



# A New Inflammatory Marker: Vitamin B12

Dilek Oztas<sup>1</sup>, Serpil Erdogan<sup>2\*</sup>, Ali Benzil<sup>3</sup>, Osman Nadar<sup>3</sup>, Ozcan Erel<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Yildirim Beyazit University, Faculty of Medicine, Department of Public Health, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Ataturk Training and Research Hospital, Department of Medical Biochemistry, Ankara, Turkey.

<sup>3</sup> Ataturk Training and Research Hospital, Information Processing Unit, Ankara, Turkey.

<sup>4</sup> Yildirim Beyazit University Faculty of Medicine Department of Medical Biochemistry, Ankara, Turkey.

## Abstract

**Background:** For years, decreased vitamin B12 level and its clinical importance have been investigated. Increased vitamin B12 was not fully investigated. However, it has been proposed that increased vitamin B12 is associated with several diseases such as cancer, alcoholism, liver disease. Secretion of ferritin, an acute phase reactant, is controlled via cytokines and it has been established increasing with inflammatory diseases. It has been proved that C-reactive protein (CRP) is a useful marker in several diseases including cancer, cardiovascular diseases and diabetes mellitus. The aim of this study is to investigate whether or not increased vitamin B12 levels are associated with serum ferritin and CRP levels.

**Materials and Methods:** Vitamin B12, ferritin and CRP levels were screened via hospital information system. According to vitamin B12 levels patients were divided into three groups: Low level (Group A), normal level (Group B), high level (Group C). For thousand seven hundred and seven patients were included in study I investigated association between vitamin B12 and ferritin, while 1071 patients were included in study II investigated association between vitamin B12 and CRP.

**Results:** In study I, it has been demonstrated that there is an important difference Group A and C; and Group B and C. In study II, it has been demonstrated that there is an important difference Group A and C; and Group B and C.

**Conclusions:** It has been demonstrated that vitamin B12 level is associated with ferritin and CRP. It has been thought that vitamin B12 levels might be an inflammatory marker.

**Key words:** *Vitamin B12, inflammation, ferritin, CRP*

**\*Corresponding Author:** Serpil Erdoğan, Ataturk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Üniversiteler Mh. Bilkent Cad. No:1, 06800 Çankaya, Ankara, Turkey  
**Phone:** +903122912525 **E-mail:** drsturhan@yahoo.com  
**Received:** Oct, 2018. **Accepted:** Dec, 2018.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



# Yeni Bir İnflamatuar Belirteç: Vitamin B12

Dilek Oztas<sup>1</sup>, Serpil Erdogan<sup>2\*</sup>, Ali Benzil<sup>3</sup>, Osman Nadar<sup>3</sup>, Ozcan Erel<sup>2,4</sup>

1 Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara.

2 Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara.

3 Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bilgi İşlem Birimi, Ankara.

4 Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

## Özet

**Amaç:** Yıllardır serum vitamin B12 düzeyinin düşüklüğü ve bu durumun klinik önemi araştırılmaktadır. Yüksek vitamin B12 düzeyleri ise gereğince araştırılmamıştır. Oysa ki yüksek vitamin B12 düzeylerinin kanser, alkolizm, karaciğer hastalığı gibi bazı önemli hastalıklarla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bir akut faz reaktanı olan ferritin salınımı sitokinlerle kontrol edilir ve inflammatuar olaylarda arttığı gösterilmiştir. C reaktif proteinin (CRP) kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve diabetes mellitus dahil pek çok hastalıkta faydalı bir belirteç olduğu kanıtlanmıştır. Bu çalışmanın amacı yüksek vitamin B12 düzeylerinin serum ferritin ve CRP düzeyleri ile ilişkili olup olmadığının araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden vitamin B12, ferritin ve CRP sonuçları tarandı. Hastalar vitamin B12 testine göre üç gruba ayrıldı: Vitamin B12 düzeyi düşük (Grup A), normal (Grup B) ve yüksek (Grup C) olanlar. Vitamin B12 ile ferritin arasındaki ilişkinin araştırıldığı Çalışma I'e 4707, Vitamin B12 ile CRP arasındaki ilişkinin araştırıldığı Çalışma II'ye 1071 hasta dahil edildi.

**Bulgular:** Çalışma I'de serum ferritin konsantrasyonu açısından Grup A ve C ile Grup B ve C arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu bulundu. Çalışma II'de serum CRP konsantrasyonu açısından Grup B ve C arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu görüldü.

**Sonuç:** Sonuç olarak bu çalışmada vitamin B12 düzeyinin inflammatuar belirteçlerden ferritin ve CRP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu verilere dayanılarak vitamin B12 düzeyinin de inflamasyon ile ilişkili bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Vitamin B12, inflamasyon, ferritin, CRP

## Giriş

Vitamin B12 (kobalamin), kobalt içeren, insan vücudunda sentezlenemeyip dışarıdan alınması zorunlu olan ve suda çözünen bir vitamindir (1). Kobalamin, metilkobalamin, adenzilkobalamin, hidroskobalamin ve siyanokobalamin olmak üzere vücutta dört formda bulunur (2). Metil ve adenzil kobalamin, kobalaminin intraselüler ortamda oluşturulan aktif formlarıdır ve kobalaminin fonksiyonlarından sorumludur (3). Metilkobalamin, pürin ve pirimidin sentezinin anahtar enzimi olan folik asit bağımlı metionin sentazın; adenzil kobalamin ise yağ asiti degradasyonunda rol alan metilmalonil CoA mutazın koenzimi olarak görev yapar (4). Ayrıca kobalaminin kan hücrelerinin yapımında ve sinir sisteminin fonksiyonlarını düzgün bir şekilde yerine getirmesinde de çok önemli fonksiyonları vardır (5).

Yıllardır serum kobalamin düzeyinin düşüklüğü ve bu durumun klinik önemi araştırılmaktadır (6, 7). Görülme sıklığı %14-25,3 arasında değişebilen (8, 9) yüksek kobalamin düzeyleri ise gereğince araştırılmamış, bilimsel literatürde hak ettiği yer

verilememiştir (10). Yüksek kobalamin düzeylerinin kanser, alkolizm, karaciğer hastalığı gibi bazı önemli hastalıklarla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (11). Hatta son zamanlarda kobalaminin, kanser gibi çeşitli patolojik olaylarda akut faz proteinlerine benzer olarak artış gösterdiği ileri sürülmektedir (12).

Bir akut faz reaktanı olan ferritin, salınımı sitokinlerle kontrol edilen en temel demir depo proteindir (13). Ferritinin inflamasyondaki rolüne ilişkin yapılan çalışmalarda serum ferritin düzeyinin karotid aterosklerozis progresyonunda önemli bir risk göstergesi olduğu (14) ve yüksek LDL-kolesterol düzeyi olan hastalarda C-reaktif protein (CRP) ile korelasyon gösterdiği kanıtlanmıştır (15).

C-reaktif protein, başlıca hepatositlerden, daha az olarak böbrek, endotel, damar düz kas hücreleri, monosit ve nötrofillerden, interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör (TNF) stimülasyonu ile sentezlenen, uzun yarı ömürlü (yaklaşık 19 saat), spesifik olmayan bir akut faz reaktanıdır (16, 17). Sadece inflamasyonun göstergesi olmaktan ziyade doğal immünitenin modülatörü olduğu düşünülmektedir (17). Yapılan araştırmalar, CRP'nin kanser hastalarında evre, prognoz, tedaviye yanıt ve yaşam süresi tahmininde faydalı bir belirteç olduğunu göstermektedir (17-20). Ayrıca CRP'nin kardiyovasküler hastalıklarda (21, 22), diabetes mellitusta (23), nörolojik (24), psikiyatrik (25) ve oküler (26) bozukluklar dahil pek çok hastalıkta tanı, tedavi takibi ve risk tahmininde kullanılabileceği gösterilmiştir.

Bu çalışmada kanda yüksek konsantrasyonlarda bulunan kobalamin düzeyleri ile serum ferritin ve CRP düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Yıldırım Beyazıt Üniversitesi etik kurulu tarafından onay alındıktan sonra hastane bilgi yönetim sistemi verileri taranarak gerçekleştirildi. Çalışmada 01.08.2017-01.09.2017 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve kan tetkiki yaptıran hasta sonuçları retrospektif olarak tarandı.

Çalışma I'de laboratuvar sonuçları içinde hem serum ferritin hem de serum vitamin B12 düzeyi bulunan hastalar seçildi. Ölçülebilir aralığın üzerinde veya altında kalan yani büyük veya küçük işaretiyle raporlanan değerler dışlandı. Sonuçta elde edilen 4707 hastanın yaş ve cinsiyet bilgileri kaydedildi.

Çalışma II'de laboratuvar sonuçları içinde hem serum vitamin B12 hem de serum CRP düzeyi bulunan hastalar seçildi. Ölçülebilir aralığın üzerinde veya altında kalan yani büyük veya küçük işaretiyle raporlanan değerler dışlandı. Sonuçta elde edilen 1071 hastanın yaş ve cinsiyet bilgileri kaydedildi.

Laboratuvarda vitamin B12'nin referans aralığı 197-771 pg/mL idi. Vitamin B12 düzeyi ile ferritin ve CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek için hastalar vitamin B12 testinin referans aralığına göre üç gruba ayrıldı: Vitamin B12 düzeyi düşük (Grup A), normal (Grup B) ve yüksek (Grup C) olanlar.

Serum ferritin ve vitamin B12 düzeyleri elektrokemiluminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile Cobas 6000 immunoasay cihazında (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) çalışıldı. Serum CRP düzeyleri nefelometrik yöntem ile BN II cihazında (Siemens, Almanya) çalışıldı.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler PASW İstatistik-18 programı (IBM; New York, ABD) ile yapıldı. Dağılımın normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Değerler normal dağılmadığı için grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U test ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05'ten küçük olması tercih edildi.

## Sonuçlar

### Çalışma I

Laboratuvar sonuçları içinde hem vitamin B12 hem de ferritin düzeyinin sonucu bulunan 4707 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 1645'i (%34,9) erkek, 3062'si (%65,1) ise kadın idi. Hastaların yaş aralığı 6-99 idi. Hastaların demografik verileri Tablo 1'de gösterildi.

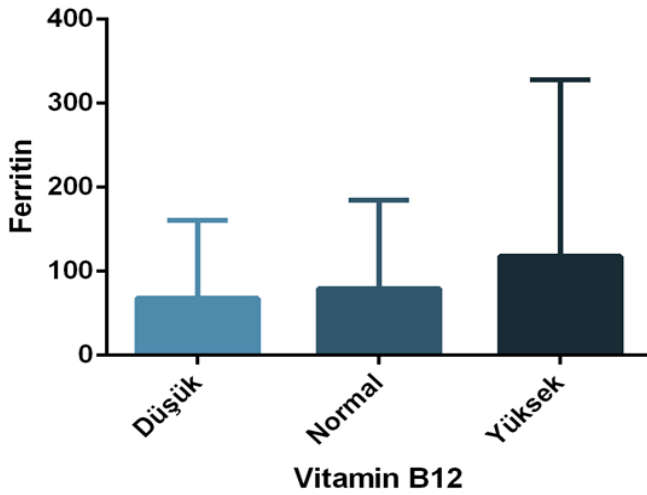
Vitamin B12 düzeyine göre yapılan sınıflandırmaya göre Grup A'da vitamin B12 düzeyi 50-196 pg/mL arasında; Grup B'de 197-771 pg/mL ve Grup C'de 773-1927 pg/mL arasında değişiyordu.

Vitamin B12 düzeyine göre yapılan analizde Grup A, B ve C arasında serum ferritin konsantrasyonları karşılaştırıldığında serum ferritin düzeyinin ortanca değerinin Grup A'da 43,62; Grup B'de 47,33 ve Grup C'de 57,98 ng/mL olduğu görüldü. Grup karşılaştırmaları sonucu serum ferritin konsantrasyonu açısından Grup A ve C ile Grup B ve C arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu bulundu. Sonuçlar Tablo 2 ve Şekil 1'de gösterildi.

**Tablo 1.** Çalışma I'e ait demografik veriler ve biyokimyasal parametreler.

Parametre	n*	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD
Yaş (yıl)	4707	6	99	49,86	17,89
Vitamin B12 (pg/mL)	4707	50	1927	388,71	196,93
Ferritin (ng/mL)	4707	1,78	1839	80,33	487,88
Demir (µg/dL)	2734	6	401	85,07	39,49
SDBK (µg/dL)	2610	13,7	576	268,91	74,21
Hemoglobin (g/dL)	3451	3,2	18,6	13,68	1,72
Hematokrit (%)	3451	11,1	59,0	41,77	4,45
CRP (mg/L)	81	4	319	86,07	80,25
Folik asit (ng/mL)	32	4	17	9,09	4,46

\*Tarama yapılan aralıkta sonucu bulunan hasta sayısı. SD, Standart sapma; SDBK, serbest demir bağlama kapasitesi.



**Şakıl 1.** Vitamin B12 düzeyine göre gruplandırılmış hastalarda ferritin konsantrasyonları.

**Tablo 2.** Serum vitamin B12 düzeyine göre ferritin konsantrasyonları.

Parametreler	Grup A (n=320)	Grup B (n=4189)	Grup C (n=198)	p değeri
Yaş (yıl)	48,5 (15-94)	50 (6-99)	60 (7-98)	0,825 <sup>†</sup> <0,001 <sup>‡</sup> <0,001 <sup>§</sup>
Cinsiyet	129 E (%40,3) 191 K (%59,7)	1457 E (%34,8) 2732 K (%65,2)	59 E (%29,8) 139 K (%70,2)	0,052 <sup>†</sup> 0,019 <sup>‡</sup> 0,169 <sup>§</sup>
Ferritin (ng/mL)	43,62 (3,54-1271)	47,33 (1,78-1689)	57,98 (8,75-1839)	0,064 <sup>†</sup> 0,001 <sup>‡</sup> 0,004 <sup>§</sup>

†: Grup A ve B'nin karşılaştırılması ‡: Grup A ve C'nin karşılaştırılması §: Grup B ve C'nin karşılaştırılması. Sonuçlar ortanca (minimum değer-maksimum değer) olarak verilmiştir.

## Çalışma II

Laboratuvar sonuçları içinde hem vitamin B12 hem de CRP düzeyinin sonucu bulunan 1071 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların 335'i (%31,9) erkek, 716'sı (%68,1) ise kadın idi. Hastaların yaş aralığı 6-94 idi. Hastaların demografik verileri Tablo 3'de gösterildi.

Laboratuvarda vitamin B12'nin referans aralığı 197-771 pg/mL idi. Vitamin B12 düzeyine göre yapılan sınıflandırmaya göre Grup A'da vitamin B12 düzeyi 86-196 pg/mL arasında; Grup B'de 197-766 pg/mL ve Grup C'de 774-1837 pg/mL arasında değişiyordu.

Vitamin B12 düzeyine göre yapılan analizde Grup A, B ve C arasında serum CRP konsantrasyonları karşılaştırıldığında serum CRP düzeyinin ortanca değerinin Grup A'da 10,55; Grup B'de 8,03 ve Grup C'de 11,80 mg/L olduğu görüldü. Grup karşılaştırmaları sonucu serum CRP konsantrasyonu açısından Grup B ve C arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu bulundu. Sonuçlar Tablo 4 ve Şekil 2'de gösterildi.

**Tablo 3.** Çalışma II'ye ait demografik veriler ve biyokimyasal parametreler.

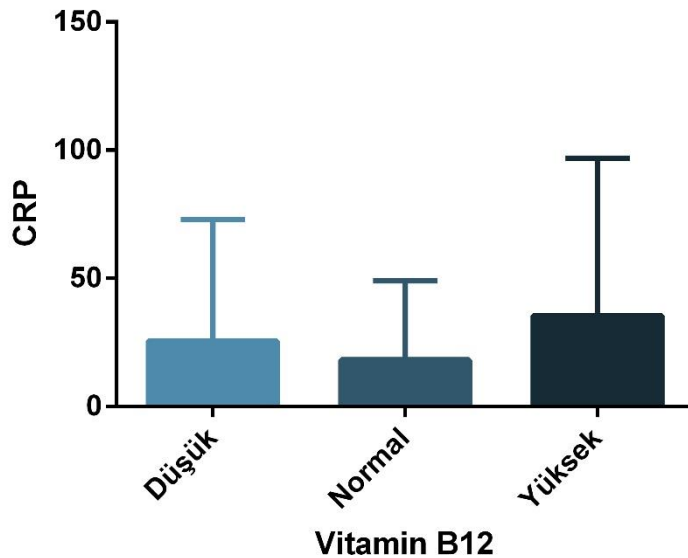
Parametre	n*	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD
Yaş (yıl)	1051	6	94	56,02	16,53
Vitamin B12 (pg/mL)	1051	86,01	1837	410,98	238,43
CRP (mg/L)	1051	0,10	327	19,84	35,40
Folik asit (ng/mL)	9	4	16	11,78	3,96
Hemoglobin (g/dL)	908	3,2	18,2	13,32	1,84
Hematokrit (%)	908	11,1	56,9	41,06	4,97
Demir (µg/dL)	581	6	303	70,24	35,34
SDBK (µg/dL)	576	14	536	268,23	74,23
Ferritin (ng/mL)	50	6	1839	381,30	487,88

\*Tarama yapılan aralıkta sonucu bulunan hasta sayısı. SD, Standart sapma; CRP, C-reaktif protein; SDBK, serbest demir bağlama kapasitesi.

**Tablo 4.** Serum vitamin B12 düzeyine göre CRP konsantrasyonları.

Parametreler	Grup A (n=76)	Grup B (n=904)	Grup C (n=71)	p değeri
Yaş (yıl)	54 (18-94)	55 (6-93)	66 (12-91)	0,940 <sup>†</sup> 0,006 <sup>‡</sup> <0,001 <sup>§</sup>
Cinsiyet	30 E (%39,5) 46 K (%60,5)	288 E (%31,9) 616 K (%68,1)	17 E (%23,9) 54 K (%76,1)	0,173 <sup>†</sup> 0,568 <sup>‡</sup> 0,166 <sup>§</sup>
CRP (mg/L)	10,55 (3,56-314)	8,03 (0,1-319)	11,80 (3,58-327)	0,053 <sup>†</sup> 0,506 <sup>‡</sup> 0,009 <sup>§</sup>

†: Grup A ve B'nin karşılaştırılması ‡: Grup A ve C'nin karşılaştırılması §: Grup B ve C'nin karşılaştırılması. CRP, C-reaktif protein. Sonuçlar ortanca (minimum değer-maksimum değer) olarak verilmiştir.

**Şekil 2.** Vitamin B12 düzeyine göre gruplandırılmış hastalarda CRP konsantrasyonları.

## Tartışma

Bu çalışmada serum kobalamin düzeylerine göre gruplanan hastalar arasında serum ferritin ve CRP düzeyi açısından farklılık olduğu, bu farkın yüksek kobalamin düzeyinde yüksek ferritin ve yüksek CRP konsantrasyonu şeklinde ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Günlük diyetle alınan miktarın ancak %50-60'ı emilen vitamin B12'nin başlıca kaynakları et, yumurta ve süt gibi hayvansal kaynaklı gıdalardır (12). Vücuda alınan kobalamin, midede bağlı olduğu proteinlerden ayrılıp tükrük kökenli haptokorrin (transkobalamin I) ile bağlanır (4). Duodenumda haptokorrinden ayrılan kobalamin gastrik mukoza parietal hücreleri tarafından sentezlenen intrinsik faktöre bağlanır (27). Terminal ileumda kobalamin intrinsik faktör kompleksi reseptör aracılı endositozla emilir (4). İntrinsik faktörden ayrılan kobalaminin hepatik emilimi transkobalaminlerin varlığında gerçekleştirilir. Transkobalamin I ve III dolaşımdaki kobalaminin %80'ini bağlarken karaciğer ve diğer dokulardaki anahtar rol transkobalamin II'ye bağlı kobalamine (holotranskobalamin II) aittir. Karaciğerdeki vitamin B12 depolanması, hepatositlerde transkobalamin II reseptörü bulunmadığı için bu reseptörü taşıyan endotel hücreleri aracılığıyla sağlanır. Karaciğerde yaklaşık 5 yıllık ihtiyacı karşılayabilecek şekilde gerçekleştirilen depolamada başlıca enterohepatik sirkülasyon ve proksimal tubuler reabsorbsiyon sorumludur (4, 10, 27).

Yükselmiş kobalamin düzeyinin başlıca sebepleri vitamin B12'nin oral veya parenteral yolla yüksek miktarda alınması, alkolik karaciğer hastalığı, siroz, akut hepatit, renal yetmezlik, kronik myeloid lösemi, akut lösemiler, polistemia rubra vera, myelofibrozis, hipereozinofilik sendromlar, hepatoselüler karsinoma, meme karsinoma, kolon karsinoma, karaciğerin sekonder tümörleri ve heterofil antikor varlığı olarak sayılabilir (12, 28).

Carmel ve arkadaşları (8) anormal olarak yükselmiş kobalamin düzeylerinin en önemli sebeplerinden birinin renal yetmezlik olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Yazarlar yaptıkları çalışmada diabetes mellitusun yükselmiş kobalamin düzeyleri ile birlikte bulunduğunu; ancak bu durumun da renal fonksiyonlardaki bozukluktan ileri geldiğini belirtmişlerdir. Renal yetmezlikte kobalamin düzeylerinin neden yükseldiği kesin olarak bilinmemekle birlikte renal yetmezlik durumunda çok miktarda transkobalamin II reseptörü taşıyan böbrek hücrelerinin transkobalamine bağlı kobalamini hücre içine almasında sorun olmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir (8).

Yükselmiş kobalamin düzeyleri kalp yetmezliği özellikle de sağ kalp yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur. Direkt bilirubin düzeyleri ile olan korelasyonun özellikle yükselmiş transaminazlar ve azalmış total kolesterol gibi karaciğer disfonksiyon bulguları durumunda daha belirgin olduğu kanıtlanmıştır (29).

Hepatit C virus enfeksiyonuna bağlı kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde serum kobalamin düzeylerinin yüksek olduğu, bu yüksekliğin hastalık skoru (MELD skor) ile korele olduğu kanıtlanmıştır (30).

Yüksek kobalamin düzeylerinin karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ve hematolojik sorunlara eşlik ettiği gösterilmiştir (31). Benzer olarak yüksek vitamin B12 düzeyi olan hastalarda hematolojik bozuklukların 5,7 kat daha fazla görüldüğü, hastaların %17'sinde anlamlı belirsiz monoklonal gamopati olduğu ileri sürülmüştür (9).

Yükselmiş kobalamin düzeyi ile yükselmiş kanser riski arasındaki ilişkiyi gösteren çeşitli yayımlar bulunmaktadır (11, 32). Yapılan geniş katılımlı bir araştırmada yüksek kobalamin düzeyi olan sağlıklı bireylerde bir yıllık süre içinde başta hematolojik maligniteler, sigara ve alkol kaynaklı kanserler olmak üzere kanser görölme riskinin arttığı kanıtlanmıştır (33). Metastatik kanser hastalarında yapılan bir çalışmada hasta grubunda kobalamin düzeyinin belirgin olarak artma eğilimi gösterdiği, bu artışın hepatobiliyer kanser hastalarında daha belirgin olduğu ispatlanmıştır. Özellikle akciğer, kolon-rektum, meme ve baş-boyun kanserleri olmak üzere yüksek kobalamin düzeyinin yüksek mortalite oranı ile ilişkili olduğu da ileri sürülmüştür (34). Ayrıca yükselmiş kobalamin düzeylerinin hepatoselüler kanser hastalarında kötü prognostik gösterge olduğu düşünölmüştür (35). Kobalamin düzeyi yükselmiş hastalarda kanser gelişme riskindeki veya kötü prognoz olasılığındaki artışın nedeni kesin olarak bilinmemektedir; ancak yüksek haptokorrin düzeyi ile ilişkili olabileceği ileri sürölmektedir (33).

Diyetle alınan demir, kan dolaşımına geçtikten sonra transferrin molekülüne bağlanır. İki adet demir atomu bağlayan transferrin molekülü, transferrin reseptörleri sayesinde demir atomlarının reseptör aracılı endositoz aracılığı ile hücre içine girmesini sağlar. Hücre içine giren demir atomları, 4500 demir atomunu bağlama kapasitesine sahip ferritine bağlanır. Ağır ve hafif zincir olmak üzere iki alt üniteden oluşan ferritinin ağır alt ünitesi ferröz (+2 değerlikli) demir atomunu ferrik (+3 değerlikli) demir atomuna yükseltecek ferooksidaz aktivitesine sahiptir. Bu yükseltgenme, demir atomunun ferritin molekülünün iç kısımlarına sekestre edilmesini sağlar (36, 37). Demir depo proteini olan ferritin, serumda intraselüler depolara göre daha düşük konsantrasyonda bulunur. Bu miktar, 8 mg depolanmış demir için 1 ng/mL serum ferritini olarak karşımıza çıkar (38).

Ferritin, sentezi transkripsiyonel ve translasyonel düzeyde sitokinler tarafından kontrol edilen bir akut faz reaktanıdır (39). Enfeksiyon ve inflamasyon durumunda serum ferritin düzeyilerindeki artış, patojenlerin esansiyel besini olan demirin, mikroorganizmalar tarafından ulaşılabilirliği azaltılmak amacıyla dolaşımdan çekilerek hepatosit ve makrofajlara yerleştirilmesi; bu yerleşimin ferritinin



translasyonunu ve dolaşıma salınımını artırması ile açıklanmaktadır (36). Ferritinin yüksek konsantrasyonları birçok organdaki inflamatuvar prosesin patofizyolojisinde etkili olabilir (40). İnsülin rezistansı (39), hipertansiyon (40), karaciğer fonksiyon bozuklukları (41), amyotrofik lateral skleroz (42) ve maligniteler (38) dahil pek çok hastalıkta serum ferritin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yoğun bakım hastalarının mortalitesi üzerinde yapılan bir araştırmada, yüksek vitamin B12 ve yüksek ferritin düzeylerinin önemli bir mortalite belirteci olduğu gösterilmiştir (43). Karaciğer fonksiyon bozukluklarında ferritinin yüksek düzeylerinin hem karaciğer parankim hasarından hem de ferritinin inflamatuvar özelliğinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir (41). Ferritinde kanserle ilişkili olan yükselmenin kanserde görülen inflamatuvar olayın etkisiyle tümörle ilişkili makrofajların artmış sekresyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (38). Ferritin doğal immün sistem üzerindeki sinyal yollarındaki etkisi ve lenfosit fonksiyonlarındaki modülasyon özelliğinden ötürü inflamatuvar olaylarda önemli düzenlemeleriyle bu fonksiyonlarını yerine getirmektedir (36). Bizim çalışmamızda serum ferritin düzeyi vitamin B12 düzeyi yüksek olan hasta grubunda hem vitamin B12 düzeyi düşük hem de normal olan hastalara kıyasla istatistiksel açıdan yüksek bulunmuştur.

Yıllar içinde immün sistem ile ilişkili farklı prognostik biyobelirteçler keşfedilse de CRP halen klinik pratikte en fazla kullanılan inflamatuvar testtir (17). Bugüne kadar CRP düzeylerindeki artış pek çok araştırmanın konusu olmuş, bu araştırmalar özellikle 2000'li yılların başlarında hız kazanmıştır (21). Akciğer kanseri hastaları üzerinde yapılan bir araştırmada bazal ve postoperatif dönemde artmış CRP düzeylerinin 5 yıllık mortalite tahmini üzerinde faydalı bir belirteç olduğu gösterilmiştir (17). C-reaktif proteinin tedavi takibinde kullanılması sayesinde, orta düzeyde kardiyovasküler riski bulunan hastalarda, 10 yıllık takipte yeni bir kardiyovasküler olay gelişme riskinin önemli ölçüde önlendiği ortaya konmuştur (21). Kolorektal kanser hastalarında da tümörün barsak duvarındaki infiltrasyonu ve bölgesel lenf nodu invazyonu arttıkça artacak şekilde CRP yüksekliği görülmüştür (18). Konjestif kalp yetmezliğinde CRP düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada iskemiden kaynaklanan yetmezliklerde hem CRP düzeyinin hem de vasküler riskin daha yüksek olduğu, 3 mg/L'nin üzerinde CRP düzeyi olan hastaların ani ölüm risklerinin daha fazla olduğu ileri sürülmüştür (22). C-reaktif proteindeki yükselmenin şizofren hastalarda kognitif fonksiyon kaybı, hafıza kaybı, bilişsel esneklik kaybı, görsel ve sözel öğrenme yeteneğinde bozulma (25), artmış maküler dejenerasyon riski (26) ve intraserebral spontan kanama sonrası mortalite riskine artma (24) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda serum CRP düzeyinin vitamin B12 düzeyi yüksek olan hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir.

Tüm mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, CRP'nin vücuttaki etkilerini özellikle apoptotik hücreler, değişime uğramış hücreler ve mikroorganizmalara bağlanarak gösterdiği ileri sürülmektedir. Ayrıca CRP'nin

klasik kompleman yolunu aktive ederek ve bağılandığı hücrelerin opsonizasyon ve fagositozunu kolaylaştırarak vücuttaki etkilerini ortaya çıkardığı da ileri sürülmektedir (17). Bu araştırmada çeşitli limitasyonlar bulunmaktadır. Çalışma retrospektif olarak tasarlanmıştır. Ayrıca hastaların tanıları ve kullandıkları ilaçlar bilinmemektedir. Bu durum ilaçların etkisini ekarte edemememize yol açmıştır. Ayrıca hastaların görüntüleme yöntemleri, tümör belirteçleri gibi diğer yardımcı tanı bulguları hakkında bilgi edinilememiştir.

## Sonuç

Sonuç olarak bu çalışmada vitamin B12 düzeyinin inflamatuvar belirteçlerden ferritin ve CRP ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu verilere dayanılarak vitamin B12 düzeyinin de inflamasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. İnflamasyon ile ilişkili patolojik durumlarda tanı, tedavi takibi ve prognoz tahmininde vitamin B12'nin rolünü araştıran prospektif ve geniş kapsamlı çalışmaların yapılması faydalı olacaktır.

**Etik Kurul Onayı:** Evet

**Bilgilendirilmiş Onay:** NA

**Hakem değerlendirmesi:** Dışarıdan hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması:** Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Açıklama:** Yazar, bu çalışmanın maddi destek almadığını beyan etmiştir.

## Kaynaklar

1. Kunimura S, Tokuoka Y, Aono U. Trace determination of cyanocobalamin (vitamin B12) by analyzing cobalt using a portable total reflection X-ray fluorescence spectrometer. *Anal Sci.* 2018; 34(12): 1401-1404.
2. Elliott TR, Guildford AL. An In Vitro Model of Gastric Inflammation and Treatment with Cobalamin. *International journal of inflammation.* 2017; 2017: 5968618.
3. Kamath A, Pemminati S. Methylcobalamin in Vitamin B12 Deficiency: To Give or not to Give? *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics.* 2017; 8(1): 33-34.
4. Ermens AA, Vlasveld LT, Lindemans J. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clinical biochemistry.* 2003; 36(8): 585-590.
5. Greibe E, Nymark O, Fedosov SN, Heegaard CW, Nexo E. Dietary Intake of Vitamin B12 is Better for Restoring a Low B12 Status Than a Daily High-Dose Vitamin Pill: An Experimental Study in Rats. *Nutrients.* 2018; 10(8) pii: E1096.
6. Watson J, Lee M, Garcia-Casal MN. Consequences of Inadequate Intakes of Vitamin A, Vitamin B12, Vitamin D, Calcium, Iron, and Folate in Older Persons. *Current geriatrics reports.* 2018; 7(2): 103-113.
7. Beyazit F, Pek E. Effects of vitamin B12, folate, uric acid, and serum biomarkers of inflammation on bone mineral density in postmenopausal women. *Przegląd menopauzalny = Menopause review.* 2018; 17(2): 69-76.
8. Carmel R, Vasireddy H, Aurangzeb I, George K. High serum cobalamin levels in the clinical setting--clinical associations and holo-transcobalamin changes. *Clinical and laboratory haematology.* 2001; 23(6): 365-371.
9. Zulfiqar AA, Sebaux A, Drame M, Pennaforte JL, Novella JL, Andres E. Hypervitaminemia B12 in elderly patients: Frequency and nature of the associated or linked conditions. Preliminary results of a study in 190 patients. *European journal of internal medicine.* 2015; 26(10): e63-64.
10. Andres E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJ. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians.* 2013; 106(6): 505-515.
11. Arendt JF, Nexo E. Cobalamin related parameters and disease patterns in patients with increased serum cobalamin levels. *PloS one.* 2012; 7(9): e45979.

12. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. *Clinical medicine*. 2015; 15(2): 145-150.
13. Ahmed MS, Jadhav AB, Hassan A, Meng QH. Acute phase reactants as novel predictors of cardiovascular disease. *ISRN inflammation*. 2012; 2012: 953461.
14. Kiechl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberhollenzer F. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation*. 1997; 96(10): 3300-3307.
15. Sung KC, Kang JH, Shin HS. Relationship of cardiovascular risk factors and serum ferritin with C-reactive protein. *Archives of medical research*. 2007; 38(1): 121-125.
16. Shrotriya S, Walsh D, Nowacki AS, Lorton C, Aktas A, Hullihen B, et al. Serum C-reactive protein is an important and powerful prognostic biomarker in most adult solid tumors. *PloS one*. 2018;13(8): e0202555.
17. Pastorino U, Morelli D, Leuzzi G, Gisabella M, Suatoni P, Taverna F, et al. Baseline and postoperative C-reactive protein levels predict mortality in operable lung cancer. *European journal of cancer*. 2017; 79: 90-97.
18. Rasic I, Rebic V, Rasic A, Aksamija G, Radovic S. The Association of Simultaneous Increase in Interleukin-6, C Reactive Protein, and Matrix Metalloproteinase-9 Serum Levels with Increasing Stages of Colorectal Cancer. *Journal of oncology*. 2018; 2018: 2830503.
19. Shinohara S, Sugaya M, Onitsuka T, Machida K, Matsuo M, Tanaka F. Prognostic Impact of Postoperative C-reactive Protein for Non-small Cell Lung Cancer Following Lobectomy. *Anticancer research*. 2018;38(5): 3193-3198.
20. Barber MD, Ross JA, Fearon KC. Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. *Nutrition and cancer*. 1999; 35(2): 106-110.
21. Emerging Risk Factors C, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *The New England journal of medicine*. 2012; 367(14): 1310-1320.
22. Lamblin N, Mouquet F, Hennache B, Dagorn J, Susen S, Bauters C, et al. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *European heart journal*. 2005; 26(21): 2245-2250.
23. Ragy MM, Kamal NN. Linking senile dementia to type 2 diabetes: role of oxidative stress markers, C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha. *Neurological research*. 2017; 39(7): 587-595.
24. Di Napoli M, Godoy DA, Campi V, del Valle M, Pinero G, Mirofsky M, et al. C-reactive protein level measurement improves mortality prediction when added to the spontaneous intracerebral hemorrhage score. *Stroke*. 2011;42(5):1230-1236.
25. Bulzacka E, Boyer L, Schurhoff F, Godin O, Berna F, Brunel L, et al. Chronic Peripheral Inflammation is Associated With Cognitive Impairment in Schizophrenia: Results From the Multicentric FACE-SZ Dataset. *Schizophrenia bulletin*. 2016; 42(5): 1290-1302.
26. Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *Jama*. 2004; 291(6): 704-10.
27. Moll R, Davis B. Iron, vitamin B12 and folate. *Medicine*. 2017;45(4):198-203.
28. 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.
29. 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.
30. Abdelkader NA, Zaky DZ, Afifi H, Saad WE, Shalaby SI, Mansour MA. Neuropathies in hepatitis C-related liver cirrhosis. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*. 2014; 33(6): 554-559.
31. 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.
32. Norredam K, Chainuvati T, Gimsing P, Hippe E, Viranuvatti V. Plasma cobalamin and transcobalamin in patients with primary carcinoma of the liver. A study from Thailand. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1983; 18(2): 229-32.
33. Arendt JF, Pedersen L, Nexø 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): 1799-1805.

34. Oh HK, Lee JY, Eo WK, Yoon SW, Han SN. Elevated Serum Vitamin B12 Levels as a Prognostic Factor for Survival Time in Metastatic Cancer Patients: A Retrospective Study. *Nutrition and cancer*. 2018; 70(1): 37-44.
35. Lin CY, Kuo CS, Lu CL, Wu MY, Huang RF. Elevated serum vitamin B(12) 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.
36. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *International immunology*. 2017; 29(9): 401-409.
37. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. *International journal of chronic diseases*. 2018; 2018:9394060.
38. Song A, Eo W, Kim S, Shim B, Lee S. Significance of serum ferritin as a prognostic factor in advanced hepatobiliary cancer patients treated with Korean medicine: a retrospective cohort study. *BMC complementary and alternative medicine*. 2018; 18(1): 176.
39. Ma H, Lin H, Hu Y, Li X, He W, Jin X, et al. Serum ferritin levels are associated with insulin resistance in Chinese men and post-menopausal women: the Shanghai Changfeng study. *The British journal of nutrition*. 2018;120(8): 863-871.
40. Choi B, Yeum KJ, Park SJ, Kim KN, Joo NS. Elevated serum ferritin and mercury concentrations are associated with hypertension; analysis of the fourth and fifth Korea national health and nutrition examination survey (KNHANES IV-2, 3, 2008-2009 and V-1, 2010). *Environmental toxicology*. 2015; 30(1): 101-108.
41. Jung JY, Shim JJ, Park SK, Ryoo JH, Choi JM, Oh IH, et al. Serum ferritin level is associated with liver steatosis and fibrosis in Korean general population. *Hepato Int*. 2019; 13(2): 222-233.
42. Su XW, Clardy SL, Stephens HE, Simmons Z, Connor JR. Serum ferritin is elevated in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*. 2015; 16(1-2): 102-107.
43. Unal AU, Kostek O, Takir M, Caklili O, Uzunlulu M, Oguz A. Prognosis of patients in a medical intensive care unit. *Northern clinics of Istanbul*. 2015; 2(3): 189-195.



Medicine & Publishing

**Published by The QMEL®.org**

Medicine & Education & Library