

# 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 ÖZÜNAL<sup>1</sup>,  Taner TAN<sup>2</sup>,  Erman ÖZTÜRK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Asemptomatik bireylerde tesadüfen saptanan serum vitamin B12 (kobalamin) yüksekliğinin takip ve/veya tetkik edilmesinin gerekliliği konusunda net veri yoktur. Bu çalışmada tesadüfen saptanan kobalamin yüksekliğinin etyolojiye yönelik tetkik edilip edilmemesi gerekliliğini açıklığa kavuşturmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bilinen kanser öyküsü olmayan, son 6 ayda transfüzyon yapılmamış, oral veya parenteral B12 vitamini kullanmayan, multivitamin desteği almayan, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olmayan ve rutin yapılan tetkiklerde serum kobalamin düzeyi laboratuvarın normal referans değerinin (187-883 pg/ml) üzerinde saptanmış 100 erişkin çalışmaya dahil edildi. Hastalar serum kobalamin düzeyinin ölçüldüğü tarihteki tanı ve semptomlar ile bu tarihten itibaren 12 aylık süre içerisinde tanı konan hastalıklar açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 100 hastadan izlem süresince beşine kanser, birine romatoid artrit, dördüne de serebrovasküler hastalık tanısı konmuştu. Kanser tanısı konan hastalardan; ikisinde tanı meme kanseri, bir hastada mide kanseri, bir hastada akut myeloid lösemi (AML), bir hastada Kaposi sarkomuydu. Meme kanseri tanısı alan hastalardan birinde serum kobalamin düzeyi bakıldıktan 1 ay sonra kanser tespit edilmiş ve hasta tanıdan 1 ay sonra kaybedilmişti. AML tanısı konan hasta 2. ayda tedaviye yanıt alınamayarak kaybedilmişti. Bir hasta serum kobalamin düzeyinin yüksek görülmesi ile eş zamanlı Kaposi sarkomu tanısı almıştı, bir hasta ise serum kobalamin düzeyi yüksek saptandıktan 2 ay sonra mide kanseri tanısı almıştı.

**Sonuç:** Tesadüfen saptanan kobalamin yüksekliği kanser ve bağ doku hastalıkları ile ilişkili olabilir. Bu hastalara ayrıntılı fizik muayene ve malignite açısından genel tarama testlerinin yapılması önerilebilir. Kanser tanısı konan hastalardaki serum kobalamin yüksekliği erken mortalitenin göstergesi olabilir.

## Işıl ERDOĞAN ÖZÜNAL

Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
E-posta: isil.erdogan@medeniyet.edu.tr

 <https://orcid.org/0000-0002-5289-7134>

**Anahtar Kelimeler:** Kobalamin, vitamin B12, kanser

**ABSTRACT**

There's not enough knowledge about the management of incidentally detected increased serum cobalamin in asymptomatic individuals. We aimed to clarify whether this should be investigated for etiology or not.

**Materials and Methods:** Patients with a high serum cobalamin level [above the laboratory's normal reference (187-883 pg/ml)] despite not having B12 medication and without a history of cancer, liver/kidney dysfunction blood transfusion were enrolled. A total of 100 adults were enrolled and were evaluated in terms of the diagnosis at the time the serum cobalamin level was measured, and the diseases diagnosed within 12 months from this date.

**Results:** Five patients were diagnosed with cancer, one with rheumatoid arthritis, and four with cerebrovascular disease during the 12 months follow-up. The diagnosis was breast cancer in two, gastric cancer in one, acute myeloid leukemia (AML) in one, and Kaposi's sarcoma in one patient. In one of the patients diagnosed with breast cancer, cancer was detected 1 month after the serum cobalamin level was checked, and she died 1 month after the diagnosis. The patient with AML, died in the 2nd month. One patient was diagnosed with Kaposi's sarcoma concomitantly with high serum cobalamin levels, and one patient was diagnosed with gastric cancer 2 months after high serum cobalamin levels were detected.

**Conclusion:** Incidentally detection of high serum cobalamin may be associated with cancer and connective tissue diseases. Detailed physical examination and general screening tests for malignancy may be recommended for these patients. Elevated serum cobalamin in patients diagnosed with cancer may be an indicator of early mortality.

**Keywords:** Kobalamin, vitamin B12, cancer

Vitamin B12 (kobalamin) eksikliğinin temel klinik bulguları makrositer anemiye ikincil gelişen yorgunluk-halsizlik gibi konstitüsyonel semptomlar ve buna ilave olarak kognitif disfonksiyon, parestezi, glossit gibi bulgulardır. Risk faktörü taşıyan kişilerde (örn; atrofik gastrit, çölyak hastalığı, malabsorbsiyon, inflamatuvar barsak hastalığı, gastrik-bariatrik cerrahi öyküsü, vejeteryan/vegan beslenme vb.) vitamin B12 eksikliğinden şüphelenildiğinde plazma kobalamin düzeyini ölçmek rutin pratikte yaygın kullanılmaktadır (1). Kobalamin düzeyi ölçülen kişilerde düşüklüğünün yanı sıra laboratuvar referans değerinin üst sınırından daha yüksek olması da sık karşılaşılan bir durumdur. Bu sıklık literatürde değişik çalışmalarda %1,2 ile %18 arasında bildirilmiştir (2-5). Vitamin B12 yüksekliği ile ilişkili, çok sayıda hastayı içeren toplum tarama çalışmalarında yüksek B12 düzeyinin kanser gelişimi ile ilişkili olabileceği

öngörülmüştür. Bu bilgi doğrultusunda vitamin B12 düzeyi yüksek bulunan kişilerde bu durumun kanser gelişimi açısından risk oluşturup oluşturmadığı ve/veya henüz tanı konmamış bir kanserin belirteci olup olmadığı tartışılabilir. Ancak, literatürde B12 tedavisi almayan asemptomatik bireylerde başka nedenlerle test edilmiş ve tesadüfen saptanan kobalamin yüksekliğinin takip ve/veya tetkik edilmesinin gerekliliği konusundan net veri yoktur. Bu çalışmada, tesadüfen saptanan kobalamin yüksekliğinin etyolojiye yönelik tetkik edilip edilmemesi gerekliliğini açıklığa kavuşturmak ve literatüre bu konuda katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM**

Hastanemize Kasım 2018-Haziran 2019 tarihleri arasında başvurmuş, hastane başvurusunda serum kobalamin düzeyi Kemilüminesan Enzim İmmunometrik

Yöntemi ile ölçülmüş ve laboratuvarın normal referans değerinin (187-883 pg/ml) üzerinde saptanmış, bilinen kanser öyküsü olmayan, son 6 ayda transfüzyon yapılmamış ve oral veya parenteral B12 vitamini kullanmayan, multivitamin desteği almayan, glomerüler filtrasyon hızı >30 ml/dk olan, karaciğer fonksiyon bozukluğu olmayan 100 erişkin çalışmaya dahil edildi. Gebeler, 18 yaşın altındaki hastalar, kanser tanısı almış olan, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan, alkol kullanan, son dönem böbrek yetersizliği olan, hemodiyalize giren hastalar, son 6 ayda oral veya parenteral B12 vitamini içeren tedavi ve/veya multivitamin desteği almış veya kan transfüzyonu yapılmış olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

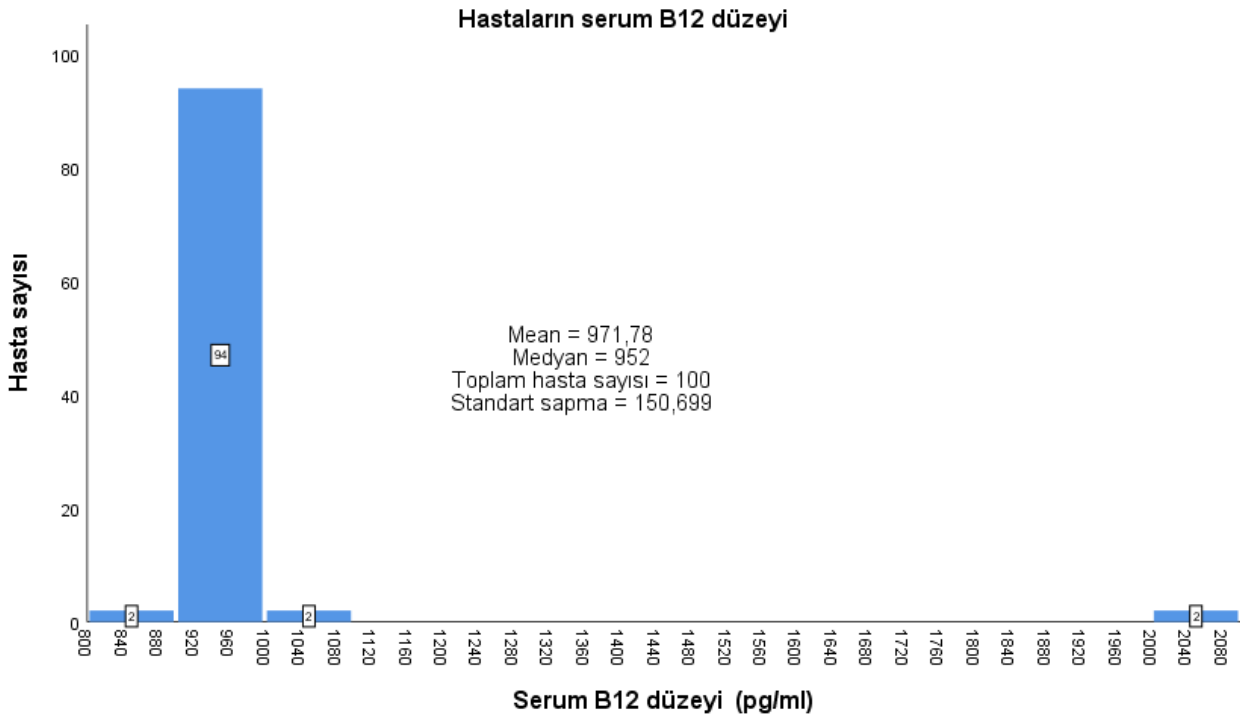
Serum kobalamin düzeyinin ölçüldüğü tarihteki tanı ve semptomlar ile bu tarihten itibaren 12 aylık süre içerisinde tanı konan hastalıklar açısından hastalar otomasyon sistemindeki veriler doğrultusunda (ICD10 tanı kodlarına, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularına göre) değerlendirildi. İzlemede kanser tanısı almış olgularda malinenin yeri, tipi, toplam sağ kalım ve

erken mortalite oranları hasta dosyaları incelenerek belirlendi. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmış, çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Çalışma Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 28.08.2019 tarihinde onaylanmıştır (Karar no: 2019/0324). Elde edilen sonuçların istatistiksel analizinde SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc. Chiago, IL, ABD) programı kullanılmıştır.

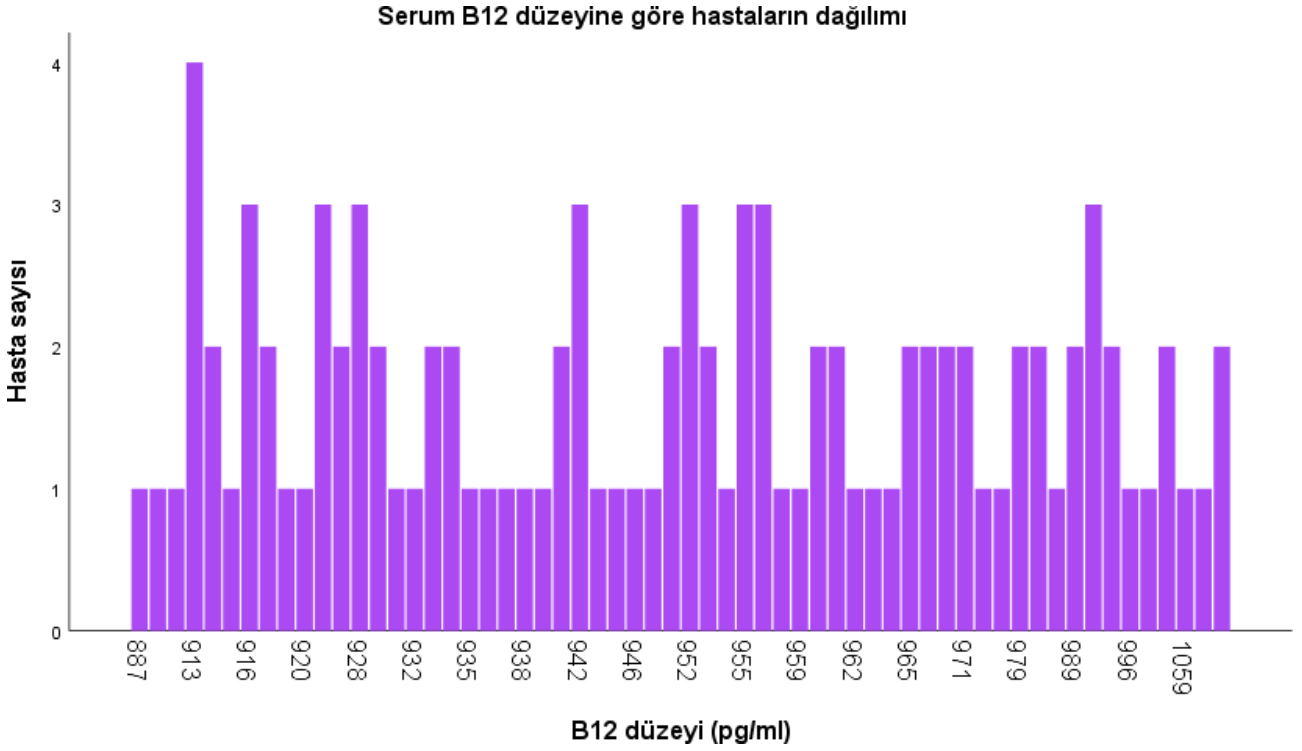
## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 100 hastadan 73' ü kadın, 27' si erkekti. Ortanca yaş 61,5' ti (aralık: 19-91). Tüm hastaların serum kobalamin düzeyi laboratuvarın üst sınırının üzerindeydi (ortanca: 952 pg/ml, aralık: 887-2000 pg/ml) (Şekil 1 ve 2).

Şekil:1



Şekil 2



Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulgularını Tablo 1’de özetlenmiŐtir.

**Tablo 1.** Hastaların zellikleri

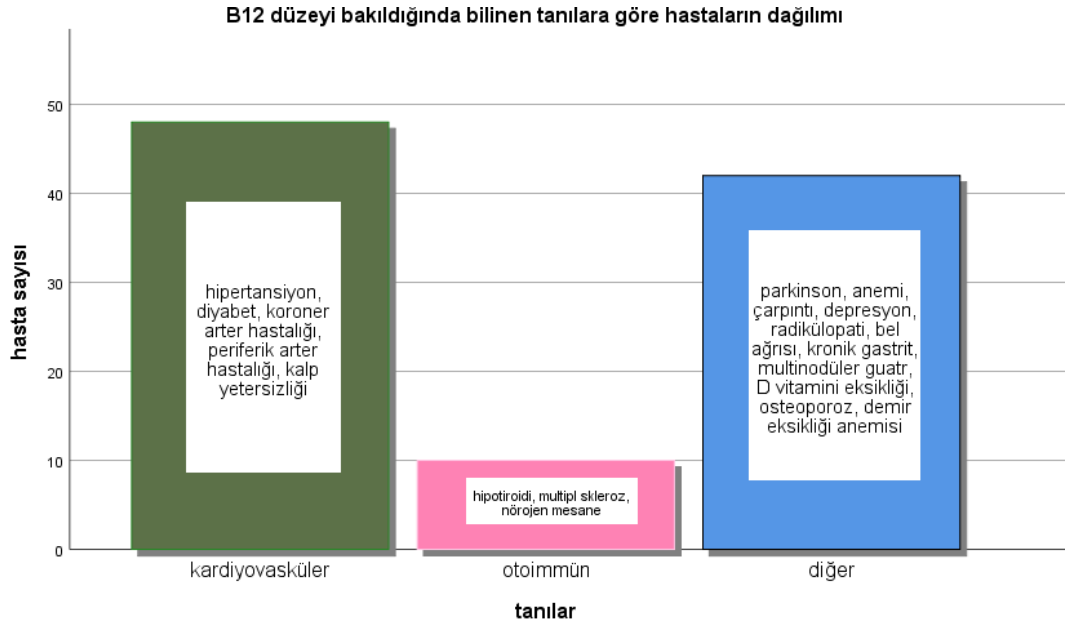
Cinsiyet	Kadın: 73 Erkek: 27 Toplam: 100
Yaş	Ortanca: 61,5 yıl Aralık: 19-91 yıl
Serum kobalamin düzeyi bakıldığında tanı	48 hasta: Kardiyovasküler hastalık 10 hasta: Otoimmün hastalık 42 hasta: Diğer
Serum kobalamin düzeyi (pg/ml) (N: 187-883 pg/ml)	Ortanca: 952 Aralık: 887-2000
Hemogloblin düzeyi (gr/dl)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

Lökosit sayısı/mm <sup>3</sup>	Ortanca: 7.200 Aralık: 2.500-19.000	
Serum kobalamin düzeyi yüksek bulduktan 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

Hastaların %48 'inde serum kobalamin düzeyine bakıldığı dönemdeki tanı hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler olay ve hiperlipidemi iken, %10' unda tanı otoimmün hastalıklardı (8 hastada hipotiroidi, 1 hastada multipl skleroz, 1 hastada hipotiroidi ve nörojen mesane). Tüm hastaların %42' sinde

ise tanı bel ağrısı, çarpıntı, depresif duygudurum, baş ağrısı gibi genel semptom ve bulgular veya demans, parkinson, osteoporoz olarak kaydedilmişti (Şekil 3).

Şekil- 3



Tüm kohortun ortalama hemoglobin düzeyi 13 gr/dl (ortanca: 13,1 gr/dl, aralık: 5,3-16,6 gr/dl), ortalama lökosit sayısı 7.600/mm<sup>3</sup> (ortanca: 7.200/mm<sup>3</sup>, aralık: 2.500-19.000/mm<sup>3</sup>) idi (Tablo 1).

Oniki aylık izlem süresince beş hastaya (üç kadın, iki erkek) kanser tanısı konduğu tespit edildi (iki hasta meme kanseri, bir hasta mide kanseri, bir hasta akut myeloid lösemi, bir hasta Kaposi sarkomu). Bu beş hastadan meme kanseri tanısı alan bir hasta serum kobalamin düzeyi bakıldıktan 1 ay sonra kanser tanısı almış ve tanıdan 1 ay sonra kaybedilmişti. Akut myeloid lösemi (AML) tanısı konan hasta ise bel ağrısı nedeniyle değerlendirilirken serum kobalamin düzeyi yüksek

bulunmuş, ardından 1. hafta içinde gelişen lökositoz ile AML tanısı konmuş ve tanı sonrası 2. ayda remisyon sağlanamayarak kaybedilmişti. Kanser tanısı alan diğer üç hastadan meme kanseri tanılı olan serum kobalamin düzeyi yüksek saptandıktan 2 ay sonra kanser tanısı almıştı (toplam sağ kalım 11 ay, sağ), bir hasta serum kobalamin düzeyinin yüksek görülmesi ile eş zamanlı Kaposi sarkomu tanısı almıştı (toplam sağ kalım 6 ay, sağ), bir hasta serum kobalamin düzeyi yüksek saptandıktan 2 ay sonra mide kanseri tanısı almıştı (toplam sağ kalım 15 ay, sağ). Ayrıca bu hastaların dışında, izlemde bir hastaya serum kobalamin düzeyinin yüksek görülmesinin ardından romatoid artrit, dört hastaya da serebrovasküler hastalık tanısı konmuştu (Tablo 2).

**Tablo 2.** B12 yüksekliği tespit edildikten sonra konulan tanılar

Serum kobalamin düzeyi yüksek bulunduktan sonra tanı konan hastalık	Hasta Sayısı	Tanıya kadar geçen süre (ay)	Tedavi yanıtı-sağ kalım
Meme kanseri	2	2 ay-1 ay	11 ay, sağ – 1 ay, yanıtız, ölü
Akut myeloid lösemi	1	Eş zamanlı tanı	2. ayda remisyon sağlanamadı, ölü
Mide kanseri	1	2 ay	15 ay, sağ
Kaposi sarkomu	1	Eş zamanlı tanı	6 ay, sağ
Romatoid artrit	1	Eş zamanlı tanı	Sağ

## TARTIŞMA

B12 vitamini hücre metabolizması ve proliferasyonu için gerekli esansiyel bir vitamindir. Serum kobalamin düzeyinin yüksekliğinin başlıca fizyopatolojik mekanizmaları; kobalaminin fazla alımı veya tedavi amacıyla kullanımı, vücuttaki depolardan salınımı (örn; karaciğer hasarı) ve transkobalamin sentezinde artış veya atılımında azalmadır. Solid ve metastatik tümör varlığında, hematolojik kanserlerde, otoimmün hastalıklarda, böbrek ve karaciğer hastalıklarında, aktif enfeksiyon varlığında serum kobalamin düzeyi yüksek bulunmuş, ayrıca bazı kanserlerde prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3, 6, 7). Besinlerle alınan B12 vitamini tükrükteki haptokorrine bağlanarak duodenuma kadar ulaşır ve gastrointestinal

sistemden emilimin ardından karaciğerde depolanır. Danimarka'da 2012 yılında B12 tedavisi almayan hastalarda yapılan bir çalışmada yüksek serum kobalamin düzeylerinin artmış haptokorrin seviyesi ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda altta yatan sebebin alkolizm, karaciğer hastalıkları ve kanser olduğu gösterilmiştir (2). Myeloid malinitelerde 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 kobalaminin karaciğerden salınımı ile kobalamin düzeyinin arttığı gösterilmiştir (6, 8).

Türkiye’de kanser görülme sıklığı 2020 yılı için 100 binde 252 olarak bildirilmiştir (9). Dünya genelinde giderek artan kanser sorunu için önleyici programlar olmakla beraber ülkemizde de kanser görülme sıklığı yıldan yıla artmaktadır. B12 düzeyi yüksek olan kişilerdeki kansere yakınlık Arendt ve ark.ın yaptığı toplum tarama çalışmasında değerlendirilmiş ve ilk 1 yıllık takip süresince kobalamin düzeyi arttıkça kanser riskinin de artmış olduğu gösterilmiştir (3). Ancak serum B12 düzeyi labaratuvar referans değeri oldukça geniş bir parametre olduğu için (kullanılan cihaza göre 200-800 pg/ml veya 250-1100 pg/ml) ve pek çok faktörden etkilenbildiği için günlük rutin pratikte kanser taraması amacıyla kullanılması önerilen bir test değildir.

Tesadüfen saptanan kobalamin yüksekliğinin etyolojiye yönelik ileri tetkik edilip edilmemesi gerekliliğini açıklığa kavuşturmak amacıyla tasarladığımız bu çalışmada literatürdeki toplum tarama çalışmalarında görülene benzer şekilde kobalamin yüksekliği saptandıktan sonra erken dönemde %5 hastanın kanser tanısı aldığını ve bunlardan ikisinin tanıdan sonraki 3 ay içinde kaybedilmiş olduğunu saptadık. Bu bulgu malignite tanısı alan hastalarda serum kobalamin yüksekliğinin erken dönemde mortalite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde Arendt ve ark.ın kanser tanısı konmuş hastalarla prognoza yönelik değerlendirme için yaptığı çalışmada artmış kobalamin düzeyinin ilk 30 günlük mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). Ayrıca farklı çalışmalarda hepatosellüler karsinomda kobalamin düzeyinin yükseldiği ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10-12). Arendt ve ark. in 2019 yılında yaptığı bir çalışmada B12 düzeyi yüksek olan kişilerde normal olan kişilere göre 1 yıllık kanser riskinin %3,4 daha fazla olduğu gösterilmiş, bu riskin özellikle karaciğer, pankreas kanseri ve hematolojik malinite gelişimi için daha yüksek olduğu bulunmuştur (6). Aynı çalışmada B12 düzeyi >1000 pmol/L olan kişilerin az bir kısmında ilk 1 yılda kanser geliştiği, bu nedenle B12 yüksekliğinin okült kanser ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Urbanski ve ark. in 2020 yılında yaptığı bir çalışmada B12 düzeyi 1000 ng/L’ nin üzerinde olan 785 hasta ile B12 düzeyi 1000 ng/L’ nin altında olan aynı yaş ve cinsiyette, 785 kişi kontrol grubu olarak karşılaştırılmış ve artan B12 düzeyine göre olası

varyasyonlar araştırılmıştır. Çalışmada kobalamin yüksekliği solid kanser varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada kanserin metastatik olması B12 artışı ile güçlü ilişkili bulunmuştur (13). Bizim çalışmamızda izlemde kanser tanısı alan beş hastanın serum kobalamin düzeylerinin 2000 pg/ml, 942 pg/ml, 941 pg/ml, 941 pg/ml ve 887 pg/ml olması belki de bu hastalarda serum kobalamin düzeyinin belli bir eşik değerin üzerinde olmasının kanser taraması yapıp yapılmaması açısından belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca kanserin dışında, çalışmamızda bir hastaya serum kobalamin düzeyinin yüksek görülmesinin ardından romatoid artrit, dört hastaya da serebrovasküler hastalık tanısı konduğu belirlendi. Bu durumun ve semptomu olmayan hastalarda görülen kobalamin yüksekliğinin tetkik veya takibine ilişkin karar verilebilmesi için daha çok sayıda hastanın daha uzun süre takibini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda ve literatürdeki tüm bu bilgiler eşliğinde; serum kobalamin yüksekliği görülen asemptomatik kişilerin malignite ve/veya bağ doku hastalıkları açısından taranması ile yakın takibi önerilebilir. Bu konuda Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen ulusal kanser tarama testleri temel alınabilir. Bu bağlamda; meme kanseri taraması için 40-69 yaş arası kadınlara 2 yılda bir mamografi, serviks kanseri taraması için 30-65 yaş arası kadınlara 5 yılda bir HPV veya PAP smear testi, kolorektal kanser taraması için 50-70 yaş kadın ve erkeklere 2 yılda bir gaitada gizli kan testi ve 10 yılda bir kolonoskopi yapılması önerilebilir (14). Çalışmamızda elde edilen sonuçlar doğrultusunda bu taramalara ilave olarak bu kişilerin anamnez ve fizik muayene ile bağ doku hastalıkları bulguları açısından titizlikle değerlendirilmesi ve cilt muayenelerinin yapılması önerilebilir.

Çalışmamızın retrospektif olması, nispeten az sayıda hasta içermesi, kontrol grubunun olmaması ve takip süresinin 12 ay ile sınırlı olması kısıtlılıklarıdır. Ancak bu kısıtlılıklara rağmen literatürdeki daha çok hastayı içeren popülasyon tarama çalışmalarındakine benzer bulgular elde edilmiştir. Daha geniş bir popülasyonda daha uzun süreli takip ile benzer çalışmaların yapılması literatüre konu ile ilgili katkıda bulunacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen A-L, Brito A, Guéant J-L, Miller JW, et al. Vitamin B 12 deficiency. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3(1):1-20.  
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.40>
2. Arendt JF, Nexo E. Cobalamin related parameters and disease patterns in patients with increased serum cobalamin levels. *PLoS One*. 2012;7(9): e45979.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045979>
3. Arendt JFB, Pedersen L, Nexo E, Sørensen HT. Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: a population-based cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(23):1799-805.  
<https://doi.org/10.1093/jnci/djt315>
4. Brah S, Chiche L, Mancini J, Meunier B, Arlet J-B. 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-e8.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.01.014>
5. Chiche L, Jean R, Romain F, Roux F, Thomas G, Canavese S, et al. Clinical implications of high cobalamin blood levels for internal medicine. *La Revue de médecine interne*. 2008;29(3):187-94. DOI: 10.1016/j.revmed.2007.07.007
6. Arendt JF, Sørensen HT, Horsfall LJ, Petersen I. Elevated vitamin B12 levels and cancer risk in UK primary care: a THIN database cohort study. *Cancer Epidemiology*. 2019;28(4):814-21. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-1136
7. Arendt JFH, Farkas DK, Pedersen L, Nexo E, Sørensen HT. Elevated plasma vitamin B12 levels and cancer prognosis: A population-based cohort study. *Cancer epidemiology*. 2016;40:158-65.  
<https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.12.007>
8. Çakıcı V, Yorulmaz E, Mutlu HH, Ulaşoğlu C, Çelik M, Tuncer İ, et al. Mide ve kolon kanserlerinde metastaz göstergesi olarak serum folat ve vitamin B12 düzeylerinin irdelenmesi. *Endoskopi Gastrointestinal*. 2014;22(2):25-8.  
<https://doi.org/10.17940/endoskopi.74778>
9. WHO, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer Global Cancer Observatory 2021 [Available from: <https://gco.iarc.fr.>]
10. Fremont S, Champigneulle B, Gerard P, Felden F, Lambert D, Gueant J, et al. Blood transcobalamin levels in malignant hepatoma. *Tumor biology*. 1991;12(6):353-9.  
<https://doi.org/10.1159/000217736>
11. Lin C-Y, Kuo C-S, Lu C-L, Wu M-Y, Huang R-FS. Elevated serum vitamin B12 levels in association with tumor markers as the prognostic factors predictive for poor survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Nutrition*. 2010;62(2):190-7.  
<https://doi.org/10.1080/01635580903305334>
12. Peterson CT, Rodionov DA, Osterman AL, Peterson SN. B Vitamins and Their Role in Immune Regulation and Cancer. *Nutrients*. 2020;12(11):3380.  
<https://doi.org/10.3390/nu12113380>
13. Urbanski G, Hamel JF, Prouveur B, Annweiler C, Ghali A, Cassereau J, et al. Strength of the Association of Elevated Vitamin B12 and Solid Cancers: An Adjusted Case-Control Study. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(2).  
<https://doi.org/10.3390/jcm9020474>
14. <https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari>: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2021adenocarcinoma in a retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2018;55:162-6.