



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

AİLE HEKİMLİğİ KLİNİğİ

**HASTANEYE AYAKTAN BAŞVURAN KRONİK HASTALIğİ
OLAN VE OLMAYAN ERİŞKİNLERDE VİTAMİN B12
YüKSEKLİğİ ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Nurcan DOğAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

AİLE HEKİMLİğİ KLİNİğİ

**HASTANEYE AYAKTAN BAŞVURAN KRONİK HASTALIğİ
OLAN VE OLMAYAN ERİŞKİNLERDE VİTAMİN B12
YüKSEKLİğİ ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Nurcan DOğAN

**Tez Danıőmanı
Baőasistan Uzm. Dr. Özlem GÇ SUVAK**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŐEKKÖR

Tez çalıőmamda deneyim ve bilgilerini paylaőan tez danıőmanım Baőasistan Uzm. Dr. Özlem SUVAK'a, her türlü bilgi ve tecrübelerini paylaőan, her zaman yanımızda olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Süleyman GÖRPELİOğLU'na, klinik ve eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Cenk AYPAK'a

Maddi ve manevi her türlü destekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan, her sıkıntıda yanımda olan aileme,

Tez yazım sürecinde hem motivasyon olarak hem de destek ve bilgileriyle yanımda olan çok sevgili kitap kulübü ekibi arkadaşlarıma,

Takıldığım aőamalarda destek olan ve tecrübelerini paylaőan asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalıőtığımız asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Nurcan DOğAN

Ankara, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. VİTAMİN B12’NİN TANIMI.....	3
2.2. MOLEKÜLER YAPISI VE BULUNUŞ ŞEKİLLERİ.....	3
2.3. VİTAMİN B12’NİN EMİLİMİ VE TAŞINMASI.....	3
2.4. HAPTOKORRİN, TRANSKOBALAMİN VE HOLOTRANSKOBALAMİN.....	4
2.4.1. Haptokorrin.....	4
2.4.2. Transkobalamin-Holotranskobalamin	5
2.5. VİTAMİN B12 KAYNAKLARI.....	5
2.6. VİTAMİN B12’NİN İŞLEVLERİ.....	6
2.7. VİTAMİN B12’NİN EKSİKLİĞİ	6
2.7.1. Vitamin B12 Eksikliği Nedenleri	6
2.7.2. Vitamin B12 Eksikliğinde Bulgular	8
2.7.3. Vitamin B12 Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları ve Tanısı.....	9
2.8. VİTAMİN B12’NİN YÜKSEKLİĞİ.....	10
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	13
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ	13
3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI	13
3.3. ETİK KURUL ONAYI.....	13
3.4. ARAŞTIRMAYA KATILAN HASTA ARAŞTIRMA GRUBU	13
3.5. ARAŞTIRMANIN VERİ TOPLAMA ARACI.....	14
3.6. VERİLERİN TOPLANMASI.....	14

3.7. ARAŞTIRMA SÜREÇLERİ	14
3.8. VERİLERİN ANALİZİ	15
4. BULGULAR.....	17
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ	31
7. KAYNAKÇA.....	32
8. ÖZGEÇMİŞ	38
9. EKLER.....	39
EK-1: TEZ KONUSU ONAY FORMU	39
EK-2: ETİK KURUL ONAY FORMU	41



KISALTMALAR

ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BCI	: Vitamin B12/CRP indeksi
CRP	: C-reaktif protein
GIS	: Gastrointestinal semptomlar
HC	: Haptokorrin
HCC	: Hepatocellüler karsinom
HCI	: Hidroklorik asit
HGB	: Hemoglobin
HoloTC	: Holotranskobalamin
HTC	: Hemotokrit
IF	: İntrinsik Faktör
MMA	: Metilmalonik asit
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MTHF	: Metiltetrahidrofolat
PLT	: Trombosit
SBÜ	: Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SCDD	: Subklinik vitamin B12 eksikliği
SCDSC	: Spinal Kordun Subakut Kombine Dejenerasyonu
TC-I	: Transkobalamin I
TC-II	: Transkobalamin II
TC-III	: Transkobalamin III
THF	: Tetrahidrofolat
VTE	: Venöz tromboemboli
WBC	: Lökosit

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1.	Kan parametrelerinin laboratuvar referans aralıkları.....	14
Tablo 4.1.	Demografik veriler ve kronik hastalıkların sınıflandırılması	17
Tablo 4.2.	Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi.....	19
Tablo 4.3.	Vitamin B12 düzeylerinin sınıflamasına göre DM ile ilişkisinin değerlendirilmesi	20
Tablo 4.4.	Vitamin B12 düzeylerinin sınıflamasına göre kronik hastalık ve alt tipleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi	20
Tablo 4.5.	Vitamin B12 düzeyi ile cinsiyet, kronik hastalık varlığı ve alt türlerinin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	21
Tablo 4.6.	Vitamin B12 seviyesi ile DM arasındaki ilişkinin incelenmesi	22
Tablo 4.7.	Vitamin B12 haricinde diğer bakılan laboratuvar parametrelerinin cinsiyet ve kronik hastalıklar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi -1	23
Tablo 4.8.	Vitamin B12 haricinde diğer bakılan laboratuvar parametrelerinin cinsiyet ve kronik hastalıklar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi -2	24
Tablo 4.9.	Vitamin B12 haricinde diğer bakılan laboratuvar parametrelerinin cinsiyet ve kronik hastalıklar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi -3	25
Tablo 4.10.	Vitamin B12 haricinde diğer bakılan laboratuvar parametrelerinin cinsiyet ve kronik hastalıklar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi -4	26
Tablo 4.11.	Vitamin B12 düzeylerinin yaş ve AST değerleri arasındaki doğrusal ilişkinin değerlendirilmesi	26

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1. Akış şeması.....	15
-----------------------------	----



ÖZET

Giriş ve Amaç: Vitamin B12 yüksekliği sıklıkla karşılaşılan ve hafife alınan bir anormalliktir. Vitamin B12 yüksekliği ile bazı kronik hastalıklar ve maligniteler arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmamızda kronik hastalığı olan ve olmayan erişkinlerde vitamin B12 yüksekliği oranlarını karşılaştırılmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı, retrospektif ve tek merkezli olan bu çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01.06.2021 ile 01.06.2022 tarihleri arasında Aile Hekimliği Polikliniklerine ayaktan başvuran hastalar değerlendirilmiştir. 35 yaş ve üstü vitamin B12 yüksekliği olan, sistemde belirlenen ICD kodlarındaki kronik hastalığı olan ve olmayan ve yakın zamanlı kan parametreleri bakılmış vakalar incelenmiştir. Belirtilen tarih aralığında dahil edilme kriterlerine uyan hastaların verileri hastane kayıt sistemi üzerinden elde edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), vitamin B12 değeri sonuçları, kronik hastalık olup olmadığı bilgisi, eş zamanlı ölçülen tam kan parametreleri, üre, kreatinin, ALT, AST değerleri kayıt altına alınmıştır. Verilerin analizinde IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 programı kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 128 vakanın 85'i (%66,4) kadın ve hastaların yaş ortalaması 56,5 ($\pm 13,6$) idi. Herhangi bir kronik hastalığı bulunan 68 (%53,1) katılımcı, bulunmayan 60 (%46,9) katılımcı çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızda kronik hastalık varlığı ile vitamin B12 yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ve kronik hastalıklar içinden de Diabetes Mellitus (DM)'a sahip hastalarda vitamin B12 yüksekliği daha anlamlı bulunmuştur. Yüksek vitamin B12'nin kendi içindeki kategorizasyonuna göre DM'ye sahip bireylerde vitamin B12 düzeyi anlamlı olarak çok yüksek seviyelerde olduğu gözlenmiştir ve lojistik regresyona göre vitamin B12 yüksekliği olanlarda DM tespit edilme riski 0,67 oranında bulunmuştur. Yine yaş ve AST değerleri ile vitamin B12 yüksekliği arasında pozitif yönde güçlü korelasyon tespit edilmiştir.

Sonuç: Kronik hastalığı olanlarda ve özellikle DM'ye sahip bireylerde vitamin B12 yüksekliği ile aralarında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak vaka sayımızın azlığı, tek merkezli olması sınırlılıkları nedeniyle daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Vitamin B12, Kronik hastalıklar, Diabetes Mellitus



ABSTRACT

Introduction and Aim: Vitamin B12 elevation is a commonly encountered and underestimated abnormality. There are studies showing an association between vitamin B12 elevation and some chronic diseases and malignancies. In this study, we aimed to compare the rates of vitamin B12 elevation in adults with and without chronic disease.

Materials and Method: In this descriptive, retrospective and single-center study, it was evaluated the outpatients who applied to the Family Medicine Outpatient Clinics between 01.06.2021 and 01.06.2022 at Health Sciences University (HSU) Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital. Cases aged 35 years and older with vitamin B12 elevation, with or without chronic diseases in the ICD codes specified in the system, and whose recent blood parameters were checked, were analyzed. The data of patients who met the inclusion criteria within the specified date range were obtained through the hospital registration system. Demographic characteristics of the patients (age, gender), vitamin B12 value results, information on whether there is a chronic disease, simultaneously measured complete blood parameters, urea, creatinine, ALT, AST values were recorded. IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 program was used in data analysis.

Results: Of the 128 cases included in the study, 85 (66.4%) were female and the mean age of the patients was 56.5 ($\pm$ 13.6) years. It was included in the study 68 (53.1%) participants with any chronic disease and 60 (46.9%) without any chronic disease. In our study, a significant correlation was found between the presence of chronic disease and vitamin B12 elevation and among chronic diseases, vitamin B12 elevation was more significant in patients who have DM. According to its own internal categorization of high vitamin B12, vitamin B12 levels were observed to be significantly very high in individuals with DM, and according to logistic regression, the risk of detecting DM was found to be 0.67 in those with vitamin B12 elevation. It was again detected a strong correlation between age and AST values and vitamin B12 elevation in positive way.

Conclusion: A significant association was detected between vitamin B12 elevation in individuals with chronic diseases and especially in individuals with DM. However, there is a need for larger studies due to the limitations of our small number of cases and single-center.

Keywords: Vitamin B12, Chronic diseases, Diabetes Mellitus



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitamin B12 vücutta bütün hücreler için gereklidir. Yüksek vitamin B12 kan seviyesi (Hiperkobalaminemi) sıklıkla karşılaşılan ve hafife alınan bir anormalliktir. Hiperkobalaminemi oluşumuna farklı fizyolojik ve patolojik mekanizmalar sebep olur:

1. Aşırı vitamin B12 alımından veya tedavide kullanımından kaynaklı,
2. Vücut depolarındaki salınımından kaynaklı (örnek: karaciğerdeki yaralanmadan sonra),
3. Transkobalamin üretimindeki artıştan ya da atılımındaki azalıştan kaynaklı (1).

Hiperkobalaminemi çoğu zaman akut ve kronik karaciğer hastalıkları (genellikle alkol kaynaklı), çeşitli neoplaziler, malign hemopatiler (miyelodisplazi) , miyeloproliferatif hastalıklar (multipl miyelom), böbrek yetmezliği ve geçici hematolojik anormallikler (nötrofilik hiperlökositoz, hipereozinofili) gibi bir veya birkaç hastalıkla ilişkilidir (2).

Danimarka’da 2012 yılında vitamin B12 tedavisi almayan hastalarda yapılan bir çalışmada yüksek serum vitamin B12 düzeylerinin artmış haptokorrin seviyesi ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda altta yatan sebebin alkolizm, karaciğer hastalıkları ve kanser olduğu gösterilmiştir (3).

Myeloid malignitelerde lökosit sayısındaki artış ile bu lökositlerden salınan haptokorrinin artması veya yine lökositlerden kaynaklanan haptokorrine benzer yapıda bir protein olan transkobalamin III nedeniyle, karaciğer hastalıklarında veya solid tümör metastazlarında ise depolanan vitamin B12’nin karaciğerden salınımı ile düzeyinin arttığı gösterilmiştir (4–6).

Farklı çalışmalarda hepatosellüler karsinomda vitamin B12 düzeyinin yükseldiği ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7,8).

Hastane ya da yoğun bakımlarda yatan kronik hastalar ve malignitesi olanlarla vitamin B12 yüksekliği arasında ilişki saptanan çalışmalar olsa da, ayaktan takip edilen hastalarda bu konu ile ilgili yeterli veri yoktur. Bu çalışmada ayaktan

başvuran kronik hastalıkları olan ve olmayan erişkinlerde vitamin B12 yüksekliği oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. VİTAMİN B12’NİN TANIMI

Vitamin B12 (kobalamin olarak da bilinir) yapısal olarak kompleks korrin halkası içine kobalt iyonu yerleşmiş, farklı çeşitleri olan, insan vücudunda iki enzim için gerekli bir koenzim olarak görev alan, suda eriyen vitamin grubundadır (9). İnsanlarda sentezlenemeyen bu vitamin, hayvansal ürünlerden vücuda alınır. Hücre çoğalmasındaki DNA sentezi ve sinir sisteminde miyelin kılıf oluşumu başta olmak üzere vücutta çoğu tepkimelerde rol alır (10).

2.2. MOLEKÜLER YAPISI VE BULUNUŞ ŞEKİLLERİ

Vitamin B12, merkezde olan kobalt atomunu saran tetrapirrol halkalarından ve bu atomun yan zincirlerinden meydana gelmiştir. Tetrapirrol halkasına diğer adı korrin halkasıdır. Kobalta bağlı R grubuna bağlanan farklı gruplara göre vitamin B12’nin çeşitli türleri meydana gelmektedir. Siyanid olması ile siyanokobalamin, hidroksil grubu olması ile hidroksikobalamin, 5’-deoksiadenozin olması ile 5’-deoksiadenozilkobalamin, metil grubu olması ile metilkobalamin, su olması ile akuakobalamin ve nitrit olması ile nitrokobalamin meydana gelmektedir. Vücutta az bulunan ve ilaç olarak kullanılan vitamin B12 çeşidi siyanokobalamindir. Vücutta en çok yer alan, aktif koenzim türlerinin öncülü ise hidroksikobalamindir. Aynı şekilde aktif koenzim olarak görev yapan vitamin B12 çeşitleri metilkobalamin ve adenzilkobalamindir (11). Siyanokobalamin, kolayca kobalaminin koenzim formlarına dönüştürülür (12).

2.3. VİTAMİN B12’NİN EMİLİMİ VE TAŞINMASI

Vitamin B12’nin emilim aşamaları aktif ve pasif mekanizmaya sahiptir. Pasif mekanizmada ince barsaklara fizyolojik miktarın üstünde geçen vitamin B12 jejunum ve ileumdan taşıyıcı olmadan direkt emilir ve bu mekanizma emilimin %1 ini oluşturur (13). İnce barsak ileumda gerçekleşen, daha karmaşık aşamalı majör emilim yolu olan aktif mekanizma ise mide pariyetal hücrelerinin salgıladığı intrinsik faktörün (IF) vitamin B12’ye bağlanması ile başlar. Vitamin B12’nin emilimi

karmaşık bir protein ağı aracılığıyla gerçekleşir. Gıdalarla alınan vitamin B12, mideye gelir ve buradan salgılanan hidroklorik asit (HCl) ve pepsin aracılığıyla ayrılır ve gıda proteinlerinden serbestleşir (14). Serbestleşen vitamin B12'nin yüksek oranı asidik mide ortamında tükrükten ve mide paryetal hücrelerinden salınan glikoprotein yapıdaki haptokorrine (HC) diğer adlarıyla R-protein veya transkobalamin I (TC-I), kalan az kısım da IF'ye bağlanır. HC-vitamin B12 kompleksi ince barsak duodenumun alkali ortamında pankreatik enzimlerle parçalanır ve vitamin B12 kompleksten ayrılarak serbestleşir. Serbest kalan vitamin B12 alkalik duodenal ortamda mide pariyetal hücrelerinin salgıladığı IF ile bağlanır. Oluşan IF-vitamin B12 kompleksi proteolitik sindirime dirençlidir. Distal ileuma gelen bu kompleks, ortamda kalsiyum ve nötral pH olduğunda mukoza epitel hücrelerindeki önemli reseptör olan cubiline bağlanarak endositozla hücreye alınır. Burada IF-vitamin B12 kompleksi birbirinden ayrılır ve serbest kalan B12 vitamini transkobalamin II (TC-II)'ye bağlanır. Oluşan TC-II- vitamin B12 kompleksi dolaşıma salınır. Dolaşımda özellikle kemik iliği, karaciğer ve diğer dokularda bulunan TC-II reseptörlerince hücre içine alınır ve lizozomlarda parçalanarak vitamin B12 serbest hale getirilir (15,16). Serbest kalan vitamin B12 görev alacak yere göre değerlendirilir.

Vitamin B12, böbrekte glomerulusta filtrelenir; fakat proksimal tübülde tekrardan emildiğinden dolayı idrar atılımı minimum seviyededir (17).

2.4. HAPTOKORRİN, TRANSKOBALAMİN VE HOLOTRANSKOBALAMİN

2.4.1. Haptokorrin

Glikoprotein yapıda ve çeşitli vücut sıvılarında bulunan haptokorrinler (HC), vitamin B12 ve analoglarını bağlar. Plazma HC, vitamin B12'ye %80-90 oranında doymuştur ve dolaşımdaki vitamin B12'nin yaklaşık %70-80 ini taşır. Bununla beraber, çoğu hücrenin HC reseptörü olmadığından vitamin B12'nin ekstrahepatik dokulara taşınmasında primer olarak görevli değildir. Ancak HC-vitamin B12 kompleksi karaciğerde bulunan asialoglikoprotein reseptörü tarafından hücreye alınır.

2.4.2. Transkobalamin-Holotranskobalamin

Vücuttaki dokulara vitamin B12'nin taşınmasında görevli ve transkobalamin II (TC-II) diye de bilinen transkobalamindir. Transkobalamin vitamin B12 ile %10-20 ye yakın doymuştur ve dolaşımda vitamin B12'nin sadece %20-30 kadarını taşır. Distal ileumdan emilen vitamin B12'nin TC ile yaptığı komplekse holotranskobalamin (holoTC) denir. Oral alınan vitamin B12 sonrasında serumda holoTC miktarlarındaki artış, vitamin için emilme kapasitesinin bir işaretçisi olabilir. Genetik olarak TC eksikliği, önemli derecede vitamin B12 eksikliği ile bağlantılıdır. Bununla birlikte HC genetik olarak eksik olması işlevsel B12 vitamini üstünde yok denilecek kadar az miktarda etkisi mevcuttur (18,19).

2.5. VİTAMİN B12 KAYNAKLARI

Vitamin B12 hayvanların gastrointestinal sistemlerindeki bazı bakteriler tarafından sentezlenen, bitkiler tarafından üretilmeyen hayvansal kaynaklı suda çözünen bir vitamindir. Hayvandaki bakteriyel biyosentezinden sonra, vitamin B12 gastrointestinal sistemden emilir ve kan yoluyla karaciğer, kaslar ve süt dahil olmak üzere vücut dokularına ve sıvılarına taşınır (20). Yüksek miktarda yer aldığı besinlerin başında karaciğer, sığır ve kuzu eti, tavuk gibi et ürünleri, yumurta, süt ve süt ürünleri gelir. Balık, takviyeler, bazı maya ürünleri, güçlendirilmiş kahvaltılık gevrekler de bir vitamin B12 kaynağıdır.

Plazma veya serum vitamin B12 düzeyi, yapılan çalışmalarda et ürünü tüketenlerde, vejeteryan ve vegan olanlara göre daha yüksek olarak saptanmıştır.

Vitamin B12'nin biyoyararlanımı sindirim sisteminden emilme kapasitesine göre her insan için farklılık gösterir. Absorbsiyon mekanizması kompleks olmakla beraber yaşın ilerlemesine bağlı olarak olumsuz yönde değişimler oluşur. Bununla birlikte emilimi tüketilen besinlerdeki proteinin miktar ve çeşidi de etkilemektedir. Vitamin B12 içeriğinde bulunduğu gıdanın ısıtılmasından dolayı fazla bir kayıp yaşanmaz ama bu gıdaların işlenme, depo ve konserve edilme durumlarına göre kayıp fazla miktarda olur. Kayıplar özellikle depolama sırasında ve oran olarak yaklaşık %30-50 arasında değişir (21,22).

2.6. VİTAMİN B12’NİN İŞLEVLERİ

Vitamin B12 iki önemli reaksiyonda koenzim olarak görev almaktadır. Bunlardan ilki homosisteinden metiyonin (metilasyon ve DNA sentezinde gerekli) rejenerasyonunda görev alan metiyonin sentaz enzimi için kofaktör olduğu tepkime, diğeri ise nörotoksik özellik gösteren bir organik asit olan metilmalonil-CoA’nın süksinil-CoA’ya (sitrik asit döngüsünde bir ara ürün) dönüştürülmesinde görevli metilmalonil-CoA mutaz enzimi için kofaktör olduğu tepkimedir (23).

Homosisteinden metiyonin sentezlenirken yan ürün olarak metiltetrahidrofolat (MTHF), DNA pirimidin baz sentezinde yer alan ara ürünlere dönüştürülen THF’ye dönüşür. Vitamin B12 eksikliği olduğunda bu tepkimeler gerçekleşemez ve sonuç olarak vücutta homosistein birikimi olur, pirimidin bazları oluşmayınca da DNA sentezi yavaşlar. Bu da megaloblastik anemiye yol açar. Anemi sonrasında bu hastalarda sıklıkla yorgunluk ve solukluk gibi semptomlar görülür. Bozulan DNA sentezi, polimorfonükleer lökositler gibi hızlı çoğalan hücreler için de sorunlara yol açar. Bu sebeple vitamin B12 eksikliği karakteristik olarak hipersegmentli nötrofillerin oluşmasına yol açar. Aynı zamanda vitamin B12 eksikliğinde görev aldığı diğer reaksiyon olan süksinil-CoA oluşumu gerçekleşmez ve metilmalonik asit (MMA) birikimine bağlı düzeyi artar. Artan MMA düzeylerinin, yüksek homosistein düzeyleriyle beraber hastalarda nöropati ve ataksi gibi nörolojik bulgulara yol açan miyelin hasarına neden olduğu saptanmıştır. Miyelin hasarı, spinal kordun subakut kombine dejenerasyonu (SCDSC) olarak bilinen kliniğiyle sonuçlanır. SCDSC dorsal kolonlar, lateral kortikospinal yollar ve spinoserebellar yollar dahil olmak üzere omuriliğin farklı yerlerini etkileyerek hastalarda propriyosepsiyon, ataksi, periferik nöropati ve demans gibi semptomlara sebep olur (24).

2.7. VİTAMİN B12’NİN EKSİKLİĞİ

2.7.1. Vitamin B12 Eksikliği Nedenleri

Vitamin B12 eksikliğinde diyet ve aile öyküsü, gebelik, yaş, eşlik eden besin eksiklikleri (özellikle folat ve demir), malabsorpsiyon, cerrahi, bakteriyel aşırı çoğalma veya farmasötik etkileşimlerin tümü uygun şekilde düşünülmeli veya

araştırılmalıdır. Bu şekilde uygun tedavi türü ve süresi belirlenmelidir (14). Vitamin B12 eksikliğine yol açan nedenler ve bunlarla bağlantılı patogenetik temelleri şu şekildedir:

- Genel malnutrisyon, vejetaryan veya vegan beslenme ve kronik alkol gibi beslenme faktörleri ile yaşlılıkta azalan vitamin B12 tüketimiyle eksiklik ortaya çıkar.

- Pernisiyöz anemili hastalardaki IF eksikliğinden dolayı vitamin B12 emilim yetersizliği (genellikle otoümmün gastrite bağlı gelişir) ortaya çıkar.

- Mide problemleri (atrofik gastrit, Helicobakter pyloriye bağlı gastrit...vs) veya operasyonu (kısmi/tam gastrektomi veya bariatrik cerrahi) sonucu ortaya çıkan IF eksikliğine bağlı olarak vitamin B12 emilimi gerçekleşmez.

- Kronik atrofik gastrit (kronik inflamasyona bağlı olarak mide asit üretiminde rol alan hücrelerin kaybı) ve mide asit salınımını veya mide asiditesini bozan ilaçların kullanımı (proton pompa inhibitörleri, histamin reseptör 2 antagonistleri ve antasitler...vs) sebebiyle yetersiz HCI ve pepsin aktivitesi görülür. Bunun sonucunda alınan gıdalardan vitamin B12 serbestleşmez.

- Pankreas hastalıkları veya pankreatektomi, yetersiz pankreatik enzim aktivitesine sebep olur. Buna bağlı olarak vitamin B12, HC ile oluşturduğu kompleksten ayrılamaz.

- İnflamatuvar barsak hastalığı, Whipple hastalığı, Çölyak hastalığı, tüberküloz, ileal rezeksiyon, parazit enfeksiyonları ve bakteriyel aşırı çoğalma gibi barsak problemleri sonucu IF- vitamin B12 kompleksinin emilimi bozulur.

- Vitamin B12 emiliminde veya metabolizmasında etki gösteren ilaçlar, bilinen mekanizma (örnek:kolestiramin) ve bilinmeyen mekanizma yoluyla (örnek:metformin) vitamin B12 düzeyini düşürür.

- Diabet, böbrek yetmezliği, tiroid bozuklukları da vitamin B12 eksikliğinde rol alan hastalıklardandır.

- Anesteziye azot oksidin kötüye kullanımı

-Kalıtsal bozukluklara bağılı olarak vitamin B12 taşınmasında ve metabolizmasında görev alan reseptörlerin ve proteinlerin bağlanma aktivitesinde veya afinitesindeki azalmaya bağılı vitamin B12 eksikliği görülür (25).

2.7.2. Vitamin B12 Eksikliğinde Bulgular

Vitamin B12 eksikliği, yorgunluk ve parestezi gibi spesifik olmayan klinikten pansitopeni ve omurilik dejenerasyonu gibi önemli problemlere kadar değışen hematolojik ve nörolojik bulgularla kendini gösteren yaygın bir sorundur.

Vitamin B12 eksikliğinde görülen genel özelliklerde halsizlik, yorgunluk, eforla olan dispne, GIS semptomları (iştahta kayıp, dilde ve ağızda yara, Moller-Hunter glossiti, epigastrik rahatsızlık, bulantı, kusma, gastrit), nörolojik semptomlar (ekstremitelerin uyuşması, karıncalanma, bozulmuş ince parmak hareketleri, yürümede ataksi, Romberg belirtisinde pozitiflik, titreşim ve pozisyon duyusunda bozulma, baş dönmesi, tatta veya kokuda kayıp) psikolojik ve psikiyatrik bozukluklar (sinirlilik, kişilik bozukluğu, hafızada ve entelektüel olarak bozukluk, oryantasyon bozukluğu, depresif durum, psikomotorda yavaşlamalar, deliryum, demansif bozukluklar) görülür. Eksiklik çoğunlukla hematoloji ve nöroloji parametrelerini etkiler, ancak nöropsikiyatrik semptomlar genelde başta görülen bulgulardandır. Jinekolojik ve ürolojik semptomlar (infertilite, erektil disfonksiyon, üriner veya fekal inkontinans, sistit ve piyelonefrit) nadir de olsa düşünölmelidir. Eksiklikle ilişkili klinik özelliklerin tam spektrumu belki de daha geniştir. Pernisiyöz anemili bireylerin bir araştırmasında, semptomlarda ayrıca kırılğan tırnaklar, kızarma, ateş, saç dökölmesi ve ağarlaşma, nominal afazi de dahil edilmektedir (26). Hiperhomosisteinemiye bağılı kardiyovasküler ve tromboembolik risk mevcuttur. Hematolojik ve nörolojik bulgular arasında bir bağlantı gösterilmemiştir. Hastada nörolojik bulgular varken hematolojik bulgular görölmeyebilir. Vitamin B12 eksikliği tanısını nörolojik bulgulardan çok makrositer anemi görölmesi koydurur. Pernisiyöz anemi otoimmün duruma bağılı geliştiğinden diğör otoimmün hastalıklar olan tip 1 diabet, otoimmün tiroid hastalığı ve vitiligo gibi hastalıkların gelişme riski de vardır (27,28).

2.7.3. Vitamin B12 Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları ve Tanısı

Vitamin B12 eksikliği düşünülen hastalarda, ilk olarak periferik yayma, serum vitamin B12 ve folat düzeyleri ile tam kan sayımı testleri görülmelidir (24). Vitamin B12'nin serum düzeyi ile vitamin eksikliği arasında net bir ilişki olmaması durumunda fonksiyonel eksikliğin göstergeleri olarak metabolitlerin ölçümünün kullanılmasına yol açabilir. Bu ölçümlerde metabolitler olan homosistein ve MMA düzeyleri de görülebilir (1).

Vitamin B12 eksikliği olan hastalarda tam kan sayımı sonucunda hemoglobinin ve hemotokrit düzeyinde azalma olan bir anemi görülür. Ayrıca MCV değeri 100'den yüksek (makrositoz) bir seviyededir. Bu makrositer anemi ile tanımlanır. Ayrıca nötropeni, izole trombositopeni, pansitopeni de görülebilir. Periferik yaymada ise hipersegmenter nötrofiller görülür ve bunların bir kısmının lob sayısı beş veya beşten büyüktür. Biyokimyasal parametrelerde laktat ve bilirubin artışı görülebilir. Metabolik yollardaki kesişmeden ötürü hem serum vitamin B12 hem folat seviyeleri sıralamak, ayırım yapmada yardımcı olur. Çünkü folat eksikliği de makrositer anemi olarak görülebilir ve çoğunlukla vitamin B12 eksikliği ile karıştırılır. Ara seviyede olan vitamin B12 eksikliklerinde ileri aşama olarak enzimatik testler istenir. Vitamin B12 eksikliğinde işlevsel mekanizmaya bağlı olarak MMA ve homosistein birikimi olur ve her ikisi de yüksek seviyede izlenir. Bu laboratuvar değeri, homosisteinin yüksek olduğu fakat MMA'nın normal geldiği folat eksikliğinden ayırt ettirir. Ayrıca folat eksikliği, haptokorrin eksikliği, multiple miyelom ve oral kontraseptifler yalancı düşük vitamin B12 seviyeleri oluşturabilir. Serum MMA düzeyleri, böbrek yetmezliğinde yüksek değerlendirilip yorumu zorlaştırabilir. Pernisiyöz anemi ayırımı yapmak için serum otoantikör testleri görülür. Serum vitamin B12 seviyelerini değerlendirmedeki çoğu tetkik hem TC-II'ye hem HC'e bağlı olan vitamin B12'yi yani totalde serum vitamin B12'yi ölçer. Daha güncel testlerde ise holoTC-II'nin, vitamin B12'ye konjuge TC-II'ne oranı ölçümü yapılmaktadır. Özetle vitamin B12 eksikliği teşhisi klinik ve laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesine göre belirlenir. Sonrasında vitamin B12 eksikliği doğrulandığında sebep olan etyoloji ele alınır.

Vitamin B12 eksikliğinin bir başka türü olan, vitamin B12'nin eksikliğine yönelik laboratuvar bulguları olmasına rağmen klinik bulguların olmadığı 'subklinik vitamin B12 eksikliği' (SCDD) adı verilen bir durum mevcuttur. SCDD, klinik bulguları olan B12 vitamin eksikliğine göre daha sık görülür. Vakaların yaklaşık %30-40'ında SCDD, IF kaynaklı yetersizlikle ilişkilendirilmesi yerine, gıdaya bağlı vitamin B12 malabsorbsiyonu ile ilişkilendirilmektedir. SCDD'nin, klinik bulguları olan vitamin B12 eksikliğine ilerlemeyen bir durum olduğu öngörülmektedir, metabolik sebeplere dayalı kanıtları olduğundan daha sıkıntılı bir kliniklidir. Bu sebeple vitaminin birden çok biyobelirte le ölçülmesi yani hem direkt (serum total vitamin B12 veya holoTC) hem dolaylı işlevsel belirteç (plazma homosistein veya serum MMA) beraber kullanılmalıdır, tedavi edilebilir nedenlerin dışlanması için araştırma yapılabilir (24,29,30).

2.8. VİTAMİN B12'NİN YüKSEKLİğİ

Hiperkobalaminemi sık görülen ve hafife alınan bir anomalidir. Hiperkobalaminemide hastanın farmakolojik dozlarda vitamin B12 tedavisi görmesi bu durumu açıklar, çünkü tedavi TC doygunluğunun artışına yol açacaktır. Ancak durum bu şekilde değilse hiperkobalaminemi etiyolojisinde ağırlıklı olarak erken teşhisin prognoz için kritik olduğu ciddi hastalık durumları altta yatan nedeni kapsar. Bu hastalıklar temel olarak solid neoplazmlar, hematolojik maligniteler, karaciğer ve böbrek hastalıklarından oluşur (31).

Hiperkobalaminemi araştırmasının potansiyel endikasyonlarını ve yüksek vitamin B12 seviyelerinin bulunması için sistemleşmiş bir yaklaşıma ihtiyaç vardır. Düşük vitamin B12 seviyesi direkt eksiklik anlamı ifade etmezken, anormal olarak yüksek vitamin B12 kan seviyesi, altta yatan ciddi patolojilerin dışlanması gerektiğine dair bir uyarı niteliği taşır. Bu nedenle fonksiyonel vitamin B12 eksikliği herhangi bir kan seviyesinde görülebilir. Hiperkobalamineminin nedenlerinin çoğunluğu transkobalaminlerle ilgili kantitatif anomalilerle ilişkilidir (1). Patojenik sebepler tam olarak anlaşılamamıştır ve dolaşımdaki kobalamin bağlayıcı proteinlerden, TC ve HC'den birinin veya her ikisinin artan konsantrasyonlarını içeren çok faktörlü olması muhtemeldir (31). Hiperkobalaminemide birkaç patofizyolojik mekanizma vardır:

- Plazma vitamin B12'nin aşırı alımı veya uygulamasıyla doğrudan artış
- Vücuttaki depolardan serbestleşen plazma vitamin B12'de doğrudan artış
- TC aşırı üretimi veya klirensinde azalma sebebiyle ortaya çıkan artış
- Vitamin B12 için TC'nin kantitatif eksikliği veya afinite eksikliği.

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. Diğer sebepler arasında olan karaciğer kanserlerinde hiperkobalaminemiye sebep olan mekanizmalar, HC-vitamin B12 kompleksinin hepatik klirensinde azalma ve hepatositlerin yüksek yıkımına bağlı TC'nin plazmadaki düzeylerinin artışıdır. Hepatik klirens azalması, zayıf hepatik vaskülarizasyona ve kanserli hepatosit yüzeyinde yer alan HC reseptör sayısında azalma ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Diğer solid tümörlerdeki hiperkobalaminemi sebebi asıl olarak tümörün TC'yi aşırı sentezletmesi veya lökositozun uyarısına bağlı HC'lerin artmasıyla bağlantılı olduğu tahmin edilmektedir. Miyeloid proliferasyonlarda hiperkobalaminemi öncelikle tümör granülositleri ve öncülleri tarafından HC'lerin salınımı ile ilişkilidir. Karaciğer vitamin B12 metabolizmasında yer aldığından akut ve kronik karaciğer hastalıkları da yüksek serum B12 vitamininde rol alırlar. Akut hepatitte karaciğerin aşırı kobalamin salınımı ve vitamin B12'nin doku bağlanması için gerekli olan TC-II'nin hepatik olarak sentez azalması düşünülmektedir. Sirozlu hastalarda vitamin B12 ve HC- vitamin B12 kompleksinin doku ve hücrel olarak karaciğer alımında azalma, ilgili ana mekanizmalardır ve yapılan biyopsi ile karakterize edilmiştir. Alkolik karaciğer hastalıklarında yapılan bir çalışmada TC-I ve III'ün plazmadaki düzeylerinde, vitamin B12'ye bağlanarak plazma vitamin B12'nin en son atılmasını önleyecek bir artış gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada TC-II deki azalma, vitamin B12'nin dokuya geçişinde bozulmalara sebep olduğu gösterilmiştir. Böbrekte yoğun bulunan TC-II reseptörünün vitamin B12'nin hücreye alımını bozabileceği düşünülmüştür. Çeşitli etyolojilere sahip hiperkobalaminemi genelde anti-TC II antikor varlığını içerir ve oluşan antikor-TC II kompleksi klirensinde azalmaya sebep olur veya anormal plazma vitamin B12 bağlayıcı proteinin varlığıyla ilişkili olarak

hiperkobalaminemi görülür. Gaucher hastalığı, Sistemik lupus, Romatoid artrit, Still vakalarında da hiperkobalaminemi vakaları gözlenmiştir. Disimmün ve inflamatuvar hastalıklarda hiperkobalaminemi akut faz sırasında TC-II deki artmayla ilişkili olabilir. Son olarak hiperkobalaminemiye sıklıkla katkısı olan sekonder nötrofilik polinükleozların tersine, hiperkobalaminemili sekonder hipereozinofili vakaları ayrıca değerlendirilir ve yüksek serum kobalamin, miyeloproliferatif kaynaklı primer hipereozinofilik sendrom ile eozinofilinin başka sebepleri arasında ayırıcı değer olabilir (1). Bunlar dışında enfeksiyöz hastalıklar ile hiperkobalaminemi arasındaki ilişki muhtemelen multifaktöriyeldir ve allta yatan herhangi bir patojenik nedenin kanıtı azdır. Hem sıtma hem tifüs enfeksiyonlarında yüksek vitamin B12 ve TC düzeyi saptanan çalışmalar mevcuttur. İlginç şekilde HIV enfeksiyonu ile vitamin B12 metabolizması ile ilgili çalışmalarda ortak olarak hem düşük hem de yüksek düzeyde vitamin B12 sonuçları gözlenmiştir. Çok yüksek olmasa da HIV ile enfekte hastalarda hem TC hem de HC yükseklikleri saptanmıştır. Bu çelişkili durumlar patojenik olarak anlaşılamamıştır. Vitamin B12 seviyelerinin mortalitenin prognostik belirteci olarak kullanılmasında farklı hasta grupları üzerinde araştırmalar yapılmıştır (32–34). Özellikle HCC’li veya hepatik metastazı olan hastalarda hiperkobalaminemi mortalite riski ile pozitif ilişki bulunmuştur. Bu çalışmalar vitamin B12 ile CRP seviyeleri oranı indeksinin (BCI) mortalite göstergesi üzerine tanıtılmasına yol açmıştır ancak klinik pratikte kullanımı henüz yaygınlaşmamıştır (31,35,36). Couderc ve ark. yaşlı kanser hastalarındaki çalışmada BCI ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (37). Benzer başka çalışmalarda BCI düzeyi 40.000’in üstünde olan hastalarda sağkalım süresinin az olduğu saptanmıştır (38,39). Tüm bu araştırmalar neticesinde vitamin B12 ve BCI üzerinde daha çok inceleme yapıp hastalıklarda yeni bir prognostik belirteç ve özellikle maligniteler açısından erken tanıda yardımcı olması için kapsamlı araştırmalar gerekmektedir.

Hiperkobalaminemi ciddi ve yaşamı tehdit eden hastalıklar başta olmak üzere birçok sebeple ilişkilendirilmiştir, eldeki veriler ve çalışmalar birçok cevaplanması gereken soruya ve araştırmaya yol açmıştır. Belirli hastalıklarda vitamin B12 metabolizmasının araştırılması, klinik pratikte hiperkobalaminemi tedavisi edebilme ve laboratuvar tahlillerinde TC ve/veya HC’nin ölçülmesi bu hastalıkların erken müdahalesi açısından önemini göstermektedir (31).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Çalışmamız tanımlayıcı, tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 01.06.2021 ile 01.06.2022 tarihleri arasında Aile Hekimliği polikliniklerine başvuran hastaların verileri üzerinden yapılmıştır.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma öncesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nden 10.08.2022 tarihinde tez konusu onayı (EK-1) alınmıştır. Çalışma protokolü SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulunca 15.08.2022 tarihinde 144/01 karar numarası ile etik ve bilimsel yönden herhangi bir sakınca bulunmamış ve onaylanmıştır (EK-2).

3.4. ARAŞTIRMAYA KATILAN HASTA GRUBU

Çalışmaya SBÜ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği polikliniklerine başvuran hastalar dahil edildi.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

1. 35 yaş ve üstü olmak
2. Vitamin B12 yüksekliği olması
3. Kronik hastalığa sahip olmak (vaka grubu), kronik hastalığa sahip olmamak (kontrol grubu)
4. Hastaların vitamin B12 değerlerinin bilgi işletim sisteminde var olması ve belirlenen ICD kodlarından biri (C81, C83, C85, C88, C90, C91, C92, C94, C95, D45, D46, D47, D75, E10, E11, E13, E14, E85, I10, I25, I50, K72, K76, K77, M05, M06, M98, N18, N19, N28, Q82, R94) ile tanı girilmiş olan hastalar

Araştırmadan hariç tutma kriterleri:

1. 35 yaş altı olmak
2. Aktif şekilde vitamin B12 ve folik asit tedavisi alanlar
3. Verileri eksik hastalar

3.5. ARAŞTIRMANIN VERİ TOPLAMA ARACI

SBÜ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH Aile Hekimliği polikliniklerine başvuran hastaların kayıtlarına hastane bilgi işlem sistemi üzerinden ulaşılmıştır.

3.6. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmamızda verilere hastane kayıt sisteminden ulaşılmıştır. Aile Hekimliği polikliniklerine ayaktan başvuran, dahil olma kriterlerine uyan hastaların demografik bilgileri (yaş ve cinsiyet), kronik hastalığı olup olmadığı bilgileri, vitamin B12 değerleri, yakın zamanlı ölçülen tam kan parametreleri, üre, kreatinin, ALT, AST değerleri kayıt altına alınmıştır. Ayrıca vitamin B12 yükseklik değerleri kendi içinde kategorize edilmiştir (3,40). Kan parametrelerine ait laboratuvar referans değerleri Tablo3.1’de verilmiştir.

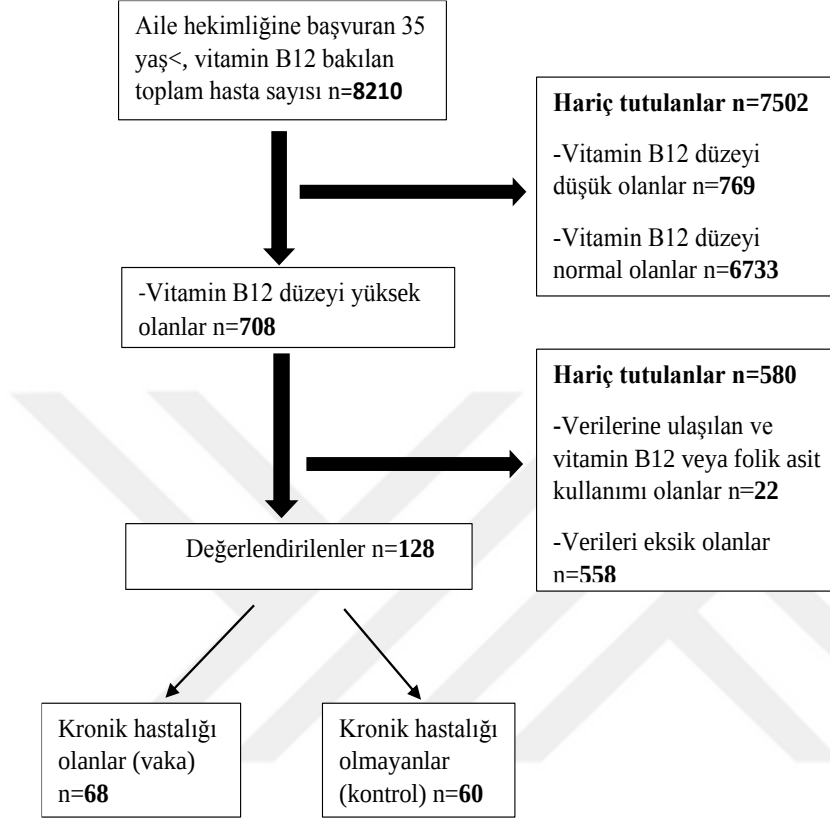
Tablo 3.1. Kan parametrelerinin laboratuvar referans aralıkları

Kan Parametreleri	Kadın	Erkek
Üre	16-38 mg/dL	19-49 mg/dL
Kreatinin	0,5-0,9 mg/dL	0,7-1,2 mg/dL
Aspartat Aminotranferaz (AST)	0-32 U/L	0-40 U/L
Alanin Aminotransferaz (ALT)	0-33 U/L	0-41 U/L
Vitamin B12	191-663 ng/L	191-663 ng/Dl
Lökosit (WBC)	3,57-11,01 10 ³ /uL	3,57-11,01 10 ³ /uL
Hemoglobin (HGB)	11,7-15,5 g/dL	13,2-17,3 g/dL
Hemotokrit (HTC)	34,35-47,72 %	34,35-47,72 %
Mean Corpuscular Volume (MCV)	73,54-96,48 fL	73,54-96,48 fL
Trombosit(PLT)	150,05-372,2 10 ³ /uL	150,05-372,2 10 ³ /uL

3.7. ARAŞTIRMA SÜREÇLERİ

Çalışmamızda 01.06.2021-01.06.2022 tarihleri arasında Aile hekimliği polikliniklerine ayaktan başvuran 35 yaş üstü vitamin B12 testi istenen 8210 kişinin

hastane kayıt sistemlerinden verileri taranıp dahil edilme kriterlerimize uyan 68 vaka ve 60 kontrol hasta sayısı olmak üzere 128 hastaya ulaşılmıştır. Çalışmamızdaki hastaları dahil etme akış şeması Şekil-3.1’de verilmiştir.



Şekil 3.1. Akış şeması

3.8. VERİLERİN ANALİZİ

Araştırmada verilerin analizinde IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak, nicel değişkenler için ortalama±standart sapma (SS) ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise sayı (yüzde) verilmiştir. Nominal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ki kare testi, sayısal parametrelerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolomogrov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile yapılmıştır. Grup ortalamaları arasındaki farkın incelenmesinde normal dağılım gösteren değişkenlerde t testi ve ANOVA varyans analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin ilişki derecesinin incelenmesinde ise Normal dağılım gösterip göstermemesine göre Pearson Korelasyon testi veya Spearman Korelasyon Testi

kullanılmıştır. Pearson Korelasyon testinde r değerine bakılarak ilişkinin yönü ve derecesi belirlenmiştir: $0 < [r] < 0.29$ ise zayıf, $0.30 < [r] < 0.49$ ise düşük, $0.50 < [r] < 0.69$ ise orta, $0.70 < [r] < 0.89$ ise kuvvetli, $0.90 < [r] < 1$ ise çok kuvvetli ilişkiden söz edilmektedir. r değerinin pozitif olması pozitif yönlü ilişkiyi, negatif olması negatif yönlü ilişkiyi göstermektedir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 128 vakanın 85'i (%66,41) kadın, 43'ü (%33,60) erkekti. Tüm hastaların yaş ortancası 54 yıl, kadınların yaş ortancası 52 yıl erkeklerin yaş ortancası 61 yıl idi. Herhangi bir kronik hastalığı bulunan 68 (%53,15) katılımcı, bulunmayan 60 (%46,93) katılımcı çalışmaya dahil edildi. Kronik hastalığı bulunan bireylerin 14'ü (%10,90) koroner arter hastalığı, 51'i (%39,88) hipertansiyon, 41'i (%39,82) DM'ye sahipti. Eşlik eden diğer kronik hastalıklar ise kronik böbrek yetmezliği, romatoit artrit, kronik myeloproliferatif hastalık, karaciğer hastalığı ve solid tümörlerdi. Katılımcıların demografik verileri ve kronik hastalıklarının türleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Demografik veriler ve kronik hastalıkların sınıflandırılması

	Ortalama $\pm$ std. sapma	Medyan(min-max)	
Yaş	56,57 $\pm$ 13,61	54 (36-86)	
		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	85	66,41
	Erkek	43	33,60
Kronik Hastalık Varlığı	Var	68	53,15
	Yok	60	46,93
Koroner Arter Hastalığı	Var	14	10,90
	Yok	114	89,13
Hipertansiyon	Var	51	39,88
	Yok	77	60,21
DM	Var	41	32,82
	Yok	87	68,19
Kronik Böbrek Yetmezliği	Var	2	1,67
	Yok	126	98,43
Romatoit Artrit	Var	4	3,16
	Yok	124	96,92
Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar	Var	2	1,69
	Yok	126	98,42
Karaciğer Hastalıkları	Var	1	0,84
	Yok	127	99,23
Solid Tümörler	Var	8	6,37
	Yok	120	93,87

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yaş ortancası 55 yıl idi. 128 katılımcının incelenen sayısal verilerinde $n=128$ olması nedeniyle bakılan 50'den büyük kişi sayısı ile yapıldığı için Kolmogorof- Smirnov testinin sonucuna göre yaş ($p<0,001$), B12 ($p<0,001$), üre ($p<0,001$), kreatinin ($p<0,001$), AST ($p<0,001$), ALT ($p<0,001$), WBC ($p<0,001$), MCV ($p=0,07$), PLT ($p<0,001$) değerlerinin $p<0,05$ olmasından dolayı ve q-q plot grafiklerinde uç değerlerin bulunmasından dolayı normal dağılım göstermemiştir. HGB ($p=0,20$) ve HCT ($p=0,20$) değerlerinin Kolmogorof- Smirnov testine göre $p>0,05$ olarak bulunması normal dağılım yönünde kabul edilmiştir.

Verilerin normal dağılımının değerlendirilmesi için diğer bir uyguladığımız Çarpıklık (skewness) ve Basıklık Değerleri (kurtosis) incelendiğinde Tabashnik Normallik Kriterleri Baz alınarak -2 ve +2 referans kabul edilmiştir. Bu kriterlere göre kan parametrelerimiz incelendiğinde üre (skewnes:3,14, kurtosis:17,10), kreatinin (skewnes:2,43, kurtosis:9,82), AST (skewnes:9,07, kurtosis:92,41), ALT (skewnes:8,34, kurtosis: 81,62), vitamin B12 (skewnes:2,15, kurtosis:4,04), WBC (skewnes:2,69, kurtosis:14,41), MCV (skewnes:-0,92, kurtosis:1,58), PLT (skewnes:0,58, kurtosis:1,81) olarak değerlendirilmiş olup normal dağılım olmadığını desteklemiştir.

HGB (skewnes:-0,39, kurtosis:0,92) ve HCT (skewnes:-0,00, kurtosis:0,41) parametrelerinin ise çarpıklık ve basıklık değerleri normal dağılım gösterdiğini desteklemiştir.

Vitamin B12 düzeyinin ortalama değeri 910,93 pg/ml (min:664- maks:2000) olarak saptandı. Diğer incelenen kan parametrelerinde ortalamaları üre 32,14 (min:10-maks:130,81), kreatinin 0,80 (min:0,47-maks:2,20), AST 23,31 (min:9,50-maks:295,10), ALT 19,05 (min:5,10-maks:382,47), WBC 7,74 (min:3,50-maks:24,85), HGB 13,82 (min:8,20-maks:18,10), HCT 41,92 (min:28,8-maks:53,86), MCV 86,74 (min:63,51-103,32), PLT 265,77 (min:46-maks:508) olarak bulundu. Çalışmadaki kişilerin biyokimyasal parametrelere yönelik tanımlayıcı değerleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

Sayısal Parametreler	Ortalama $\pm$ std. sapma	Medyan(min-max)
Vitamin B12	910,93 $\pm$ 335,40	764,50 (664-2000)
Üre	32,14 $\pm$ 14,43	29,91 (10-130,81)
Kreatinin	0,80 $\pm$ 0,24	0,75 (0,47-2,20)
AST	23,31 $\pm$ 26,27	18,70 (9,50-295,10)
ALT	19,05 $\pm$ 26,21	19,03 (5,10-382,47)
WBC	7,74 $\pm$ 2,57	7,24 (3,50-24,85)
HGB	13,82 $\pm$ 2,57	13,82 (8,20-18,10)
HCT	41,92 $\pm$ 4,45	41,48 (28,8-53,86)
MCV	86,74 $\pm$ 6,63	87,86 (63,51-103,32)
PLT	265,77 $\pm$ 71,55	263 (46-508)

AST: Aspartat Aminotransferaz testi, ALT: Alanin Aminotransferaz testi, WBC: Lökosit, HGB: Hemoglobin, HTC: Hemotokrit, MCV: Mean Corpuscular Volume, PLT: Trombosit

Vitamin B12 düzeyi 1000 pg/ml ve üzerinde olan hastalar çok yüksek, 663-999 pg/ml arasında olan hastalar yüksek olarak kabul edilen ayrı bir kategorizasyona (3,40) göre yapılan Ki-kare testinde beklenen değer 9,29 ve beklenen değer 5-25 arasında yer almasından dolayı yates ki kare baz alınmıştır. DM kronik hastalığına sahip olan bireylerin, olmayan hastalara göre vitamin B12 seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,01$). Cremers V testi sonucuna göre iki değişken arasında pozitif yönde doğrusal ilişki düşük seviyededir. ($r=228$, $p=0,01$). Vitamin B12 düzeyine göre DM ilişkisi Tablo 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.3. Vitamin B12 düzeylerinin sınıflamasına göre DM ile ilişkisinin değerlendirilmesi

		Vitamin B12 (n=128)			İstatistiksel Analiz		
		Vitamin B12 $\geq$ 1000 pg/ml (n/%)	Vitamin B12 663-999 pg/ml (n/%)	Toplam (n/%)	χ^2	Sd	p
DM	Var	15(%36,61)	26(%63,41)	41(%100)	6,679	1	0,01*
	Yok	14(%16,14)	73(%83,95)	87(%100)			

* Contunuity Correction, Ki-kare

 χ^2 : Ki-kare, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Vitamin B12 düzeyi 1000 pg/ml ve üzerinde olan hastalar çok yüksek, 663-999 pg/ml arasında olan hastalar yüksek olarak kabul edilen ayrı bir kategorizasyona (3,40) göre yapılan Ki-kare testinde kronik hastalık, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, romatoid artrit, kronik myeloproliferatif hastalık, karaciğer hastalığı, solid tümörler ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$). Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Vitamin B12 düzeylerinin sınıflamasına göre kronik hastalık ve alt tipleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi

		Vitamin B12 (n=128)			İstatistiksel Analiz		
		Vitamin B12 $\geq$ 1000 pg/ml (n/%)	Vitamin B12 663-999 pg/ml (n/%)	Toplam (n/%)	χ^2	Sd	p
Kronik Hastalık	Var	20(%36,61)	48(%63,43)	68(%100)	3,778	1	^a 0,08
	Yok	9(%16,11)	51(%83,92)	60(%100)			
Koroner arter hastalığı	Var	2(%14,30)	12(%85,77)	14(%100)	0,629	1	^b 0,7
	Yok	27(%23,74)	87(%76,31)	114(%100)			
Hipertansiyon	Var	15(%29,46)	36(%70,62)	51(%100)	2,208	1	^a 0,2
	Yok	14(%18,22)	63(%81,84)	77(%100)			
Solid Tümörler	Var	3(%32,54)	5(%67,50)	8(%100)	1,073	1	^b 0,3
	Yok	26(%21,70)	94(%78,33)	120(%100)			

^aContunuity Correction, Ki-kare^bFisher’s Exact Test, Ki kare χ^2 : Ki-kare, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Vitamin B12 kategorik gruplandırma yapılmadan sürekli değişken olarak yapılan diğer bir analizde kronik hastalığa sahip olan katılımcıların, kronik hastalığa sahip olmayan katılımcılara göre anlamlı olarak vitamin B12 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (p=0,017). Tablo 4.5’de vitamin B12 düzeylerinin kronik hastalık varlığı ve alt türleri ile ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Vitamin B12 düzeyi ile cinsiyet, kronik hastalık varlığı ve alt türlerinin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Vitamin B12 Düzeyi		n/%	Median(Min-Max)	Ortalama(pg/ml) ± Std. Sapma	p
Cinsiyet	Kadın	85(66,41)	761(664-2000)	918,90±364,72	^a 0,721
	Erkek	43(33,60)	772(665-1842)	895,30±271,42	
Kronik Hastalık Varlığı	Var	68(53,15)	823(665-2000)	970,65±373,81	^a0,017*
	Yok	60(46,93)	733(664-2000)	843,34±273,35	
Koroner Arter Hastalığı	Var	14(10,90)	776(665-1842)	877,52±307,60	^a 0,781
	Yok	114(89,13)	764(664-2000)	915,02±339,61	
Hipertansiyon	Var	51(39,88)	812(665-2000)	978,32±393,88	^a 0,19
	Yok	77(60,21)	750(664-2000)	866,30±284,31	
DM	Var	41(32,82)	863(665-2000)	983,07±337,02	^a0,006*
	Yok	87(68,19)	746(664-2000)	877,08±331,15	
Kronik Böbrek Yetmezliği	Var	2(1,67)	970(946-994)	970,04±33,92	^a 0,244
	Yok	126(98,43)	762(664-2000)	910,01±337,91	
Romatoit Artrit	Var	4(3,16)	832(691-1063)	854,58±157,64	^a 0,737
	Yok	124(96,92)	762(664-2000)	912,81±339,70	
Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar	Var	2(1,69)	730(719-742)	730,56±16,25	^a 0,487
	Yok	126(98,42)	766(664-2000)	913,80±337,26	
Karaciğer Hastalıkları	Var	1(0,84)	843(843-843)	843±	^a 0,737
	Yok	127(99,23)	764(664-2000)	911,50±336,65	
Solid Tümörler	Var	8(6,37)	825(667-2000)	1095,31±535,64	^a 0,488
	Yok	120(93,87)	762(664-2000)	898,68±317,35	

^aMann Whitney U Testi

*p<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Kronik hastalık olarak DM alt sınıfına sahip olan bireylerin (Median=863 pg/ml), olmayan bireylere göre (Median=746 pg/ml) vitamin B12 seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,006).

Vitamin B12 yüksekliğinde 1000 pg/ml referans alınarak yapılan lojistik regresyon analizinde vitamin B12 düzeyi çok yüksek olan bir katılımcıda, vitamin B12 düzeyi yüksek olan bir katılımcıya göre DM tespit edilme riski 2,122 kat daha fazladır. (exp:2,122)

Vitamin B12 değişkeni için DM olma ihtimali:

$$P=2,122/1+2,122=0,67$$

Vitamin B12 yüksekliği 1000 pg/ml ve üstü olanlarda DM tespit edilme riski %67 olarak değerlendirilebilir. Vitamin B12 yüksekliği 1000 pg/ml altı olan bir katılımcının DM tespit edilme riski %23 (1-0,67) olarak değerlendirildi. Kurduğumuz regresyon analizinin doğru tahmin oranı %68,0'dır. Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Vitamin B12 seviyesi ile DM arasındaki ilişkinin incelenmesi

	B	sh	wald	sd	p	Exp (B)	Exp (B) İÇİN 95% Güven aralığı	
							Düşük	Yüksek
Vitamin B12 (sürekli değişken)	0,001	0,001	0,565	1	0,452	1,001	0,999	1,003
Vitamin B12 (kategorize)	-1,576	0,769	4,197	1	0,04*	0,207	0,046	0,934

*p<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Nagelkarke R²=0,074, Omnibus Ki-kare=6,938, sd:2, p=0,00, Hosmer ve Lemeshow>0,05

Diğer kan parametrelerin cinsiyet ve kronik hastalıklar arasındaki ilişki incelendiğinde; cinsiyeti erkek olan bireylerin kreatinin (p<0,001), ALT (p=0,02), WBC (p=0,04), HGB (p<0,001), HCT (p<0,001) değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. PLT değeri ise kadın cinsiyette anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,007). Kronik hastalık varlığına göre vitamin B12 dışındaki parametrelerde anlamlı olarak bir farklılık görülmedi. Ama kronik hastalıkların alt tipleri incelendiğinde koroner arter hastalığı olan bireylerin kreatinin (p=0,02) ve MCV (p=0,05) değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Koroner arter

hastalığı bulunmayan bireylerin ise PLT değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,03). Hipertansiyon hastalığına sahip olan bireylerin üre değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,003). DM hastalarının vitamin B12 değerleri haricinde MCV değerlerinde de anlamlı farklılık bulunmuştur. DM hastalığı olan bireylerin MCV değerleri anlamlı olarak daha düşük seyretmektedir (p=0,04). Kronik böbrek yetmezliği bulunan bireylerin kreatinin (p=0,02), HGB (p=0,04), HCT (p=0,02) değerlerinde anlamlı yükseklik mevcuttur. Romatoid artrit veya karaciğer hastalığı bulunan bireylerin parametreleri incelendiğinde herhangi anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Kronik myeloproliferatif hastalığı mevcut olan bireylerin AST (p=0,02) ve ALT (p=0,009) değerleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Solid tümöre sahip olan bireylerin ise kreatinin (p=0,002) değeri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Tablo 4.7/4.8/4.9/4.10' da gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Vitamin B12 haricinde diğer bakılan laboratuvar parametrelerinin cinsiyet ve kronik hastalıklar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi -1

		Üre		Kreatinin	
		Ortalama± Std sapma	p	Ortalama± Std sapma	p
Cinsiyet	Kadın	30,4±10,8	^a 0,11	0,72±0,16	^a <0,001*
	Erkek	35,4±19,5		0,97±0,29	
Kronik hastalık	Var	33,8±16,2	^a 0,17	0,84±0,30	^a 0,17
	Yok	30,2±11,9		0,75±0,15	
Koroner arter Hastalığı	Var	43,3±28,9	^a 0,11	1,06±0,42	^a 0,02*
	Yok	30,7±10,9		0,77±0,19	
Hipertansiyon	Var	36,4±17,5	^a 0,003*	0,87±0,32	^a 0,052
	Yok	29,2±11,1		0,75±0,16	
DM	Var	34,7±19,2	^a 0,49	0,87±0,34	^a 0,307
	Yok	30,9±11,4		0,77±0,18	
Kronik Böbrek Yetmezliği	Var	48,6±37,1	^a 0,65	1,45±0,60	^a 0,02*
	Yok	31,8±14,0		0,79±0,22	
Romatoid artrit	Var	33,9±9,03	^a 0,48	0,77±0,11	^a 0,88
	Yok	32,0±14,6		0,80±0,25	
Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar	Var	29,6±0,35	^a 0,96	0,84±0,17	^a 0,59
	Yok	32,1±14,5		23,4±26,4	
Karaciğer Hastalığı	Var	27,6	^a 0,79	1,24	^a 0,09
	Yok	32,1±14,4		0,80±0,24	
Solid Tümörler	Var	25,0±5,37	^a 0,06	0,61±0,07	^a 0,002*
	Yok	32,6±14,7		0,81±0,24	

^aMann Whitney U Testi

*p<0,05

Tablo 4.8. Vitamin B12 haricinde diğer bakılan laboratuvar parametrelerinin cinsiyet ve kronik hastalıklar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi -2

		AST		ALT	
		Ortalama± Std sapma	p	Ortalama± Std sapma	p
Cinsiyet	Kadın	23,6±31,6	^a 0,058	24 ±42,4	^a 0,02*
	Erkek	22,7±8,7		26,4±14,5	
Kronik hastalık	Var	21,0±11,5	^a 0,43	22,2±16,0	^a 0,94
	Yok	25,8±36,3		29,2±48,9	
Koroner arter Hastalığı	Var	18,8±6,3	^a 0,34	7,9±1,7	^a 0,37
	Yok	23,8±27,6		7,7±2,6	
Hipertansiyon	Var	21,2±12,7	^a 0,40	21,5±17,0	^a 0,36
	Yok	24,6±32,2		28,1±43,5	
DM	Var	20,7±7,2	^a 0,85	21,7±10,2	^a 0,49
	Yok	24,5±31,4		27,2±42,4	
Kronik Böbrek Yetmezliği	Var	25,8±1,6	^a 0,14	22,8±0,42	^a 0,48
	Yok	23,2±26,4		25,5±35,8	
Romatoit artrit	Var	19,7±3,1	^a 0,79	22,8±5,6	^a 0,40
	Yok	23,4±26,6		25,5±36,0	
Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar	Var	12,5±0,35	^a 0,02*	8,35±0,07	^a 0,009*
	Yok	23,4±26,4		25,7±35,7	
Karaciğer Hastalığı	Var	21,5	^a 0,60	8,1	^a 0,07
	Yok	23,3±26,3		25,6±35,6	
Solid Tümörler	Var	22,5±8,38	^a 0,56	24,7±12,4	^a 0,35
	Yok	23,3±27,03		25,5±36,5	

^aMann Whitney U Testi *p<0,05

AST: Aspartat Aminotransferaz testi, ALT:Alanin Aminotransferaz testi

Tablo 4.9. Vitamin B12 haricinde diğer bakılan laboratuvar parametrelerinin cinsiyet ve kronik hastalıklar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi -3

		WBC		HGB	
		Ortalama± Std sapma	p	Ortalama± Std sapma	p
Cinsiyet	Kadın	7,37±2,07	^a 0,04*	13,1±1,4	^b <0,001*
	Erkek	8,4±3,3		15,1±1,5	
Kronik hastalık	Var	7,77±2,11	^a 0,31	13,8±1,6	^b 0,82
	Yok	7,70±3,11		13,8±1,8	
Koroner arter Hastalığı	Var	7,95±1,79	^a 0,414	14,2±0,9	^b 0,37
	Yok	7,72±2,66		13,7±1,7	
Hipertansiyon	Var	36,4±17,5	^a 0,58	13,8±1,3	^b 0,78
	Yok	29,2±11,1		13,8±1,9	
DM	Var	8,16±2,14	^a 0,06	13,5±1,8	^b 0,19
	Yok	7,55±2,74		13,9±1,6	
Kronik Böbrek Yetmezliği	Var	9,14±0,19	^a 0,18	16,3±0,8	^b 0,04*
	Yok	7,72±2,59		13,7±1,6	
Romatoit artrit	Var	6,12±1,42	^a 0,13	13,6±1,1	^b 0,80
	Yok	7,79±2,59		13,8±1,7	
Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar	Var	8,77±0,028	^a 0,31	13,6±0,07	^b 0,88
	Yok	7,72±2,5		13,8±1,7	
Karaciğer Hastalığı	Var	7,64	^a 0,87	16,2	^b 0,16
	Yok	7,74±2,58		13,8±1,7	
Solid Tümörler	Var	7,8±2,7	^a 0,93	12,9±1,7	^b 0,19
	Yok	7,7±2,5		13,8±1,7	

^aMann Whitney U Testi *p<0,05

^bFisher's Exact Test, Ki kare

WBC:Lökosit, HGB:Hemoglobin

Tablo 4.10. Vitamin B12 haricinde diğer bakılan laboratuvar parametrelerinin cinsiyet ve kronik hastalıklar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi -4

		HCT		MCV		PLT	
		Ortalama± Std sapma	p	Ortalama± Std sapma	p	Ortalama± Std sapma	p
Cinsiyet	Kadın	40,1±3,4	^b <0,001*	86,0±7,2	^a 0,154	277,8±69,9	^a 0,07*
	Erkek	45,4±4,0		88,1±5,0		241,6±69,1	
Kronik hastalık	Var	41,6±0,6	^b 0,50	86,3±6,14	^a 0,12	264,5±78,2	^a 0,59
	Yok	42,1±0,5		87,2±6,9		267,0±63,5	
Koroner arter Hastalığı	Var	42,3±3,1	^b 0,67	91,6±5,50	^a 0,05*	233,3±117,0	^a 0,03*
	Yok	41,8±4,5		86,1±6,55		269,6±63,4	
Hipertansiyon	Var	41,7±3,8	^b 0,53	86,7±6,03	^a 0,34	260,7±77,1	^a 0,53
	Yok	42±4,8		86,7±7,07		268,9±67,8	
DM	Var	41,2±4,6	^b 0,16	85,5±7,27	^a 0,04*	262,5±90,7	^a 0,376
	Yok	42,2±4,3		87,3±6,30		267,2±60,9	
Kronik Böbrek Yetmezliği	Var	49,0±3,6	^b 0,02*	86,7±0,84	^a 0,70	248,0±94,7	^a 0,81
	Yok	41,8±4,3		86,7±6,7		265,9±71,5	
Romatoit artrit	Var	40,9±2,6	^b 0,60	90,7±4,14	^a 0,18	254,2±33,9	^a 0,74
	Yok	41,9±4,5		86,6±6,68		266±72,4	
Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar	Var	42,1±7,1	^b 0,94	90,45±18,1	^a 0,84	357±213,5	^a 0,66
	Yok	44,9±4,4		86,6±4,48		264,2±68,5	
Karaciğer Hastalığı	Var	47	^b 0,25	92,7	^a 0,34	209	^a 0,42
	Yok	41,8±4,4		86,6±6,6		266,1±71,6	
Solid Tümörler	Var	39,3±4,0	^b 0,16	85,7±7,1	^a 0,67	284±72,9	^a 0,47
	Yok	42,0±4,4		86,8±6,6		264,4±71,5	

^aMann Whitney U Testi *p<0,05

^bFisher's Exact Test, Ki kare

HTC: Hemotokrit, MCV: Mean Corpuscular Volume, PLT: Trombosit

Vitamin B12 değerlerinin normal dağılmamasından dolayı yapılan Spearman korelasyon analizinde vitamin B12 düzeyleri ile yaş (p=0,041) arasında anlamlı olarak pozitif yönde bir korelasyon vardı. Yaş (r=+0,181) arttıkça vitamin B12 düzeylerinde anlamlı olarak bir yükselme görülmüştür (Tablo 4.11). Diğer kan parametreleri ile vitamin B12 arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 4.11. Vitamin B12 düzeylerinin yaş ile arasındaki doğrusal ilişkinin değerlendirilmesi

	Vitamin B12 Düzeyi		
	n	r	p
Yaş	128	.181	0,041*

Spearman Korelasyon Analizi *p<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda kronik hastalığı olan ve olmayan bireylerde vitamin B12 yüksekliği oranlarının araştırılması, karşılaştırılması ve ilişkisi olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık. Yaptığımız araştırmalar kadarıyla vitamin B12 yüksekliğiyle ilgili çalışmalar ve meta-analizlerde belirlediğimiz kronik hastalıklarla olan ilişkisine yönelik çalışmaya tam olarak ulaşamadık. Genel olarak maligniteye yönelik çalışmalar olduğundan bu durum bizi bu çalışmaya yönlendiren temel amaçlardan biri olmuştur.

Çalışmamızda Aile Hekimliği polikliniğine başvuran hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalık, demografik özellikler ile kan parametrelerinden üre, kreatinin, AST, ALT, vitamin B12 ile tam kan parametrelerinden WBC, HGB, HTC, MCV, PLT düzeyleri değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda belirlenen bazı kronik hastalıkların varlığına göre vitamin B12 ilişkisini incelediğimizde kronik hastalığı olanlarda vitamin B12 düzeylerini, kronik hastalığı olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptadık. Yapılan çalışmalarda vitamin B12 yüksekliği nedenlerinde başlıca vitamin B12'nin oral ya da parenteral olarak yüksek oranda alınması, karaciğer hastalıkları, böbrek yetmezliği, hematolojik maligniteler, solid tümörler yer almaktadır (29,41). Argan ve ark. yaptığı bir başka çalışmada kalp yetmezliklerinden özellikle sağ kalp yetmezliğine sahip hastalarda vitamin B12 yüksekliği ilişkili bulunmuştur. Karaciğer fonksiyonun bozukluğundaki bulguların varlığında bu durumun daha belirgin olduğunu göstermiştir (42). Spence ve ark. çalışmasında da yüksek vitamin B12 düzeyleri kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu bulunmuştur (43). Yapılan başka çalışmalarda vitamin B12 yüksekliğinin karaciğer fonksiyon testlerinin bozukluğuna ve hematolojik bozukluklara eşlik ettiği gözlenmiştir (36,44). Lacombe ve ark. yaptığı çalışmada solid tümörlü hastalarda vitamin B12 yüksekliği anlamlı saptanmıştır (45). Vitamin B12 hematopoezde rol alır ve TC-I,TC-III esas olarak miyeloid seriden üretilir ve nötrofillerde ikincil granüllerin belirteci olarak rol alır (46) ve yüksek düzeylerinin onkohematolojik bozukluklarla güçlü ilişkisi olduğu bunlardan da özellikle miyeloid lösemi ile anlamlı olduğu saptanmıştır (47). Benzer başka bir çalışmada da

hematolojik bozukluklarla anlamlı ilişkisi bulunmuştur (48). Çalışmamızda çeşitli kronik hastalıklardan yeterli sayıda hasta elde edemesek de yapılan araştırmalar neticesinde vitamin B12 yüksekliğinin kronik hastalık varlığı ile ilişkili olabileceğini gözlemlemekteyiz.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bir başka sonuç da vitamin B12 düzeyi 1000 pg/ml ve üzerinde olan hastalar çok yüksek, 663- 999 pg/ml arasında olan hastalar yüksek olarak kabul edildiğinde (3,40) kronik hastalıklardan DM'ye sahip olan hastalarda vitamin B12 düzeyi 1000 pg/ml üstünde olanlar sayıca çoktu ve anlamlı olarak da yüksek saptadık.

Vitamin B12 yüksekliği referans alınarak yapılan analizde yüksek vitamin B12 düzeyine sahip olmak DM olma ihtimali açısından risk faktörü olarak değerlendirdik. Anwaar ve ark. DM'li hastalarda yaptığı çalışma sonucunda vitamin B12 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (49). Başka bir çalışmada Tip 2 DM'li hastalardaki glisemik dalgalanmayla vitamin B12 düzeyi arasındaki ilişki incelenmiş ve glisemik dalgalanması daha sık olanlarda vitamin B12 düzeyi daha yüksek düzeyde saptanmıştır (50). Yapılan meta-analiz araştırmalarında DM hastalarında metformin kullananlarda vitamin B12 eksikliği prevalansının, kullanmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu ilişkili faktörde günlük alınan metforminin dozunun ve metformini kullandıkları sürenin de rol aldığı tespit edilmiştir (51,52). Benzer şekilde Khattab ve ark. çalışmasında uzun süreli metformin kullanımı ile vitamin B12 eksikliği arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (53). Daha önce yapılan çalışmalarda DM hastalarında metformin kullanımına bağlı vitamin B12 eksikliği gösterilmişken bizim çalışmamızda ve çalışmamızı destekleyen birkaç araştırmada tam tersi ilişkiler ortaya çıkması bu konuda daha çok çalışma yapılması gerektiğini gösteriyor. DM'nin vitamin B12 yüksekliğine hangi mekanizmayla neden olduğu net olarak bilinmese de bu hastalığa bağlı karaciğer veya böbrek fonksiyonlarındaki bozulma sonucu bu sonuca neden olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların cinsiyetinin ve yaşının vitamin B12 ile olan ilişkisi incelendiğinde cinsiyet ile arasında anlamlı ilişki olmadığını saptadık; fakat yaş ile arasında pozitif yönde zayıf ilişki saptadık. Arendt ve ark. yaptığı bir

çalışmada yaş arttıkça yüksek vitamin B12 kan seviyesine sahip hastaların daha fazla olduğu saptanmıştır (3). Kansal ve ark. çalışmasında 65 yaş ve üstü gruptakilerin, 18-64 yaş arasında olanlara göre daha yüksek vitamin B12 düzeyleri olduğunu bulmuş olup vitamin B12 düzeyinin yaş ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamıştır (54). Bu çalışmalar da bizim bulgularımızı destekler niteliktedir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların kan parametrelerinin vitamin B12 ile ilişkisi incelendiğinde böbrek fonksiyon testlerinden olan üre ve kreatinin ile aralarında anlamlı fark saptamadık. Zulfıkar ve ark. yaptığı çalışmada yüksek vitamin B12 düzeyleri ile akut böbrek yetmezliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (55). Mustafa Bayraktar ve ark. yaptığı bir başka çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yüksek vitamin B12 düzeyleri ile proteinüri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (56). Kronik böbrek yetmezliği hastalarında vitamin B12'nin renal klirensindeki azalma kan vitamin B12 düzeylerinde yüksekliğe sebep olabileceği ve TC ve HC düzeyinde artış saptandığı çalışmalarla gösterilmiştir (57). Carmel ve ark. çalışmalarında yüksek vitamin B12 düzeylerinin klinik pratikte daha fazla olduğunu ve çoğunlukla böbrek yetmezliğiyle ilişkili olduğunu saptamıştır. Bu mekanizmada holoTC-II ve holoTC-I in artışının rol aldığını göstermiştir. HoloTC-II'nin birikimine bağlı böbrekte yer alan çok sayıda TC-II reseptörünce vitamin B12'nin hücreye alımında bozukluk ortaya çıkabileceği düşünülmüştür (58). Bizim çalışmamızda anlamlı bir ilişki bulunmamasının nedenini elde ettiğimiz hastalar içinde kronik böbrek yetmezliğine sahip hastalarının az sayıda olmasına bağlayabiliriz.

Çalışmamızda vitamin B12 ile karaciğer fonksiyon testleri arasındaki ilişkiyi ele aldığımızda anlamlı bir fark saptamadık. Hinkel ve ark. yaptığı çalışmada yüksek vitamin B12 düzeyleri ile karaciğer transaminazları arasında anlamlı fark saptanmamışken glikojen depo hastalığına sahip bireylerin, sağlıklı kontrol bireylere göre yüksek vitamin B12 düzeyine sahip olduğu saptanmıştır (59). Yapılan çalışmalarda vitamin B12 düzeyi ile ALT, AST arasında yüksek korelasyon saptanmıştır (60), Lin ve ark. hepatosellüler kanserli (HCC) hastalarda yaptığı çalışmada yüksek vitamin B12 düzeyleri artmış ALT, AST ile belirlenen karaciğer disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (7). Akut karaciğer hastalığında yüksek vitamin B12 prevalansı %25-40 arasında olduğu saptanmıştır (61). Sugihara

ve ark. çalışmasında yüksek vitamin B12 düzeyi kronik viral karaciğer hastalığının şiddeti ve prognozu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (62). Başka bir çalışmada ise yüksek B12 vitamin düzeyinde sahip olanların %50 sinin neoplastik olmayan karaciğer hastalıkları ile ilişkili olduğu saptanmıştır (55). Jammal ve ark. çalışmasında da alkol tüketiminin bilinen kronik karaciğer hastalığı olmadığında yüksek oranda vitamin B12 düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (63). Bir başka çalışmada yüksek vitamin B12 düzeyleri karaciğer hastalığı şiddetinde artma ve mortalite oranıyla ilişkili bulunmuştur (64). Yine benzer bir çalışmada hepatosellüler karsinomlu hastalarda vitamin B12 yüksekliğinin prognostik faktörde rol aldığı gösterilmiştir (65). Hasarlanmış hepatositlerden artan vitamin B12 salınımı, HC sentezinde artma ya da HC geri alımında azalmaya bağlı vitamin B12 yüksekliği ortaya çıkması neden olarak sunulabilir. Bizim çalışmamızda anlamlı fark saptanmamasında yine elde ettiğimiz hastalarda karaciğer hastalığına sahip olan bireylerin daha az sayıda olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Ayrıca vitamin B12 yüksekliğine sebep olabilecek diğer karaciğer fonksiyon testlerine de ayrıca bakılabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda tam kan parametreleri ile vitamin B12 arasındaki ilişkiyi incelediğimizde anlamlı fark saptamadık. Ayten Aydoğdu Çolak ve ark. yaptıkları bir çalışmada vitamin B12 düzeyi normal olan ve eksik olan çocuklarda tam kan parametrelerinin bu iki grupta da vitamin B12 düzeyinde belirleyici olmadığı görülmüştür (10). Mahmut Sami Tuzcu ve ark. yaptığı farklı bir çalışmada MCV ve HTC değeri ile vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (66). Bu çalışmalar çocuk ve yetişkin grubuna göre yapılmış olsa da sonuç olarak tam kan parametreleriyle anlamlı ilişki saptanmadığını görebiliriz.

Bu çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışmamız tek merkezli, kesitsel olarak belli sürede yapılan retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamız az sayıda hasta içermektedir. Daha çok hasta sayısının olduğu, verilere net ulaşılacak benzer çalışmalar yapılarak konu ile ilgili geniş kapsamlı bilgiler elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Bu çalışmamızda kronik hastalık olup olmamasına bağlı olarak yüksek vitamin B12 düzeyi oranlarını karşılaştırmayı amaçladık. Yüksek vitamin B12 düzeyinde ilişkili faktörlerin ortaya konulması, fizyopatogenezin aydınlatılmasına yardımcı olacağı ve etyolojik olarak çoğunlukla erken teşhisin prognostik açıdan çok önemli olan ciddi hastalıklarda bakılması gereken biyokimya parametrelerin planlanmasında önemlidir.

Yaptığımız çalışmanın sonucunda çok yüksek vitamin B12 düzeylerinin, kronik hastalıklardan DM için bir risk faktörü olduğunu gözlemledik. Aynı zamanda yaşın da vitamin B12 düzeyi ile anlamlı ilişkisini saptadık.

Tüm bu araştırmaların sonucunda yüksek vitamin B12 düzeyinde rol alan fizyopatolojik mekanizma tam olarak ortaya konulamamıştır. Yüksek vitamin B12 düzeylerinin endikasyonlarını ve keşfinde kabul edilebilecek yöntemi belirlemede bir yaklaşıma ihtiyaç duyulmaktadır. Yüksek vitamin B12 düzeyi ile ilişkili verilerin iyi aydınlatılması için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Andr s E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJM. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. QJM: An International Journal of Medicine. 2013;106(6):505-515.
2. Chiche L, Jean R, Romain F, Roux F, Thomas G, Canavese S, et al. Implications cliniques de la d couverte d'une hypervitamin mie B12 en m decine interne. La Revue de M decine Interne. 2008;29(3):187-194.
3. Arendt JFB, Nexo E. Cobalamin related parameters and disease patterns in patients with increased serum cobalamin levels. Szecsi PB, editor. PLoS ONE. 2012;7(9): e45979.
4. Arendt JFH, S rensen HT, Horsfall LJ, Petersen I. Elevated vitamin B12 levels and cancer risk in UK primary care: A THIN Database Cohort Study. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2019;28(4):814-821.
5. Arendt JFH, Farkas DK, Pedersen L, Nexo E, S rensen HT. Elevated plasma vitamin B12 levels and cancer prognosis: A population-based cohort study. Cancer Epidemiology. 2016;40:158-165.
6.  akici V, Yorulmaz E, Mutlu HH, Ula o lu C,  eliK M, Tuncer İ ve ark. Mide ve kolon kanserlerinde metastaz g stergesi olarak serum folat ve vitamin B12 d zeylerininiridelenmesi. Endoskopi Gastrointestinal. 2015;22(2):25-28.
7. Lin CY, Kuo CS, Lu CL, Wu MY, Huang RFS. 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):190-197.
8. Peterson CT, Rodionov DA, Osterman AL, Peterson SN. B Vitamins and their role in immune regulation and cancer. Nutrients. 2020;12(11):3380.
9. Nielsen MJ, Rasmussen MR, Andersen CBF, Nex  E, Moestrup SK. Vitamin B12 transport from food to the body's cells—a sophisticated, multistep pathway. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9(6):345-354.
10. Aydogdu Colak A, Anli M, Toprak B, Kose E, Ustuner F. B12 vitamin level in children and its relationship with complete blood count parameters. İzmir Dr. Behçet Uz  ocuk Hast. Dergisi. 2013;2(2):75-79.

11. Nawaz A, Khattak NN, Khan MS, Nangyal H, Sabri S, Shakir M. Deficiency of vitamin B12 and its relation with neurological disorders: a critical review. *The Journal of Basic and Applied Zoology*. 2020;81(1):10.
12. Watanabe F, Yabuta Y, Bito T, Teng F. Vitamin B12-containing plant food sources for vegetarians. *Nutrients*. 2014;6(5):1861-1873.
13. Rush EC, Katre P, Yajnik CS. Vitamin B12: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2014;68(1):2-7.
14. Rizzo G, Laganà AS, Rapisarda AMC, La Ferrera GMG, Buscema M, Rossetti P, et al. Vitamin B12 among vegetarians: Status, assessment and supplementation. *Nutrients*. 2016;8(12):767.
15. Surendran S, Adaikalakoteswari A, Saravanan P, Shatwaan IA, Lovegrove JA, Vimalaswaran KS. An update on vitamin B12-related gene polymorphisms and B12 status. *Genes & Nutrition*. 2018;13(1):2.
16. Smith AD, Warren MJ, Refsum H. Chapter Six- Vitamin B12. *Advances in food and nutrition research* [Internet]. Academic Press; 2018. s. 215-279. (New Research and Developments of Water-Soluble Vitamins; c. 83).
17. Capelli I, Cianciolo G, Gasperoni L, Zappulo F, Tondolo F, Cappuccilli M, et al. Folic acid and vitamin B12 administration in CKD, why not? *Nutrients*. 2019;11(2):383.
18. Allen LH, Miller JW, de Groot L, Rosenberg IH, Smith AD, Refsum H, et al. Biomarkers of nutrition for development (BOND): Vitamin B-12 review. *The Journal of Nutrition*. 2018;148(suppl_4):1995S-2027S.
19. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129(19):2603-2611.
20. Gille D, Schmid A. Vitamin B12 in meat and dairy products. *Nutrition Reviews*. 2015;73(2):106-115.
21. Obeid R, Heil SG, Verhoeven MMA, van den Heuvel EGHM, de Groot LCPGM, Eussen SJPM. Vitamin B12 intake from animal foods, biomarkers and health aspects. *Frontiers in Nutrition*. 2019;6:2-18
22. Koçi E, Gülsünoğlu Konuşkan Z. B12 vitamini: kaynakları, metabolizması ve eksikliği. 2022. s. 145-158.

23. Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *International Psychogeriatrics*. 2012;24(4):541-556.
24. Ankar A, Kumar A. Vitamin B12 deficienc. 2022.
25. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(1).
26. Sobczyńska-Malefora A, Delvin E, McCaddon A, Ahmadi KR, Harrington DJ. Vitamin B12 status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency – clinical and laboratory pitfalls. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2021;58(6):399-429.
27. Boran M, Boran ÖF, Yilmaz N, Canbakan B. Vitamin B12 replasman tedavisi; Oral? İntramüsküler? Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2020;s.19-23
28. Department of Medicine and Geriatrics, Caritas Medical Centre, Shamshuipo, Hong Kong, Wong C. Vitamin B12 deficiency in the elderly: is it worth screening? *Hong Kong Med J*. 2015;21:155-164
29. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency – A 21st century perspective. *Clinical Medicine (Lond)*. 2015;15(2):145-150.
30. Hughes CF, Ward M, Hoey L, McNulty H. Vitamin B12 and ageing: current issues and interaction with folate. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2013;50(4):315-329.
31. Arendt JFB, Nexø E. Unexpected high plasma cobalamin/Proposal for a diagnostic strategy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013;51(3):489-496.
32. Cappello S, Cereda E, Rondanelli M, Klersy C, Cameletti B, Albertini R, et al. Elevated plasma vitamin B12 concentrations are independent predictors of in-hospital mortality in adult patients at nutritional risk. *Nutrients*. 2017;9(1).
33. Tal S, Shavit Y, Stern F, Malnick S. Association between vitamin B12 levels and mortality in hospitalized older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58(3):523-526.
34. Sviridov S, Khalaila R, Daher S, Bayya A, Linton DM, Stav I, et al. Increased vitamin B12 levels are associated with mortality in critically ill medical patients. *Clinical Nutrition*. 2012;31(1):53-59.

35. Simonsen K, Rode A, Nicoll A, Villadsen G, Espelund U, Lim L, et al. Vitamin B12 and its binding proteins in hepatocellular carcinoma and chronic liver diseases. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2014;49(9):1096-1102.
36. Zulfiqar AA, Martin-Kleisch A. Hypervitaminosis B12 as an additional prognostic indicator in elderly adults with a neoplastic disease: report of a case and review of the literature. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(10):2220-2221.
37. Couderc A, Puchades E, Villani P, Arcani R, Farnault L, Daumas A, et al. High serum vitamin B12 levels associated with c-reactive protein in older patients with cancer. *The Oncologist*. 2020;25(12): e1980-1989.
38. Geissbühler P, Mermillod B, Rapin CH. 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):93-103.
39. 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): e12-13.
40. Valdivia G, Navarrete C, Oñate A, Schmidt B, Fuentes R, Espejo E, et al. Asociación entre niveles de vitamina B-12 y mortalidad en pacientes hospitalizados adultos mayores. *Rev méd Chile*. 2020;148(1):46-53.
41. Pant V, Tumbapo A, Yadav BK. 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):152-155.
42. Argan O, Ural D, Karauzum K, Bozyel S, Aktas M, Karauzum IY, 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; 14:1067-1073.
43. Spence JD. Harm with high levels of serum B12 in elderly persons. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2019;74(1):137.
44. Brah S, Chiche L, Mancini J, Meunier B, Arlet JB. 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): e57-58.
45. Lacombe V, Chabrun F, Lacout C, Ghali A, Capitain O, Patsouris A, et al. Persistent elevation of plasma vitamin B12 is strongly associated with solid cancer. *Scientific Reports*. 2021;11(1):13361.

46. Foley D, Fitzsimons P, Malone A, Borovickova I, Cotter M. GP60 Clinical utility of elevated vitamin B12 levels with a progressively abnormal blood film. *Archives of Disease in Childhood*. 2019;104(Suppl 3): A54.
47. Gavars D, Perminov D, Tauckels E, Lindenberg I, Auce A, Lejniece S. Association of elevated vitamin B12 with oncohematological diseases in a cohort of 79,524 patients from Latvia. *exp-oncology*. 2019;41(4):357-362.
48. Zulfiqar AA, Sebaux A, Dramé M, Andres E. Hypervitaminémie B12 et pathologies malignes: à propos d'une étude transversale dans une unité gériatrique aiguë. *Annales de Biologie Clinique*. 2017;75(2):193-203.
49. Anwaar N, Chang Villacreses MM, Chiu K. PSUN315 elevated serum B12 levels are associated with diabetes. *J Endocr Soc*. 2022;6(Suppl 1): A410.
50. Li W, Zhao J, Zhu LL, Peng YF. Serum vitamin B12 levels and glycemic fluctuation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Therapeutic Advances in Endocrinology*. 2022;13:1-6.
51. Kakarlapudi Y, Kondabolu SK, Tehseen Z, Khemani V, Jayaprakasan SK, Nousherwani MD, et al. Effect of metformin on vitamin B12 deficiency in patients with type 2 Diabetes Mellitus and factors associated with it: a meta-analysis. *Cureus Journal of Medical Science*. 2022; 14(12): e32277.
52. Pratama S, Lauren BC, Wisnu W. The efficacy of vitamin B12 supplementation for treating vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2022;16(10):102634.
53. Khattab R, Albannawi M, Alhajj Mohammed D, Alkubaish Z, Althani R, Altheeb L, et al. Metformin-induced vitamin B12 deficiency among type 2 Diabetes Mellitus' patients: A Systematic Review. *Curr Diabetes Rev*. 2022;19(4):1-10.
54. Kansal S, Fatade O, Stern RG. High prevalence of elevated vitamin B12 levels at a teaching hospital. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2021;29(4, Supplement): S71-74.
55. Zulfiqar AA, Andres E, Villalba NL. Hipervitaminosis B12: Nuestra experiencia y una revisión. 2019;79:391-396
56. Bayraktar M, Köseadağ M. Does high vitamin B12 levels cause proteinuria? *Eurasian Journal of Family Medicine*. 2022; 11:70-74.

57. Ebesunun MO, Obajobi EO. Elevated plasma homocysteine in type 2 diabetes mellitus: a risk factor for cardiovascular diseases. *Pan African Medical Journal*. 2012;12(1).
58. Carmel R, Vasireddy H, Aurangzeb I, George K. High serum cobalamin levels in the clinical setting-clinical associations and holo-transcobalamin changes: High cobalamin levels. *Clinical & Laboratory Haematology*. 2001;23(6):365-371.
59. Hinkel J, Schmitt J, Wurm M, Rosenbaum-Fabian S, Schwab KO, Jacobsen DW, et al. Elevated plasma vitamin B12 in patients with hepatic glycogen storage diseases. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(8):2326.
60. Kalyoncu U, Buyukasik Y, Akdogan A, Karadag O, Bilgen SA, Kiraz S, 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):131-134.
61. Zulfiqar AA, Mahmoudi R, Sebaux A, Bartolomeu D, Andres E, Blanchard F, et al. P333: Prospective study of hypervitaminosis B12 in acute geriatric unit: advance results. *European Geriatric Medicine*. 2014;5:S186-187.
62. Sugihara T, Koda M, Okamoto T, Miyoshi K, Matono T, Oyama K, et al. Falsely elevated serum vitamin B12 levels were associated with the severity and prognosis of chronic viral liver disease. *Yonago Acta Med*. 2017;60(1):31-39.
63. Jammal M, Deneuville T, Mario N, Tiev K, Tolédano C, Josselin-Mahr L, et al. Concentration plasmatique élevée de la vitamine B12: un indicateur des maladies hépatiques ou tumorales. *La Revue de Médecine Interne*. 2013;34(6):337-341.
64. Dou J, Xu W, Ye B, Zhang Y, Mao W. 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):1809-1812.
65. Callaghan FM, Leishear K, Abhyankar S, Demner-Fushman D, McDonald CJ. 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):e76-83.
66. Tuzcu MS, Benli AR, Kumbasar A. B12 vitamin eksikliğinin etiolojisinin araştırılması ve B12 vitamin düzeyi ile MCV, homosistein, folat düzeyleri ve tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişkinin saptanması. *Bozok Tıp Dergisi* 2018;8(1):25-30.

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı : Nurcan DOĞAN

Doğum yeri-tarihi :

Uyruğu :

Yabancı dili :

II. Eğitimi

-S.B.Ü. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Asistanlık Eğitimi (13/07/2020-Halen)

- Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi (Eylül 2012-Haziran 2019)

III. Ünvanları

Tıp Doktoru, Aile Hekimliği Asistanı

IV. Mesleki Deneyimi

-S.B.Ü. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, Asistan Doktor (13/07/2020-Halen)

- T.C. Sağlık Bakanlığı Kahta İlçe Devlet Hastanesi (23/09/2019- Haziran 2020)

9. EKLER

EK-1: TEZ KONUSU ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 10.08.2022-152708



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--152708
Konu : Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik
Kurulu Kararları

10.08.2022

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 04.08.2022 tarihinde saat 14:00'da Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Sedat YILMAZ başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online olarak katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 101 (yüz bir) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek 'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Cüneyt GÖKSOY
Dekan V.

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığına
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSLSDY1A50* Pin Kodu :25432

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618

Bilgi için: Levent YILDIRIM

Etlik/Keçiören/ANKARA

Unvanı: Uzman

Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90



S NO	ADI SOYADI	GÖREVLİ OLDUĞU SUAM	TEZ KONUSU	SONUÇ
1.	Dr. Büşra Nur ERGÜL	GTF Aile Hek.AD.Bşk.lığı	Postpartum Kadınlarda Uyku Kalitesi ve Anksiyete İlişkisinin Değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
11.	Dr. Özlem DOĞAN	Ankara Yıldırım SUAM	Aile Hekimliği polikliniğine halsizlik yorgunluk şikayetiyle başvuran kişilerin hastalık öz yönetimindeki bilgi tutum ve davranışları	Kabul Edildi. Çalışmanın bağımlı ve bağımsız değişkenlerinin nasıl elde edileceği yeterli biçimde ifade edilmemiştir. Bu konunun daha detaylı şekilde açıklanarak yeniden müracaat edilmesi uygundur.
12.	Dr. Nurcan DOĞAN	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM	Hastaneye ayaktan başvuran kronik hastalığı olan ve olmayan erişkinlerde vitamin 12 yüksekliği oranlarının karşılaştırılması	Kabul Edildi.

EK-2: ETİK KURUL ONAY FORMU

	T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi	
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
KARAR TARİHİ:15.08.2022 KARAR NO : 144/01		
Hastanemiz Aile Hekimliği Kliniğinde Uz.Dr. Özlem SUVAK sorumluluğunda yapılması planlanan Dr.Nurcan DOĞAN' a ait “Hastaneye Ayaktan Başvuran Kronik Hastalığı Olan ve Olmayan Erişkinlerde Vitamin B12 Yüksekli Oranlarının Karşılaştırılması” konulu tez çalışması amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		