109.
86. Piyathilake, C.J., et al., *Local and systemic effects of cigarette smoking on folate and vitamin B-12*. The American journal of clinical nutrition, 1994. **60**(4): p. 559-566.
87. McGarry, J.M. and J. Andrews, *Smoking in pregnancy and vitamin B12 metabolism*. Br Med J, 1972. **2**(5805): p. 74-77.
88. Linnell, J., et al., *Effects of smoking on metabolism and excretion of vitamin B12*. British Medical Journal, 1968. **2**(5599): p. 215.
89. Gilsing, A.M., et al., *Serum concentrations of vitamin B12 and folate in British male omnivores, vegetarians and vegans: results from a cross-sectional analysis of the EPIC-Oxford cohort study*. European journal of clinical nutrition, 2010. **64**(9): p. 933-939.
90. Nilsson, S.E., et al., *Heritabilities for fifteen routine biochemical values: findings in 215 Swedish twin pairs 82 years of age or older*. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 2009. **69**(5): p. 562-569.
91. Ankar, A. and A. Kumar, *Vitamin B12 deficiency*, in *StatPearls [Internet]*. 2022, StatPearls Publishing.
92. Sobczyńska-Malefora, A., et al., *Vitamin B12 status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency—clinical and laboratory pitfalls*. Critical reviews in clinical laboratory sciences, 2021. **58**(6): p. 399-429.
93. BORAN, M., et al., *Vitamin B12 Replasman Tedavisi; Oral? İntramüsküler?* Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2020. **17**(1): p. 19-23.
94. Wong, C., *Vitamin B12 deficiency in the elderly: is it worth screening*. Hong Kong Med J, 2015. **21**(2): p. 155-64.
95. Rodwell, V.W., D. Bender, and K.M. Botham, *Harper's illustrated biochemistry*. 2018: McGraw-Hill.
96. Dharmarajan, T.S. and E.P. Norkus, *Approaches to vitamin B12 deficiency: early treatment may prevent devastating complications*. Postgraduate Medicine, 2001. **110**(1): p. 99-105.
97. Smith, A.D., *The worldwide challenge of the dementias: a role for B vitamins and homocysteine?* Food and nutrition bulletin, 2008. **29**(2_suppl1): p. S143-S172.

98. Obeid, R. and W. Herrmann, *Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia*. FEBS letters, 2006. **580**(13): p. 2994-3005.
99. Mattson, M.P. and T.B. Shea, *Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders*. Trends in neurosciences, 2003. **26**(3): p. 137-146.
100. Pogribna, M., et al., *Homocysteine metabolism in children with Down syndrome: in vitro modulation*. The American Journal of Human Genetics, 2001. **69**(1): p. 88-95.
101. Clarke, R., et al., *Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease*. Archives of neurology, 1998. **55**(11): p. 1449-1455.
102. Pawlak, R., *Is vitamin B12 deficiency a risk factor for cardiovascular disease in vegetarians?* American journal of preventive medicine, 2015. **48**(6): p. e11-e26.
103. Oh, R.C. and D.L. Brown, *Information from your family doctor: Vitamin B (12)*. American Family Physician, 2003. **67**(5): p. 993.
104. Welch, G.N. and J. Loscalzo, *Homocysteine and atherothrombosis*. New England journal of medicine, 1998. **338**(15): p. 1042-1050.
105. Sezgin, Y., et al., *Mouth and eye dryness after use of sildenafil: A case report*. Eurasian Journal of Family Medicine, 2015. **4**(2): p. 94-96.
106. Avşar, A.Y., E. Taş, and G. Akçay, *B-12 vitamini ve infertilite*. Ankara Medical Journal, 2013. **13**(2): p. 82-84.
107. Pinhas-Hamiel, O., et al., *Obese children and adolescents: a risk group for low vitamin B12 concentration*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2006. **160**(9): p. 933-936.
108. Karatela, R.A. and G.S. Sainani, *Plasma homocysteine in obese, overweight and normal weight hypertensives and normotensives*. Indian heart journal, 2009. **61**(2): p. 156-159.
109. Sönmez, C., D. Baltacı, and M. Deler, *Aşırı kilolu ve obez olgularda vitamin B12 ve vitamin D seviyelerinin değerlendirilmesi*. J Fam Med, 2015. **4**(1): p. 8.
110. Sezgin, Y. and S. Becel, *Comparison of serum lipid parameters and serum vitamin B12 levels*. J Clin Anal Med, 2018. **10**(2): p. 198-201.
111. Sezgin, Y. and S. Becel, *Evaluation of lipid parameters in patients receiving vitamin B12 therapy*. Istanbul Medical Journal= Istanbul Tip Dergisi, 2019. **20**(3): p. 214.
112. Sezgin, Y., M. Kartal, and A. GÜLDAL, *A comparison of serum alpha-1-antitrypsin and vitamin B12 levels in patients with vitamin B12 deficiency*. JOURNAL OF CLINICAL AND ANALYTICAL MEDICINE, 2018. **9**(3).
113. Zhang, T., et al., *Maternal serum vitamin B12, folate and homocysteine and the risk of neural tube defects in the offspring in a high-risk area of China*. Public health nutrition, 2009. **12**(5): p. 680-686.

114. Avci, Z., et al., *Involuntary movements and magnetic resonance imaging findings in infantile cobalamin (vitamin B12) deficiency*. *Pediatrics*, 2003. **112**(3): p. 684-686.
115. Hughes, C.F., et al., *Vitamin B12 and ageing: current issues and interaction with folate*. *Annals of clinical biochemistry*, 2013. **50**(4): p. 315-329.
116. Tuzcu, M.S., A.R. Benli, and A. Kumbasar, *B12 VİTAMİN EKSİKLİĞİNİN ETİYOLOJİSİNİN ARAŞTIRILMASI VE B12 VİTAMİN DÜZEYİ İLE MCV, HOMOSİSTEİN, FOLAT DÜZEYLERİ VE TİROİD FONKSİYON TESTLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN SAPTANMASI*. *Bozok Tıp Dergisi*, 2018. **8**(1): p. 25-30.
117. Serin, E., et al., *Impact of Helicobacter pylori on the development of vitamin B12 deficiency in the absence of gastric atrophy*. *Helicobacter*, 2002. **7**(6): p. 337-341.
118. Pant, V., A. Tumbapo, and B.K. Yadav, *Vitamin B12 immunoassay interference in a patient with multiple myeloma—troubleshooting in a two step reagent kit based on enhanced chemiluminescence testing*. *Ejifcc*, 2018. **29**(2): p. 152.
119. Serraj, K., et al., *Hypervitaminemia B12 (high level of cobalamin): physiopathology, role and interest in clinical practice*. *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*, 2011. **40**(12 Pt 1): p. 1120-1127.
120. Arendt, J.F. and E. Nexo, *Cobalamin related parameters and disease patterns in patients with increased serum cobalamin levels*. 2012.
121. Kansal, S., O. Fatade, and R.G. Stern, *HIGH PREVALENCE OF ELEVATED VITAMIN B12 LEVELS AT A TEACHING HOSPITAL*. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2021. **29**(4): p. S71-S74.
122. Saxena, S. and R. Carmel, *Racial differences in vitamin B12 levels in the United States*. *American journal of clinical pathology*, 1987. **88**(1): p. 95-97.
123. Baker, H., et al., *Cobalamin (vitamin B12) and holotranscobalamin changes in plasma and liver tissue in alcoholics with liver disease*. *Journal of the American College of Nutrition*, 1998. **17**(3): p. 235-238.
124. Lambert, D., et al., *Alcoholic cirrhosis and cobalamin metabolism*. *Digestion*, 1997. **58**(1): p. 64-71.
125. Hagelskjaer, L. and K. Rasmussen, *Methylmalonic acid concentration in serum not affected in hepatic disease*. *Clinical chemistry*, 1992. **38**(4): p. 493-495.
126. Gauchan, D., et al., *Does an elevated serum vitamin B12 level mask actual vitamin B12 deficiency in myeloproliferative disorders?* *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2012. **12**(4): p. 269-273.
127. Faurschou, M., et al., *High prevalence of hyperhomocysteinemia due to marginal deficiency of cobalamin or folate in chronic myeloproliferative disorders*. *American journal of hematology*, 2000. **65**(2): p. 136-140.
128. Zittoun, J., et al., *The three transcobalamins in myeloproliferative disorders and acute leukaemia*. *British Journal of Haematology*, 1975. **31**(3): p. 287-298.

129. Rachmilewitz, B., N. Manny, and M. Rachmilewitz, *The transcobalamins in polycythaemia vera*. Scandinavian Journal of Haematology, 1977. **19**(5): p. 453-462.
130. Zittoun, J., et al., *Cobalamin (vitamin B12) and B12 binding proteins in hypereosinophilic syndromes and secondary eosinophilia*. 1984.
131. Rachmilbwitz, D., et al., *Acute promyelocytic leukaemia: a report of five cases with a comment on the diagnostic significance of serum vitamin B12 determination*. British Journal of Haematology, 1972. **22**(1): p. 87-92.
132. Gavars, D., et al., *Association of elevated vitamin B12 with oncohematological diseases in a cohort of 79,524 patients from Latvia*. Experimental Oncology, 2019. **41**(4): p. 354-362.
133. Zulfiqar, A.-A., et al. *Hypervitaminémie B12 et pathologies malignes: à propos d'une étude transversale dans une unité gériatrique aiguë*. in *Annales de Biologie Clinique*. 2017.
134. Chiche, L., et al., *Implications cliniques de la découverte d'une hypervitaminémie B12 en médecine interne*. La Revue de médecine interne, 2008. **29**(3): p. 187-194.
135. Schwartz, M. and P. Bastrup-Madsen, *A new vitamin B12 binding protein in serum causing excessively high serum vitamin B12 values*. Scandinavian Journal of Haematology, 1968. **5**(1): p. 35-40.
136. Ghosh, K., et al., *Plasma transcobalamins in haematological disorders*. Folia Haematologica (Leipzig, Germany: 1928), 1986. **113**(6): p. 766-775.
137. Foley, D., et al., *GP60 clinical utility of elevated vitamin B12 levels with a progressively abnormal blood film*. 2019, BMJ Publishing Group Ltd.
138. Gimsing, P. and E. Hippe, *Increased concentration of transcobalamin I in a patient with metastatic carcinoma of the breast*. Scandinavian Journal of Haematology, 1978. **21**(3): p. 243-249.
139. Beard, M.F., W. Pitney, and E. Sanneman, *Serum concentrations of vitamin B12 in patients suffering from leukemia*. 1954.
140. Vlasveld, L.T., et al., *Hyperhomocysteinemia and functional cobalamin deficiency due to granulocytosis-induced alterations in the cobalamin-binding protein*. haematologica, 2006. **91**(3): p. 394-396.
141. Gimsing, P., C. Overballe-Petersen, and E. Hippe, *Cobalamin and cobalamin-binding proteins in plasma related to the clinical condition in chronic myelogenous leukemia*. Leukemia, 1995. **9**(9): p. 1604-1609.
142. Chiche, L., et al., *Clinical implications of high cobalamin blood levels for internal medicine*. La Revue de médecine interne, 2007. **29**(3): p. 187-194.
143. Carmel, R. and L. Eisenberg, *Serum vitamin B12 and transcobalamin abnormalities in patients with cancer*. Cancer, 1977. **40**(3): p. 1348-1353.
144. Carmel, R., *Extreme elevation of serum transcobalamin I in patients with metastatic cancer*. New England Journal of Medicine, 1975. **292**(6): p. 282-284.

145. Lo-Bisgaard, T., et al., *Vitamin B12 and its binding proteins in patients with non-small cell lung cancer referred to fast-track diagnostic work-up for lung cancer*. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 2020. **80**(1): p. 14-19.
146. Jensen, H.S., et al., *Transcobalamin II as an indicator of activity in metastatic renal adenocarcinoma*. Cancer, 1983. **52**(9): p. 1700-1704.
147. Deneuille, T., et al., *Concentration plasmatique élevée de la vitamine B12: un indicateur des maladies hépatiques ou tumorales?* Revue de Medecine Interne, 2009. **30**(2): p. S73.
148. Wakatsuki, Y., et al., *Immunological characterization and clinical implication of cobalamin binding protein in human gastric cancer*. Cancer research, 1989. **49**(11): p. 3122-3128.
149. BAKER, H., et al., *Plasma vitamin B12 titres as indicators of disease severity and mortality of patients with alcoholic hepatitis*. Alcohol and Alcoholism, 1987. **22**(1): p. 1-5.
150. Himmerich, H., et al., *Vitamin B12 and hepatic enzyme serum levels correlate in male alcohol-dependent patients*. Alcohol and Alcoholism, 2001. **36**(1): p. 26-28.
151. Boisson, F., et al., *Human haptocorrin in hepatocellular carcinoma*. Cancer detection and prevention, 1999. **23**(2): p. 89-96.
152. Fremont, S., et al., *Blood transcobalamin levels in malignant hepatoma*. Tumor biology, 1991. **12**(6): p. 353-359.
153. Lildballe, D.L., et al., *Haptocorrin as marker of disease progression in fibrolamellar hepatocellular carcinoma*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2011. **37**(1): p. 72-79.
154. Lin, C.-Y., et al., *Elevated serum vitamin B12 levels in association with tumor markers as the prognostic factors predictive for poor survival in patients with hepatocellular carcinoma*. Nutrition and cancer, 2010. **62**(2): p. 190-197.
155. Kane, S., et al., *Vitamin B12 binding protein as a tumour marker for hepatocellular carcinoma*. Gut, 1978. **19**(12): p. 1105-1109.
156. Wheeler, K., et al., *Transcobalamin I as a "marker" for fibrolamellar hepatoma*. Medical and pediatric oncology, 1986. **14**(4): p. 227-229.
157. Callaghan, F.M., et al., *High vitamin B12 levels are not associated with increased mortality risk for ICU patients after adjusting for liver function: a cohort study*. e-SPEN Journal, 2014. **9**(2): p. e76-e83.
158. Simonsen, K., et al., *Vitamin B12 and its binding proteins in hepatocellular carcinoma and chronic liver diseases*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2014. **49**(9): p. 1096-1102.
159. Zulfiqar, A.A. and A. Martin-Kleisch, *Hypervitaminosis B12 as an additional prognostic indicator in elderly adults with a neoplastic disease: report of a case and review of the literature*. Journal of the American Geriatrics Society, 2015. **63**(10): p. 2220-2221.

160. Couderc, A.L., et al., *High Serum Vitamin B12 Levels Associated with C-Reactive Protein in Older Patients with Cancer*. *The Oncologist*, 2020. **25**(12): p. e1980-e1989.
161. Geissbühler, P., B. Mermillod, and C.-H. Rapin, *Elevated serum vitamin B12 levels associated with CRP as a predictive factor of mortality in palliative care cancer patients: a prospective study over five years*. *Journal of pain and symptom management*, 2000. **20**(2): p. 93-103.
162. Tavares, F., *Is the B12/CRP index more accurate than you at predicting life expectancy in advanced cancer patients?* *Journal of Pain and Symptom Management*, 2010. **40**(1): p. e12-e13.
163. Collin, S.M., et al., *Circulating folate, vitamin B12, homocysteine, vitamin B12 transport proteins, and risk of prostate cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis*. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 2010. **19**(6): p. 1632-1642.
164. Arnalich, F., et al., *Additional predictive value of serum unsaturated vitamin B12 proteins in multiple myeloma*. *Journal of medicine*, 1990. **21**(5): p. 277-286.
165. Arendt, J.F., et al., *Elevated vitamin B12 levels and cancer risk in UK primary care: a THIN database cohort study*. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2019. **28**(4): p. 814-821.
166. Jammal, M., et al., *High plasmatic concentration of vitamin B12: an indicator of hepatic diseases or tumors*. *La Revue de Medecine Interne*, 2012. **34**(6): p. 337-341.
167. Lacombe, V., et al., *Persistent elevation of plasma vitamin B12 is strongly associated with solid cancer*. *Scientific Reports*, 2021. **11**(1): p. 13361.
168. Aleksic, D., et al., *The importance of the blood levels of homocysteine, folic acid and vitamin B12 in children with malignant diseases*. *J BUON*, 2013. **18**(4): p. 1019-1025.
169. De Vogel, S., et al., *Biomarkers related to one-carbon metabolism as potential risk factors for distal colorectal adenomas*. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 2011. **20**(8): p. 1726-1735.
170. Zhang, S.M., et al., *Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003. **95**(5): p. 373-380.
171. Zulfiqar, A., et al., *P333: Prospective study of hypervitaminosis B12 in acute geriatric unit: advance results*. *European Geriatric Medicine*, 2014(5): p. S186-S187.
172. Muro, N., et al., *Plasma levels of folate and vitamin B (12) in patients with chronic liver disease*. *Gastroenterologia y Hepatologia*, 2010. **33**(4): p. 280-287.
173. Liappas, I.A., et al., *Vitamin B12 and hepatic enzyme serum levels correlate with interleukin-6 in alcohol-dependent individuals without liver disease*. *Clinical biochemistry*, 2007. **40**(11): p. 781-786.

174. Dou, J., et al., *Serum vitamin B12 levels as indicators of disease severity and mortality of patients with acute-on-chronic liver failure*. Clinica Chimica Acta, 2012. **413**(23-24): p. 1809-1812.
175. Kanazawa, S. and V. Herbert, *Total corrinoid, cobalamin (vitamin B12), and cobalamin analogue levels may be normal in serum despite cobalamin in liver depletion in patients with alcoholism*. Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology, 1985. **53**(1): p. 108-110.
176. Sugihara, T., et al., *Falsely elevated serum vitamin B12 levels were associated with the severity and prognosis of chronic viral liver disease*. Yonago acta medica, 2017. **60**(1): p. 31.
177. Zulfiqar, A.-A., E. Andres, and N.L. Villalba, *Hipervitaminosis B12: Nuestra experiencia y una revisión*. Medicina (Buenos Aires), 2019. **79**(5): p. 391-396.
178. Kalyoncu, U., et al., *Increased serum vitamin B12 levels are associated with adult-onset Still's disease with reactive macrophage activation syndrome*. Joint Bone Spine, 2010. **77**(2): p. 131-134.
179. Hinkel, J., et al., *Elevated plasma vitamin B12 in patients with hepatic glycogen storage diseases*. Journal of Clinical Medicine, 2020. **9**(8): p. 2326.
180. Matthews, D., A.G. Beckett, and P. Maxwell, *Serum vitamin B12 in renal failure*. Journal of Clinical Pathology, 1962. **15**(5): p. 456-458.
181. Hoffer, L.J. and K.M. Elian, *Parenteral vitamin B12 therapy of hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease*. Clinical and investigative medicine, 2004. **27**(1): p. 10-13.
182. Ebesunun, M.O. and E.O. Obajobi, *Elevated plasma homocysteine in type 2 diabetes mellitus: a risk factor for cardiovascular diseases*. Pan African medical journal, 2012. **12**(1).
183. Obeid, R., et al., *Cellular uptake of vitamin B12 in patients with chronic renal failure*. Nephron Clinical Practice, 2005. **99**(2): p. c42-c48.
184. Bayraktar, M. and M. Kösedag, *Does High Vitamin B12 Levels Cause Proteinuria?* Eurasian Journal of Family Medicine, 2022. **11**(1): p. 70-74.
185. Arnalich, F., et al., *Increased apotranscobalamin II levels in rheumatoid arthritis*. Rheumatology, 1990. **29**(3): p. 171-173.
186. Christensen, P.A., et al., *Vitamin B12 binding proteins (transcobalamin and haptocorrin) in serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis and traumatic synovitis*. Scandinavian journal of rheumatology, 1983. **12**(3): p. 268-272.
187. Bowen, R.A., et al., *Elevated vitamin B12 levels in autoimmune lymphoproliferative syndrome attributable to elevated haptocorrin in lymphocytes*. Clinical biochemistry, 2012. **45**(6): p. 490-492.
188. Skouby, A.P., E. Hippe, and H. OLESEN, *Antibody to transcobalamin II and B12 binding capacity in patients treated with hydroxocobalamin*. Blood, 1971. **38**(6): p. 769-774.

189. Bowen, R.A., et al., *Markedly increased vitamin B12 concentrations attributable to IgG–IgM–vitamin B12 immune complexes*. *Clinical chemistry*, 2006. **52**(11): p. 2107-2114.
190. Jeffery, J., et al., *An IgG complexed form of vitamin B12 is a common cause of elevated serum concentrations*. *Clinical biochemistry*, 2010. **43**(1-2): p. 82-88.
191. Sneller, M.C., et al., *Clinical, immunologic, and genetic features of an autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with abnormal lymphocyte apoptosis*. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 1997. **89**(4): p. 1341-1348.
192. Straus, S.E., et al., *The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis*. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2001. **98**(1): p. 194-200.
193. Oliveira, J.B., et al., *Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop*. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2010. **116**(14): p. e35-e40.
194. Corcoran, T., et al., *Inflammation, vitamin deficiencies and organ failure in critically ill patients*. *Anaesthesia and intensive care*, 2009. **37**(5): p. 740-747.
195. Sviri, S., et al., *Increased Vitamin B12 levels are associated with mortality in critically ill medical patients*. *Clinical Nutrition*, 2012. **31**(1): p. 53-59.
196. Areekul, S., et al., *Serum transcobalamin II levels in patients with malaria infection*. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 1995. **26**(1): p. 46-50.
197. Cheeramakara, C., et al., *Elevation of serum transcobalamin II in patients with scrub typhus*. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health*, 2005. **36**(1): p. 113-117.
198. TANG, A.M. and E. SMIT, *Selected vitamins in HIV infection: a review*. *AIDS patient care and STDs*, 1998. **12**(4): p. 263-273.
199. Boudes, P., J. Zittoun, and A. Sobel, *Folate, vitamin B12, and HIV infection*. *The Lancet*, 1990. **335**(8702): p. 1401-1402.
200. Malik, Z.A., et al., *Elevated levels of vitamin B12 and folate in vertically infected children with HIV-1*. *Aids*, 2009. **23**(3): p. 403-407.
201. Rule, S., et al., *Serum vitamin B12 and transcobalamin levels in early HIV disease*. *American journal of hematology*, 1994. **47**(3): p. 167-171.
202. Molad, Y., et al., *Serum cobalamin and transcobalamin levels in systemic lupus erythematosus*. *The American journal of medicine*, 1990. **88**(2): p. 141-144.
203. Spence, J.D., *Harm with high levels of serum B12 in elderly persons*. *The Journals of Gerontology: Series A*, 2019. **74**(1): p. 137-137.
204. Argan, O., et al., *Elevated levels of vitamin B12 in chronic stable heart failure: a marker for subclinical liver damage and impaired prognosis*. *Therapeutics and clinical risk management*, 2018: p. 1067-1073.

205. Jammal, M., et al., *Concentration plasmatique élevée de la vitamine B12: un indicateur des maladies hépatiques ou tumorales*. La Revue de médecine interne, 2013. **34**(6): p. 337-341.
206. Ulvik, A., et al., *Long-and short-term effects of tobacco smoking on circulating concentrations of B vitamins*. Clinical chemistry, 2010. **56**(5): p. 755-763.
207. Cappello, S., et al., *Elevated plasma vitamin B12 concentrations are independent predictors of in-hospital mortality in adult patients at nutritional risk*. Nutrients, 2016. **9**(1): p. 1.
208. Tal, S., et al., *Association between vitamin B12 levels and mortality in hospitalized older adults*. Journal of the American Geriatrics Society, 2010. **58**(3): p. 523-526.
209. Kelly, L., S. White, and P. Stone, *The B12/CRP index as a simple prognostic indicator in patients with advanced cancer: a confirmatory study*. Annals of oncology, 2007. **18**(8): p. 1395-1399.
210. Salles, N., et al., *High vitamin B12 level: a strong predictor of mortality in elderly inpatients*. Journal of the American Geriatrics Society, 2005. **53**(5): p. 917-918.
211. Burtis, C.A. and E.R. Ashwood, *Tietz textbook of clinical chemistry*. Philadelphia, 1999. **1999**: p. 1654-5.
212. Arendt, J.F.H., et al., *Elevated plasma vitamin B12 levels and cancer prognosis: A population-based cohort study*. Cancer epidemiology, 2016. **40**: p. 158-165.
213. Albayrak, D. and C. Albayrak, *Clinical follow-up of children with high vitamin B12 values: should we worry?* Turkish Journal of Pediatrics, 2021. **63**(6).
214. Oztas, D., et al., *Yeni Bir İnflamatuvar Belirteç: vitamin B12*. Journal of Immunology and Clinical Microbiology, 2019. **4**(1): p. 1-12.
215. Marinella, M.A., *Leukocytosis and Leukopenia*. 2014, Infectious Disease and Antimicrobial Therapy: Leukocytosis and Leukopenia.
216. Claps, G., et al., *The multiple roles of LDH in cancer*. Nature Reviews Clinical Oncology, 2022. **19**(12): p. 749-762.
217. Bajin, I., et al., *CLINICAL SIGNIFICANCE OF ELEVATED SERUM COBALAMIN (VITAMIN B12) LEVELS*. 2017.
218. Bowen, R.A., et al., *Significantly elevated vitamin B12 levels in autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS), a rare lymphoproliferative disorder with apoptosis defect*. Blood, 2008. **112**(11): p. 4898.
219. Rigaud, S., et al., *XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome*. Nature, 2006. **444**(7115): p. 110-114.
220. Li, R., et al., *An investigation on the nutritional status and support of in-patients with common variable immunodeficiency*. Zhonghua yu Fang yi xue za zhi [Chinese Journal of Preventive Medicine], 2023. **57**(12): p. 2164-2170.

221. Pikkarainen, S., et al., *A high prevalence of gastrointestinal manifestations in common variable immunodeficiency*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2019. **114**(4): p. 648-655.
222. Wu, H.H. and A.Y.-M. Wang, *Vitamin B12 and chronic kidney disease*. Vitamins and hormones, 2022. **119**: p. 325-353.
223. Rachmilewitz, M., J. Aronovitch, and N. Grossowicz, *Serum concentrations of vitamin B12 in acute and chronic liver disease*. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 1956. **48**(3): p. 339-344.
224. Nelson, R.S. and V.M. Doctor, *Hepatic and serum vitamin B12 content in liver disease*. Gastroenterology, 1960. **38**: p. 188-193.
225. Stene-Larsen, G., J. Mosvold, and B. Ly, *Selective vitamin B12 malabsorption in adult coeliac disease: report on three cases with associated autoimmune diseases*. Scandinavian journal of gastroenterology, 1988. **23**(9): p. 1105-1108.
226. Khera, S., S.K. Pramanik, and S.K. Patnaik, *Transcobalamin deficiency: vitamin B12 deficiency with normal serum B12 levels*. BMJ Case Reports CP, 2019. **12**(10): p. e232319.
227. Querfeld, U., *Vitamin D and inflammation*. Pediatric Nephrology, 2013. **28**: p. 605-610.
228. Hemmersbach-Miller, M., A. Conde-Martel, and P. Betancor-León, *Vitamin B12 as a predictor of mortality in elderly patients*. Journal of the American Geriatrics Society, 2005. **53**(11): p. 2035-2036.
229. Baztán, J.J., et al., *High vitamin B12 levels and in-hospital mortality*. Journal of the American Geriatrics Society, 2010. **58**(11): p. 2237-2238.

8. EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-2025

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 01 KASIM 2022 SALI
Toplantı No : 2022/18
Proje No : GO 22/1121 (Değerlendirme Tarihi: 01.11.2022)
Karar No : 2022/18-19

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Dr. Öğr. Üyesi Emel İSİYEL'in sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Özlem TEKŞAM ile birlikte çalışacakları ve Dr. Nur MUTLU'nun uzmanlık tezi olan, GO 22/1121 kayıt numaralı "Yüksek Vitamin B12 Değeri Olan Çocukların Takiplerindeki Tanıların Retrospektif İrdelenmesi (Retrospective examination of the diagnoses in the follow-up of children with high Vitamin B12 values)" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2014 – 31 Aralık 2020 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 15 Kasım 2022 – 15 Temmuz 2023 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

- | | |
|---|---|
| 1. Prof. Dr. Nüket Paksoy ERBAYDAR (Başkan) | 8. Prof. Dr. Hande Güneş DENİZ (Üye) |
| 2. Prof. Dr. G. Burça AYDIN (Üye) | 9. Doç. Dr. Betül Çelebi SALTIK (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK (Üye) | 10. Doç. Dr. Merve BATUK (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Ayşe Kin İŞLER (Üye) | 11. Doç. Dr. Gülten KOÇ (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Sibel PEHLIVAN (Üye) | 12. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR (Üye) |
| 6. Prof. Dr. Burcu Balam DİPÇİ (Üye) | 13. Dr. Öğr. Üyesi Burcu Ersöz ALAN (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Tolga YILDIRIM (Üye) | 14. Av. Buket ÇINAR (Üye) |

EK 2. Veri Toplama Formu

- A. Sıra no:
 B. Dosya no:
 C. Ad soyad:
 D. Doğum tarihi:
 E. İlk başvuru tarihi:
 F. Yaş:
 G. Cinsiyet:
 H. İlk vitamin B12 değeri: (pg/ml)
 İ. Kontrol vitamin B12 değeri: (pg/ml)
 J. Kontrol zamanı:
 K. Antropometrik ölçümler:

	Kilo >3p	Kilo <3p
Boy >3p	1	2
Boy <3p	3	4

- L. Doğum haftası:
 M. Mevcut tanı:
0. Mevcut tanı yok
 1. Dismorfik bulgular
 2. Gelişim geriliği
 3. İshal
 4. Hipotonik infant
 5. İmmun Yetmezlik
 6. İştih kaybı
 7. Epidermolizis bulloza
 8. Gastroşizis
 9. Astım
 10. Böbrek hastalığı
 11. Kistik fibrozis
 12. Cornelia de Lange
 13. Yeme bozukluğu
 14. Diabetes mellitus
 15. Menkes
 16. Epilepsi
 17. PFAPA
 18. Akalazya
 19. SMA
 20. MSUD
 21. Konjenital kalp hastalığı
 22. Çölyak
 23. Hipotiroidi
 24. JİA
 25. MMA
 26. Aritmi
 27. Atopik dermatit
 28. Otizm spektrum bozukluğu
 29. Nötropeni

30. Neonatal kolestaz
- N. Başvuru yakınması:
1. Genel muayene
 2. Gelişim geriliği
 3. Malnutrisyon
 4. Çarpıntı
 5. Fazla hareketlilik
 6. Ataksi
 7. Burun akıntısı, öksürük
 8. Unutkanlık
 9. At nalı böbrek, toplayıcı sistemde genişleme
 10. İdrar çıkaramama
 11. Ateş
 12. Konuşma bozukluğu
 13. Oral aft
 14. Uyku bozukluğu
 15. Göğüs ağrısı
 16. Saç dökülmesi
 17. Döküntü
 18. Kasılma
 19. Karın ağrısı
 20. Kusma
 21. Nöbet
 22. Görme bozukluğu
 23. İshal
 24. Ödem
 25. Bakış kısıtlılığı
 26. Baş ağrısı
 27. Sarılık
 28. Burun kanaması
 29. Boy kısalığı
 30. Yeme bozukluğu
 31. İşitme bozukluğu
- O. Ateş:
- P. Kilo kaybı:
- Q. Gece terlemesi:
- R. Enfeksiyon varlığı:
- S. Kullandığı ilaçlar:
1. Antiepileptik
 2. Antibiyotik
 3. Lokal kremler
 4. Bronkodilatör
 5. GCSF
 6. Mide koruyucu
 7. İnsulin
 8. LT4
 9. Antiaritmik
 10. Diüretik

11. Diğer

- T. Hepatomegali:
- U. Splenomegali:
- V. Lenfadenopati:
- W. Hemoglobin:
- X. Lökosit:
- Y. Trombosit:
- Z. ALT:
- AA. AST:
- AB: Albumin:
- AC: Kreatinin:
- AD. BUN:
- AE. LDH:
- AF. Sedimentasyon
- AG. CRP:
- AH. ANA:
 - 0: negatif
 - 1: 1+ veya 1/100.
 - 2: 2+ veya 1/320.
 - 3: 3+ veya 1/640
- AI. Anti ds DNA: pozitif / negatif
- AJ. Anti TPO: pozitif / negatif
- AK. Çölyak otoantikörleri: pozitif / negatif
 - 1. Anti doku transglutaminaz IgA
 - 2. Anti doku transglutaminaz IgG
 - 3. Anti endomisyum IgA
 - 4. Anti gliadin IgA
- AL. Otoimmün hepatit otoantikörleri:
 - 1. AMA
 - 2. ASMA
 - 3. LKM
- AM. ANCA: pozitif / negatif.
- AN: ENA: pozitif / negatif.
- AO: Homosistein:
- AP: Kan MMA:
- AQ: İdrar MMA:
- AR: Aktif B12:
- AS: Ferritin:
- AT: Demir:
- AU: Folik asit:
- AV: 25 OH:
- AW: IgG:
- AX: Total IgE:
- AY: AFP:
- AZ: Alfa1 antitripsin:
- BA: Hematoloji konsültasyonu
- BB: Onkoloji konsültasyonu
- BC: Diğer konsültasyonlar

BD: Lösemi tanısı:
BE: Lenfoma tanısı:
BF: Solid kanser tanısı:
BG: Otoimmün hastalık tanısı:
BH: İmmün yetmezlik tanısı:
BI: İzlemede alınan diğer tanılar:
BJ: Eksitus durumu