



Erişkinlerde Kobalamin (B12) Yüksekliğine Yaklaşım

Dr. Işıl Erdoğan Özunal

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Hematoloji Kliniği

02.11.2024



B12=Kobalamin;

Folik asit ile birlikte hücre bölünmesi için DNA sentezinde görevli

Taşınması:

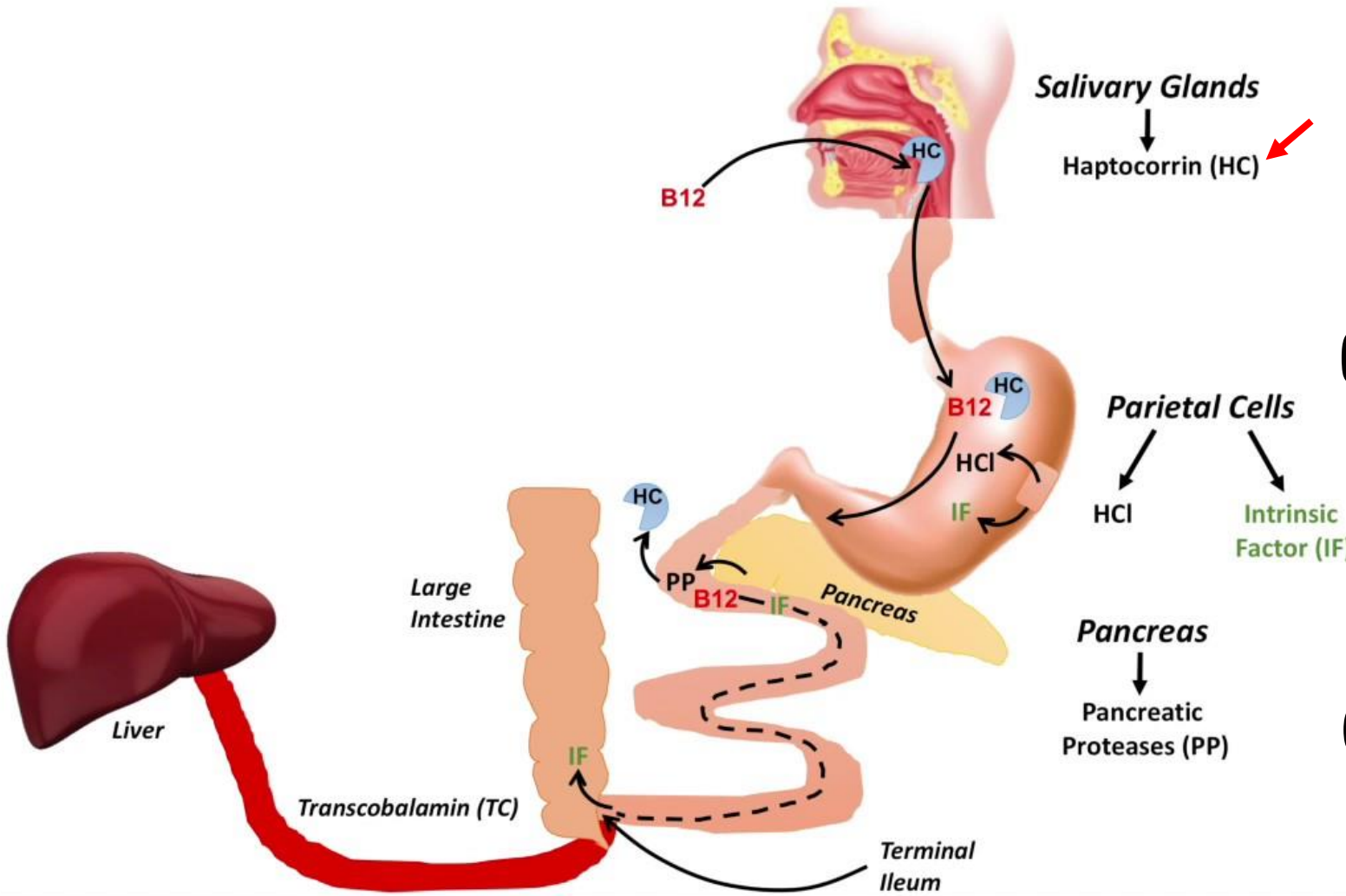
1. **Haptokorrin**
2. **İntrinsik faktör**
3. **Transkobalamin**

Çoğalma özelliği olan hücreler:

- Hematopoetik** hücreler
- Gastrointestinal** epitel hücreleri
- Testis germinal hücreleri
- Serviko-vajinal hücreler
- Epidermis

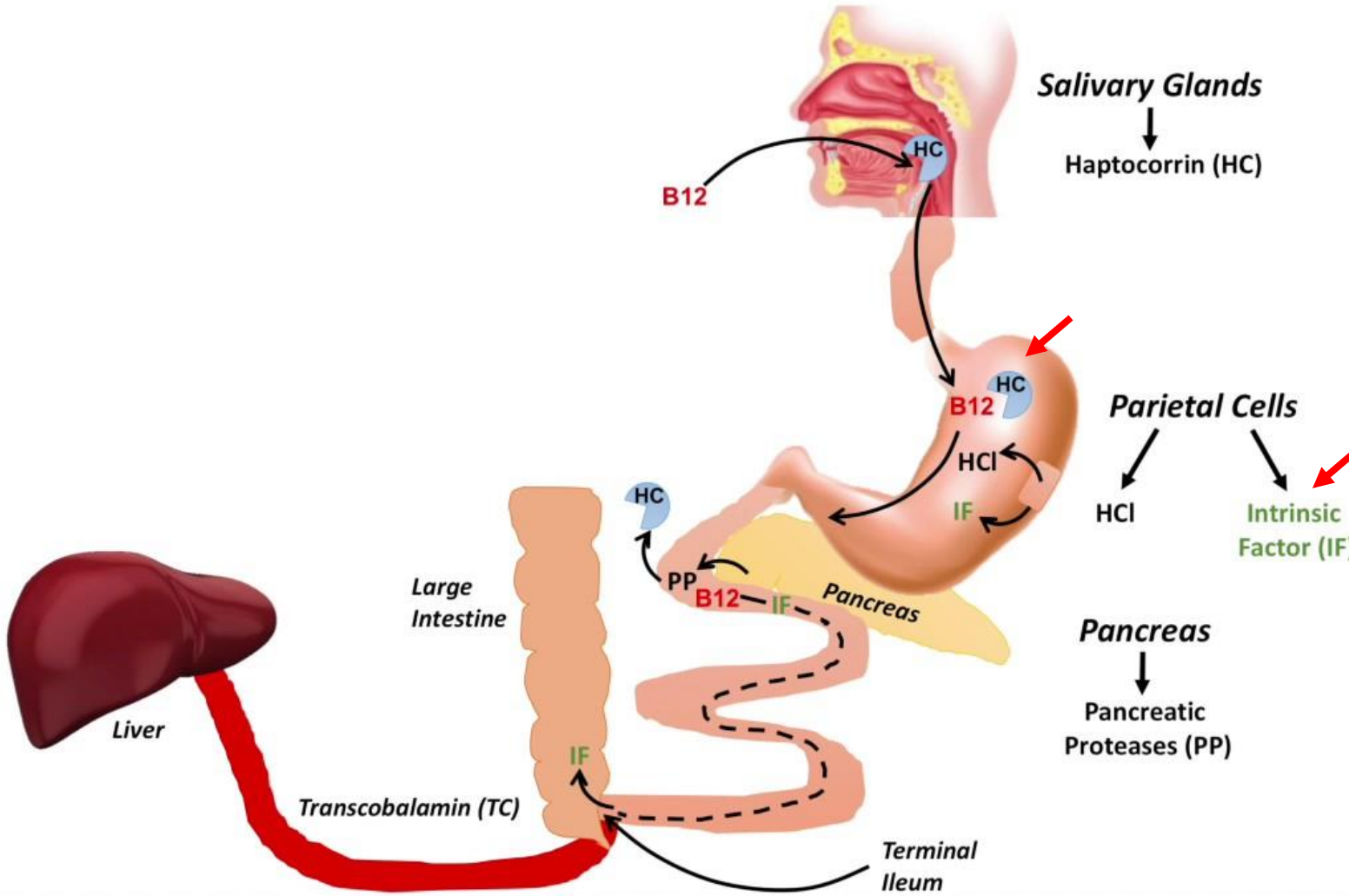
B12, sinir **miyelin kılıfında** bulunur
İki enzimatik reaksiyonda **kofaktör**;

1. Homosisteinin metiyonine metilizasyonu
(**metiyonin sentaz** reaksiyonu)
2. Metilmalonatın süksinata izomerizasyonu
(**süksinil koenzim A** oluşumu)

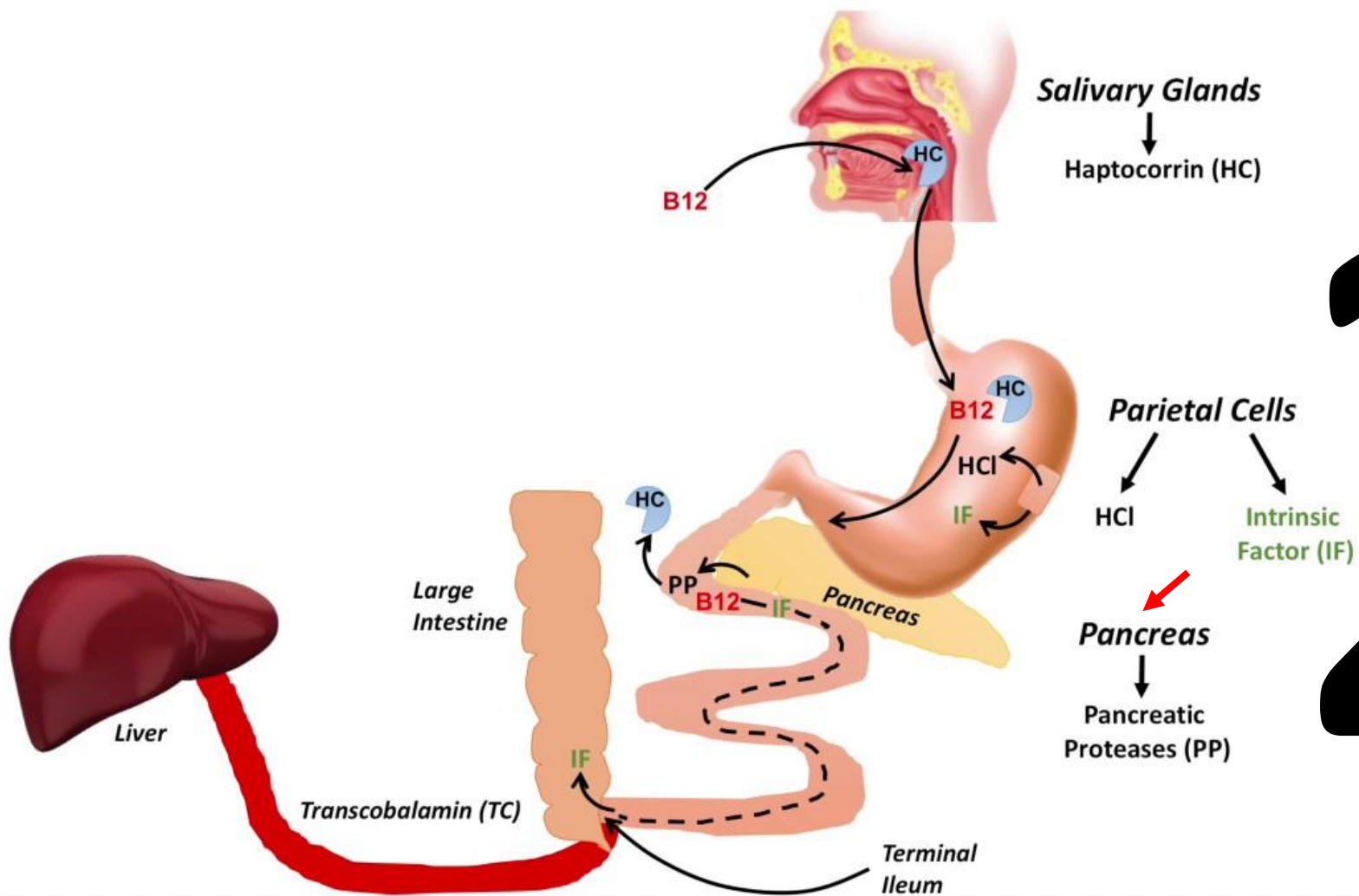


1

Besinlerle
alınan
B12 proteine
bağlıdır,
tükürükteki
haptokorrine
bağlanır

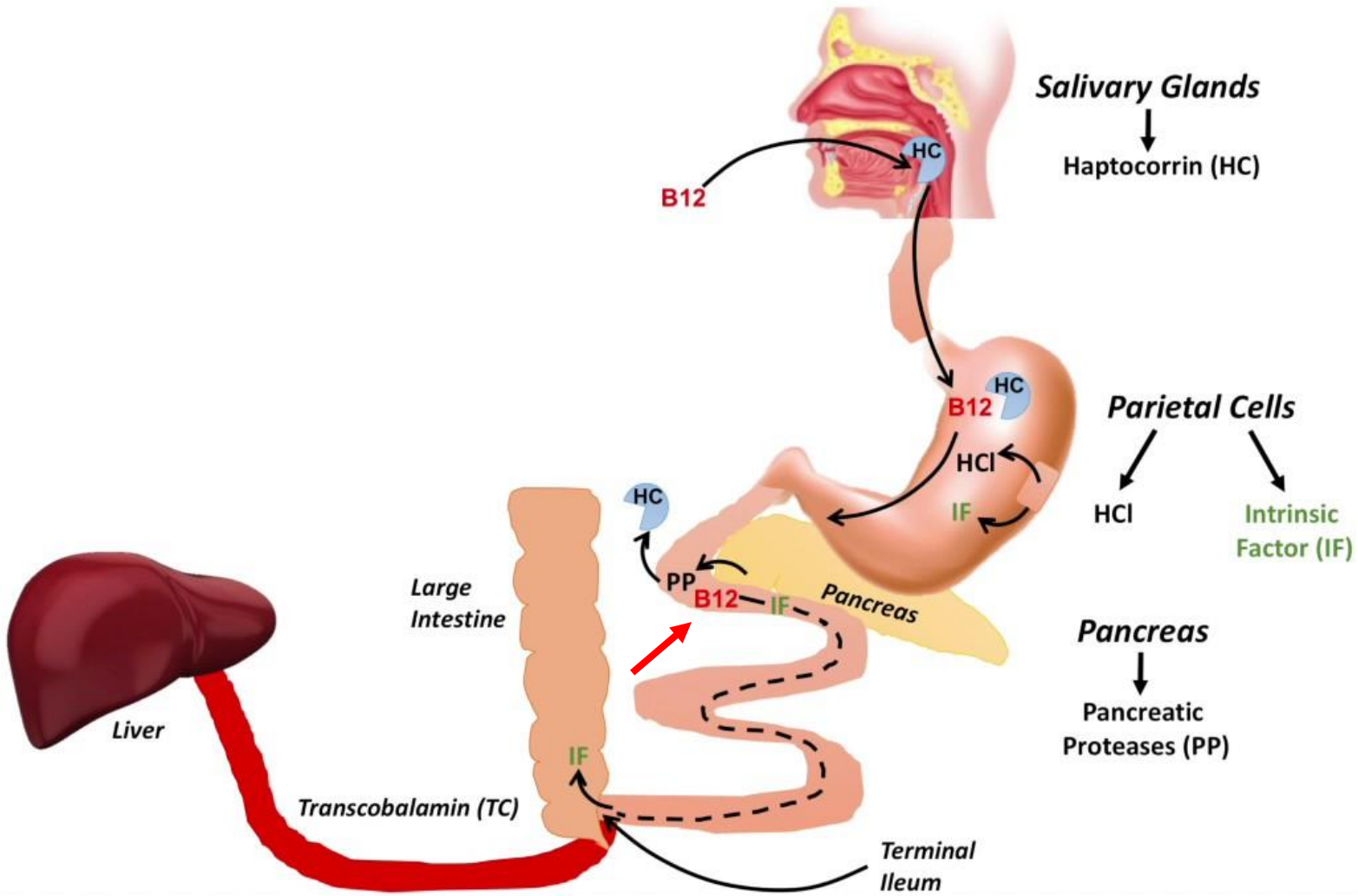


Midede, asit ve pepsin ile bağlı olduğu proteinden ayrılır, paryetal hücrelerden **intrinsik faktör** salınır

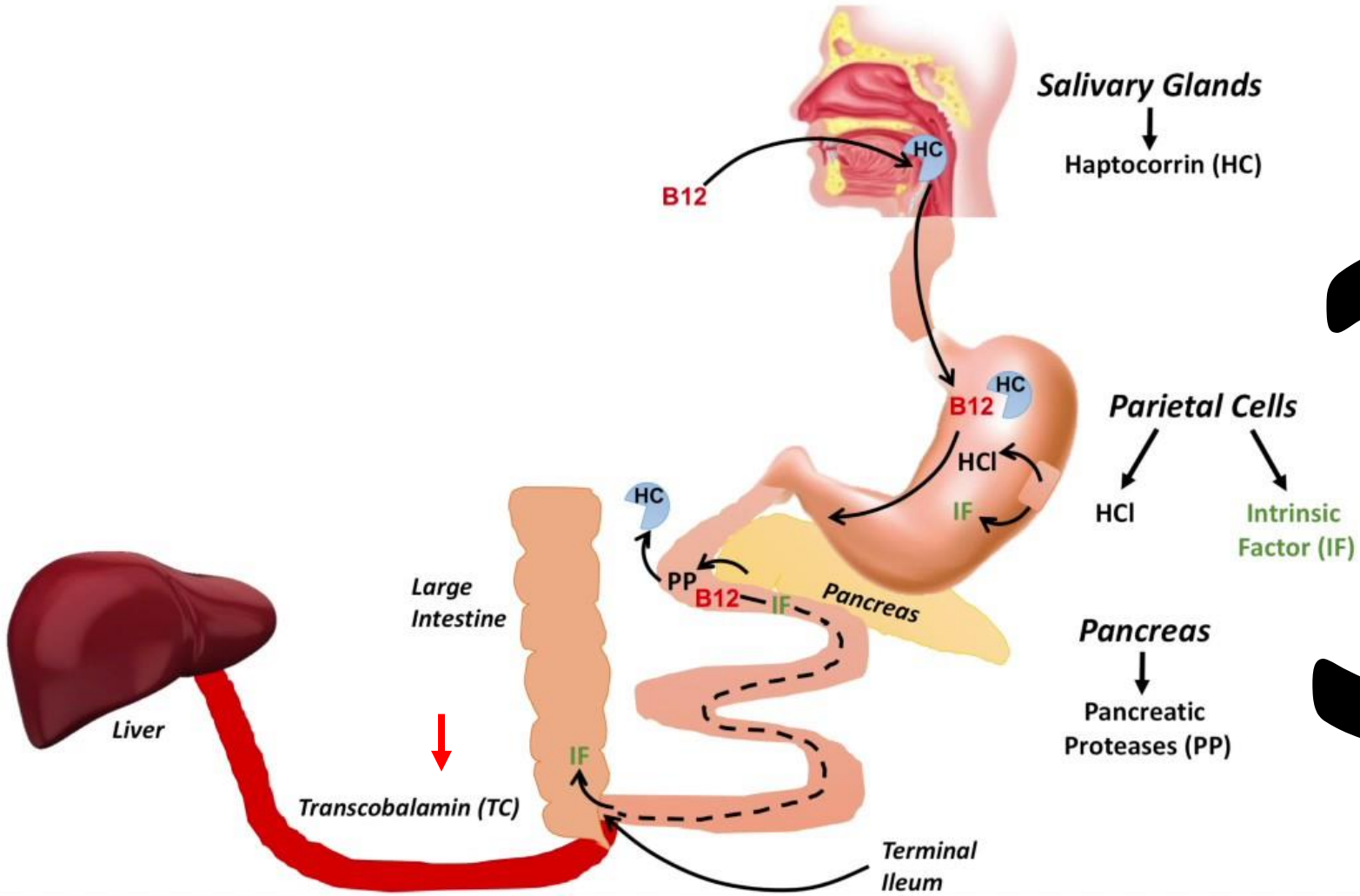


2

Pankreatik proteazlar B12'yi haptokorrinden ayırır



Proksimal ileumda, mideden salınan **intrinsik faktöre** bağlanır



3

B12+intrinsik faktör ileum mukozasında hücre içine alınır, portal dolaşımında **transkobalamin** e bağlanır



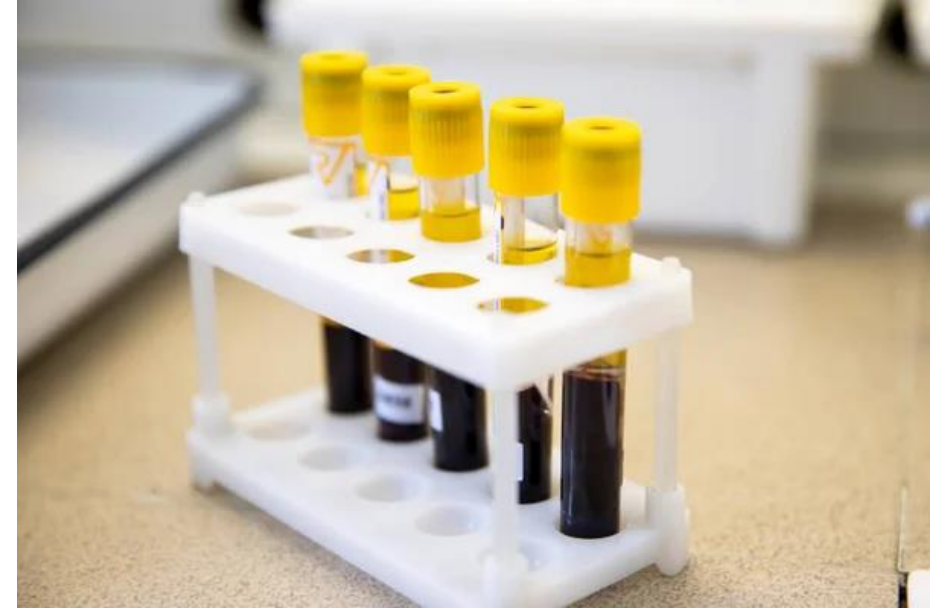
B12 normal deęer:

200-600 pmol/L* = 271-813 pg/mL

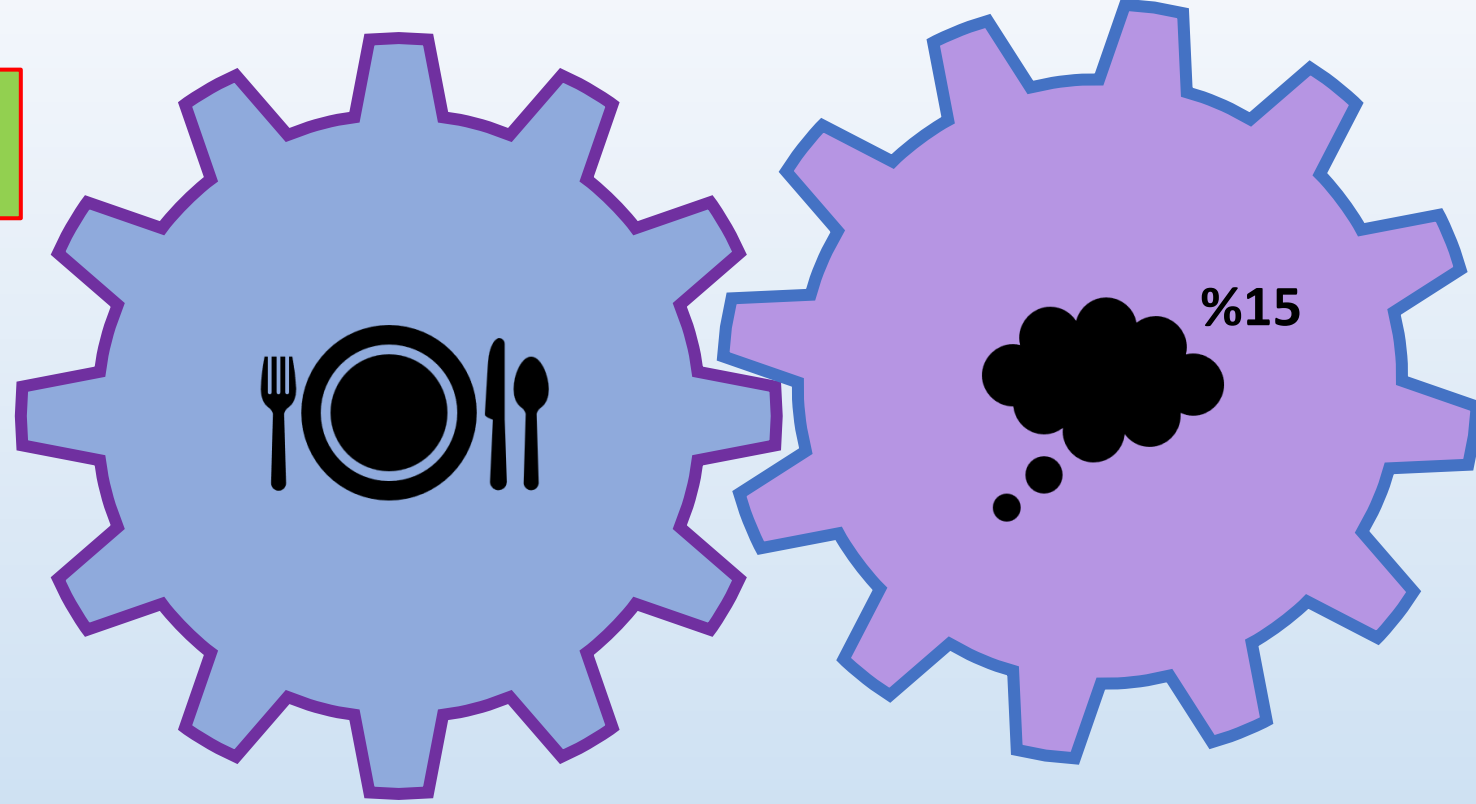
İMÜ Gztepe: 187-883 pg/mL**

* $1 \text{ pmol/litre} = 0.2885 \text{ pg/mL}$

**Yöntem: Kemilminesan immunassay



B12 eksikliği



B12 yüksekliği??

B12 yüksekliğinin sebepleri

1. Diyetle fazla alım

-Tedavi amaçlı veya gıda takviyesi olarak kullanımı

2. Vücuttaki depolardan B12 salınımı

-Karaciğer hasarı

→Kronik karaciğer hastalığı (siroz, hepatit)

→Hepatosellüler karsinom

→Karaciğere metastaz

-Transkobalamin sentezinde artış

-Transkobalamin atılımında azalma

-Böbrek hastalıkları

3. Haptokorrin artışı

-Miyeloid malinitelerde (polisitemia vera, KML, AML, hipereozinofil sendrom) artan lökositlerden haptokorrin veya haptokorrine benzer yapıda

bir protein olan **transkobalamin III** salınımı

4. Solid organ maliniteleri

5. İnflamatuar / otoimmün hastalıklar

B12=Kobalamin;

Folik asit ile birlikte hücre bölünmesi için DNA sentezinde görevli

Taşıması:

1. Haptokorrin
2. ~~İntrinsik faktör~~
3. Transkobalamin

2012, Danimarka
Biyokimya,

200 hasta: B12 düşük
202 hasta: B12 normal
217 hasta: B12 yüksek

Haptokorrin ve holo transkobalamin düzeyi
karşılaştırılmış:

B12 yüksek olan grupta normal ve düşük olan
hastalara göre anlamlı yüksek

B12>1000 pmol/L tanı:

- Alkolizm
- Karaciğer hastalığı
- Kanser

Haptokorrin artışı:

- Alkolizm
- Kanser
- Karaciğer-böbrek hastalığı
- Otoimmün hastalıklar
- Bronkopulmoner hastalıklar

Arendt B., Nexo E., PLOS one, 2012

2013, Danimarka
Biyokimya

B12 düzeyi yüksek bulunan (yeni tanı)
hastada kanser gelişimi?
Toplum tarama çalışması

B12 almayan, bilinen kanser olmayan
333.667 kişi

1/6' sında B12 referans değerini üzerinde
izlem:

B12 seviyesi arttıkça **ilk 1 yılda kanser***
gelişim riski artıyor

601-800 pmol/L: SIR** = 3.44, 95% CI = 3.14 -
3.76;
>800 pmol/L: SIR = 6.27, 95% CI = 5.70 - 6.88;
P < 0,001

***Hematolojik kanserler, sigara ve alkol ile ilişkili**
kanserler

****Standardized incidence ratio**
Arendt B., Peterson L., JNCI, 2013

2014, Türkiye, Göztepe EAH
Gastroenteroloji

Mide ve kolon kanserlerinde metastaz
göstergesi olarak serum folat ve B12
düzeyi

- 30 yeni tanı mide ca
 - 30 yeni tanı kolon ca
 - 30 sağlıklı birey
- B12 kanserli hastalarda kontrole göre
yüksek

Mide ca: 12 hasta karaciğer met

Kolon ca: 8 hasta karaciğer met

Met olan & met olmayan → B12?

- Mide: anlamlı fark yok
- Kolon: p<0,05

*Çakıcı V, Yorulmaz E, Endoscopy
Gastrointestinal, 2014*

2019, Fransa

B12 yüksekliği ile ilgili deneyim
Geriatrik hastalarda (>65 yaş, 190
hasta): %25' inde B12 yüksek (48
hasta), %5' inde düşük bulunmuş.
16 hasta: solid organ tm → 5 hasta
metastatik

8 hasta: otoimmün / otoinflamatuar
20 hasta: böbrek yetmezliği
24 hasta: karaciğer fonksiyon
bozukluğu

**Sonuç: Aynı hastada B12' yükselten
birden çok sebep olabilir**

*Zulfiqar A., Andres E., Medicina,
2019*

2012, Danimarka
Biyokimya,

200 hasta: B12 düşük
202 hasta: B12 normal
217 hasta: B12 yüksek

Haptokorrin ve holo transkobalamin düzeyi karşılaştırılmış:

B12 yüksek olan grupta normal ve düşük olan hastalara göre anlamlı yüksek

B12>1000 pmol/L tanı:

- Alkolizm
- Karaciğer hastalığı
- Kanser

Haptokorrin artışı:

- Alkolizm
- Kanser
- Karaciğer-böbrek hastalığı
- Otoimmün hastalıklar
- Bronkopulmoner hastalıklar

Arendt B., Nexø E., PLOS one, 2012

2013, Danimarka
Biyokimya
B12 düzeyi yüksek bulunan (yeni tanı)
hastada kanser gelişimi?
Toplum tarama çalışması
B12 almayan, bilinen kanser olmayan
333.667 kişi
1/5'inde B12 referans değerinin üzerinde
bilene:
B12 seviyesi arttıkça ilk 1 yılda kanser**
gelişim riski artıyor.
601-800 pmol/L: SIR** = 3.44, 95% CI
= 3.14 - 3.76;
>800 pmol/L: SIR = 6.27, 95% CI =
5.70 - 6.88;
P < 0.001
*Hematolojik kanserler, sigara ve
alkol ile ilişkili kanserler
**Standardized incidence ratio

2014, Türkiye, Göztepe EAH
Gastroenteroloji
Mide ve kolon kanserlerinde metastaz
göstergesi olarak serum folat ve B12 düzeyi
• 30 yeni tanı mide ca
• 30 yeni tanı kolon ca
• 30 sağlıklı birey
B12 kanserli hastalarda kontrole göre
yüksek
Mide ca: 12 hasta karaciğer met
Kolon ca: 8 hasta karaciğer met
Met olan & met olmayan → B12?
• Mide: anlamlı fark yok
• Kolon: p < 0,05

2019, Fransa
B12 yüksekliği ile ilgili deneyim
Geriyatrik hastalarda (>65 yaş, 190 hasta):
%25'inde B12 yüksek (48 hasta), %5'inde
düşük bulunmuş.
16 hasta: solid organ tm → 5 hasta
metastatik
8 hasta: otoimmün / otoinflamatuar
20 hasta: böbrek yetmezliği
24 hasta: karaciğer fonksiyon bozukluğu
Sonuç: Aynı hastada B12' yükselten birden
çok sebep olabilir

2013, Danimarka

Biyokimya

B12 düzeyi yüksek bulunan (yeni tanı) hastada kanser gelişimi? Toplum tarama çalışması

B12 almayan, bilinen kanser olmayan
333.667 kişi

1/6' sında B12 referans değerinin üzerinde
izlem:

B12 seviyesi arttıkça **ilk 1 yılda** kanser* gelişim riski artıyor

601–800 pmol/L: SIR** = 3.44, 95% CI = 3.14 - 3.76;

>800 pmol/L: SIR = 6.27, 95% CI = 5.70 - 6.88; $P < .001$

***Hematolojik** kanserler, **sigara** ve **alkol** ile ilişkili kanserler

**Standardized incidence ratio

Arendt B., Peterson L., JNCI, 2013

2012, Danimarka
Biyokimya,
200 hasta: B12 düşük
202 hasta: B12 normal
217 hasta: B12 yüksek
Haptokorrin ve holo transkobalamin düzeyi karşılaştırılması:
B12 yüksek olan grupta normal ve düşük olan hastalara göre anlamlı yüksek
B12 > 1000 pmol/L tanısı:
• Alkolizm
• Karaciğer hastalığı
• Kanser
Haptokorrin artışı:
• Alkolizm
• Kanser
• Karaciğer-böbrek hastalığı
• Otoimmün hastalıklar
• Bronkopulmoner hastalıklar

2014, Türkiye, Güztepe EAH
Gastroenteroloji
Mide ve kolon kanserlerinde metastaz göstergesi olarak serum folat ve B12 düzeyi
• 30 yeni tanı mide ca
• 30 yeni tanı kolon ca
• 30 sağlıklı birey
• B12 kanserli hastalarda kontrole göre yüksek
Mide ca: 12 hasta karaciğer met
Kolon ca: 8 hasta karaciğer met
Met olan & met olmayan > B12?
• Mide: anlamlı fark yok
• Kolon: $p < 0.05$

2019, Fransa
B12 yüksekliği ile ilgili deneyim Geriatrik hastalarda (>65 yaş, 190 hasta):
%25' inde B12 yüksek (48 hasta), %5' inde düşük bulunmuş,
16 hasta: solid organ tm → 5 hasta metastatik
8 hasta: otoimmün / otoinflamatuar
20 hasta: böbrek yetmezliği
24 hasta: karaciğer fonksiyon bozukluğu
Sonuç: Aynı hastada B12' yükselen birden çok sebep olabilir

2012, Danimarka
Biyokimya,
200 hasta: B12 düşük
202 hasta: B12 normal
217 hasta: B12 yüksek

Haptokorrin ve holo transkobalamin düzeyi karşılaştırımı:

B12 yüksek olan grupta normal ve düşük olan hastalara göre anlamlı yüksek

B12 > 1000 pmol/L tanı:

- Alkolizm
- Karaciğer hastalığı
- Kanser

Haptokorrin artışı:

- Alkolizm
- Kanser
- Karaciğer-böbrek hastalığı
- Otoimmün hastalıklar
- Bronkopulmoner hastalıklar

2013, Danimarka
Biyokimya
B12 düzeyi yüksek bulunan (yeni tanı) hastada kanser gelişimi?
Toplum tarama çalışması

B12 almayan, bilinen kanser olmayan 333.667 kişi

1/6' sında B12 referans değerini üzerinde izlem:

B12 seviyesi arttıktan ilk 1 yılda kanser* gelişim riski artıyor

601-800 pmol/L: SIR** = 3.44, 95% CI = 3.14 - 3.76;
>800 pmol/L: SIR = 6.27, 95% CI = 5.70 - 6.88;
P < 0.001

*Hematolojik kanserler, sigara ve alkol ile ilişkili kanserler
**Standardized incidence ratio

2014, Türkiye, Göztepe EAH Gastroenteroloji

Mide ve kolon kanserlerinde metastaz göstergesi olarak serum folat ve B12 düzeyi

- 30 yeni tanı mide ca
- 30 yeni tanı kolon ca
- 30 sağlıklı birey

B12 kanserli hastalarda kontrole göre yüksek

Mide ca: 12 hasta karaciğer met

Kolon ca: 8 hasta karaciğer met

Met olan & met olmayan → B12?

- Mide: anlamlı fark yok
- Kolon: p < 0,05

2019, Fransa
B12 yüksekliği ile ilgili deneyim
Geriatrik hastalarda (>65 yaş, 190 hasta):
%25' inde B12 yüksek (48 hasta), %5' inde düşük bulunmuş.
16 hasta: solid organ tm → 5 hasta metastatik
8 hasta: otoimmün / otoinflamatuar
20 hasta: böbrek yetmezliği
24 hasta: karaciğer fonksiyon bozukluğu
Sonuç: Aynı hastada B12' yükselen birden çok sebep olabilir

2012, Danimarka
Biyokimya,
200 hasta: B12 düşük
202 hasta: B12 normal
217 hasta: B12 yüksek

Haptokorrin ve holo transkobalamin düzeyi karşılaştırması:

B12 yüksek olan grupta normal ve düşük olan hastalara göre anlamlı yüksek

B12 >1000 pmol/L tanı:

- Alkolizm
- Karaciğer hastalığı
- Kanser

Haptokorrin artışı:

- Alkolizm
- Kanser
- Karaciğer-böbrek hastalığı
- Otoimmün hastalıklar
- Bronkopulmoner hastalıklar

2013, Danimarka
Biyokimya
B12 düzeyi yüksek bulunan (yeni tanı) hastada kanser gelişimi?
Toplum tarama çalışması

B12 almayan, bilinen kanser olmayan 333.667 kişi

1/6' sında B12 referans değerini üzerinde izlem

B12 seviyesi arttıktan 1 yılda kanser* gelişim riski artıyor

601-800 pmol/L: SIR = 3.44, 95% CI = 3.14 - 3.76;**
>800 pmol/L: SIR = 6.27, 95% CI = 5.70 - 6.88;
P < 0.001

*Hematolojik kanserler, sigara ve alkol ile ilişkili kanserler
**Standardized incidence ratio

2014, Türkiye, Göztepe EAH
Gastroenteroloji

Mide ve kolon kanserlerinde metastaz göstergesi olarak serum folat ve B12 düzeyi

- 30 yeni tanı mide ca
- 30 yeni tanı kolon ca
- 30 sağlıklı birey

B12 kanserli hastalarda kontrole göre yüksek

Mide ca: 12 hasta karaciğer met
Kolon ca: 8 hasta karaciğer met

- Met olan & met olmayan → B12?
- Mide: anlamlı fark yok
- Kolon: p<0,05

2019, Fransa

B12 yüksekliği ile ilgili deneyim

Geriatric hastalarda (>65 yaş, 190 hasta): %25' inde B12 yüksek (48 hasta), %5', inde düşük bulunmuş.

16 hasta: solid organ tm → 5 hasta metastatik

8 hasta: otoimmün / otoinflamatuvar

20 hasta: böbrek yetmezliği

24 hasta: karaciğer fonksiyon bozukluğu

Sonuç: Aynı hastada B12' yükselten birden çok sebep olabilir

Zulfiqar A., Andres E., *Medicina*, 2019

Erişkinlerde serum kobalamin düzeyinin yüksekliği ileri tetkik veya takip gerektirir mi?

DOES HIGH SERUM COBALAMIN LEVEL IN ADULTS REQUIRE FURTHER INVESTIGATION OR FOLLOW-UP?

 Işıl ERDOĞAN ÖZÜNAL¹,  Taner TAN²,  Erman ÖZTÜRK¹

¹ Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Kasım 2018 – Haziran 2019

>18 yaş

B12 almayan

Kanser öyküsü olmayan

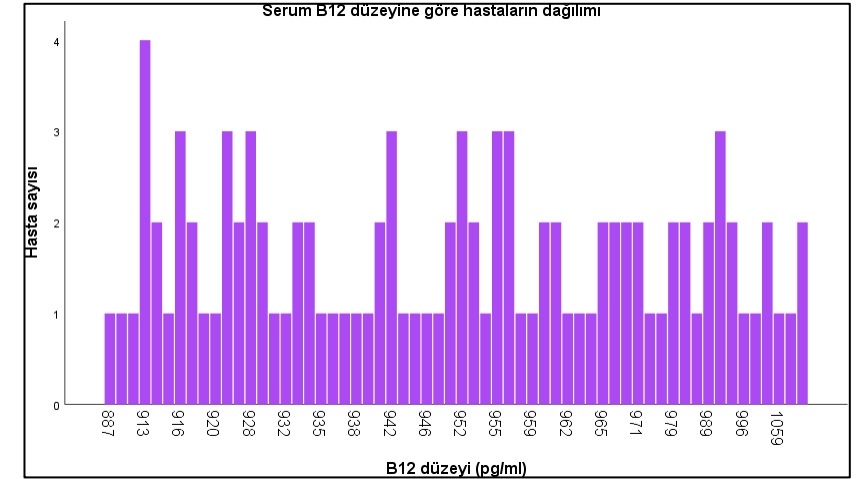
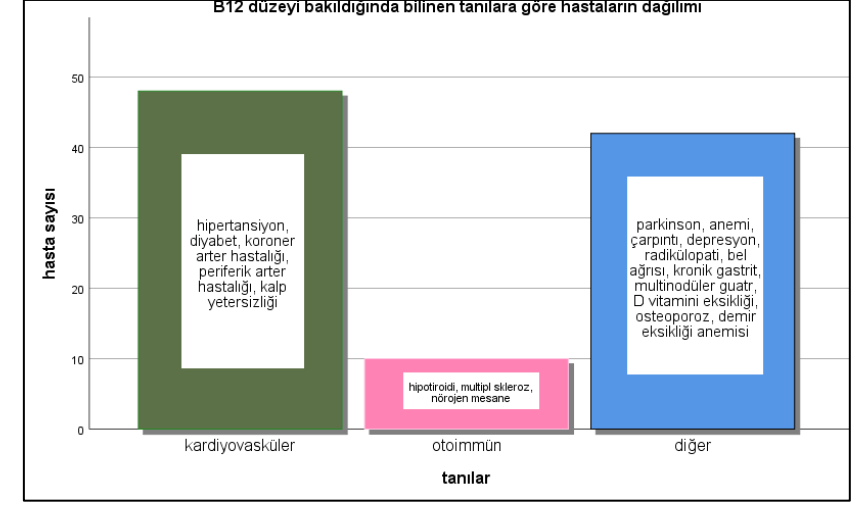
Böbrek-karaciğer yetmezliği olmayan

B12>883 pg/mL

100 hasta,

1 yıl takip → Tanı konan hastalıklar

Cinsiyet	Kadın: 73 Erkek: 27 Toplam: 100
Yaş	Ortanca: 61,5 yıl Aralık: 19-91 yıl
Serum kobalamin düzeyi bakıldığında tanrı	48 hasta: Kardiyovasküler hastalık 10 hasta: Otoimmün hastalık 42 hasta: Diğer
Serum kobalamin düzeyi (pg/ml) (N: 187-883 pg/ml)	Ortanca: 952 Aralık: 887-2000
Hemoglobin düzeyi (gr/dl)	Ortanca: 13,1 Aralık: 5,3-16,6



Lökosit sayısı/mm ³	Ortanca: 7.200 Aralık: 2.500-19.000	
Serum kobalamin düzeyi yüksek bulunduktan sonra tanı konan hastalık		Tanı yaşı-Cinsiyet
BENİN: 1 hasta romatoid artrit 4 hasta serebrovasküler hastalık	MALİN: 2 hasta meme kanseri 1 hasta akut myeloid lösemi 1 hasta mide kanseri 1 hasta Kaposi sarkomu	86 yaş, kadın – 64 yaş, kadın 39 yaş, erkek 77 yaş, kadın 73 yaş, erkek

Tablo 2. B12 yüksekliği tespit edildikten sonra konulan tanular

Serum kobalamin düzeyi yüksek bulunduktan sonra tanu konan hastalık	Hasta Sayısı	Tanuya kadar geęen süre (ay)	Tedavi yanıtı-sağ kalım
Meme kanseri	2	2 ay-1 ay	11 ay, sağ – 1 ay, yanıtısz, ölü
Akut myeloid lösemi	1	Eş zamanlı tanu	2. ayda remisyon sađlanamadı, ölü
Mide kanseri	1	2 ay	15 ay, sađ
Kaposi sarkomu	1	Eş zamanlı tanu	6 ay, sađ
Romatoid artrit	1	Eş zamanlı tanu	Sađ

B12 > referans
üst sınır

B12 içeren ilaç /
vitamin takviyesi

Anamnez

Ailede kanser,
romatolojik hastalık
öyküsü

Solid organ malinitesi?
(Sigara kullanımı, B
semptomları, alarm
semptomları vb.)

Fizik muayene

Cilt muayenesi

Organomegali

LAP

Meme muayenesi,
solunum sesleri

Hemogram

Lökositoz

Eritrositoz

Anemi

Trombositopeni

Biyokimya

Böbrek / karaciğer
fonksiyon testleri

TİT → proteinüri,
hematüri

Demir parametreleri

Erkek → PSA

Kan şekeri, lipid profili

Viral seroloji

Görüntüleme

PA-AC, batin USG,
üriner sistem USG,
meme USG/mamografi,
GIS tarama vb.

ÖNERİ:

1 yıl takip

Sigara-alkol alışkanlığının bırakılması

Sağlıklı beslenme / egzersiz

