

# Artmış Vitamin B12 Düzeyi

## Elevated Vitamin B12 Levels

Melike Sezgin Evim, Rahime Tüten\*, Birol Baytan, Selin Yakarışık, Adalet Meral Güneş

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

\*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye



### Öz

Vitamin B12 vücutta bütün hücreler için gereklidir. Vitamin B12 düzeyinin düşüklüğü kadar yüksekliği de anlamlıdır. Özellikle hematolojik hastalıklarda, solid tümörlerde, otoimmün hastalıklarda, renal hastalıklarda ve enfeksiyon hastalıklarında yüksek serum kobalamin düzeyleri saptanmıştır ve bu yükseklik bazı hastalıklarda prognozla ilişkili bulunmuştur. Serum vitamin B12 yüksekliği dikkate alınmalı ve bu konuda daha fazla çalışma yapılmalıdır.

### Abstract

Vitamin B12 is essential to all cells in the body. Both high levels and low levels of vitamin B12 are significant. High serum cobalamin (vitamin B12) levels are found particularly in hematological disorders, solid tumors, autoimmune diseases, renal diseases and infectious diseases; and this elevation is associated with prognosis in some of these diseases. High levels of serum vitamin B12 should be taken into consideration and more studies should be performed on this issue.

### Giriş

#### *Kobalaminin Fonksiyonları*

Vitamin B12 (kobalamin) vücutta bütün hücreler için gereklidir ve iki hayati olayda ko-enzim rolü vardır. Metilkobalamin, folik asit bağımlı pürin ve pirimidin sentezinde anahtar rol oynayan metiyonin sentazın koenzimidir. DNA sentezi için gereklidir. Vitamin B12 yokluğunda RNA sentezi devam eder, bunun sonucunda hücreler ve özellikle hücre çekirdekleri büyür ama bölünemez, çünkü DNA replike olmaz. Adenosyanokobalamin, yağ asitlerinin metilmalonil CoA ile yıkımda rol alır. Sinir liflerinde myelin yapılması ve korunması için vitamin B12 gereklidir. Eksikliğinde propionil koenzim A, suksinil koenzim A'ya dönüştürülemez ve sitrik asit döngüsüne giremez. Yağ asidi sentezinde asetil koenzim A yerine propionil koenzim A kullanılır ve tek sayılı yağ asitleri sinir sisteminde birikerek miyelin dejenerasyonuna neden olurlar (Şekil 1) (1).

#### *İntestinal Sistemde Kobalaminin Emilimi*

Sindirim sisteminin üst kısımlarında kobalamin besinlerden ayrılır ve tükrükte bulunan haptokorrine bağlanır (HC). İnce barsakların üst

### Anahtar kelimeler

Vitamin B12 yüksekliği, çocuk, hastalık

### Keywords

High vitamin B12 level, children, disease

Geliş Tarihi/Received : 12.08.2013

Kabul Tarihi/Accepted : 06.05.2014

DOI:10.4274/jcp.79188

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Melike Sezgin Evim, Uludağ Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,  
Bursa, Türkiye

Tel.: +90 224 295 05 47

E-posta: melikevim@yahoo.com

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

kısımlarında enzimler tarafından HC'den koparılan kobalamin gastrik intrinsik faktöre (IF) bağlanır. IF-kobalamin (IF-cbl) kompleksi ileal hücrelerdeki reseptörlerine tutunduktan sonra luminal membran tarafından emilir. Sağlıklı bireylerde günlük emilim yaklaşık 6 mikrogramdır (1-3).

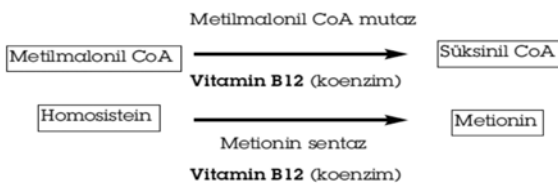
### Kobalaminin Kanda Transportu

İleal mukozada emilimden sonra kobalamin, transkobalamin II'ye (TC-II) bağlanarak portal dolaşıma geçer ve oradan da dokulara taşınır (3,4). Serbest kobalamin idrar ile atılır. TC-II bir transport proteindir ve hepatosit, endotel hücreleri ve enterositler tarafından sentezlenir (Şekil 2).

Plazma kobalamininin sadece %5-20'si TC-II ile bağlıdır. Kanda bulunan kobalaminin çoğu sirkülasyondaki HC'ye bağlıdır. Dolaşımdaki serbest kobalamin miktarı çok azdır. HC ve TC-II'nin kobalamin bağlı formları holo-HC ve holo-TC-II olarak ve bağlanmamış formları apo-HC ve apo-TC-II olarak adlandırılır. HC için pek çok doku mRNA sentezlemesine rağmen dolaşımdaki HC çoğunlukla myeloid hücrelerde sentezlenir. HC, transferin ve laktoferrin gibi mikroorganizmaların kobalaminini alıp kullanmasına engel olarak mikroorganizmalara karşı olan savunmada da rol oynar (5).

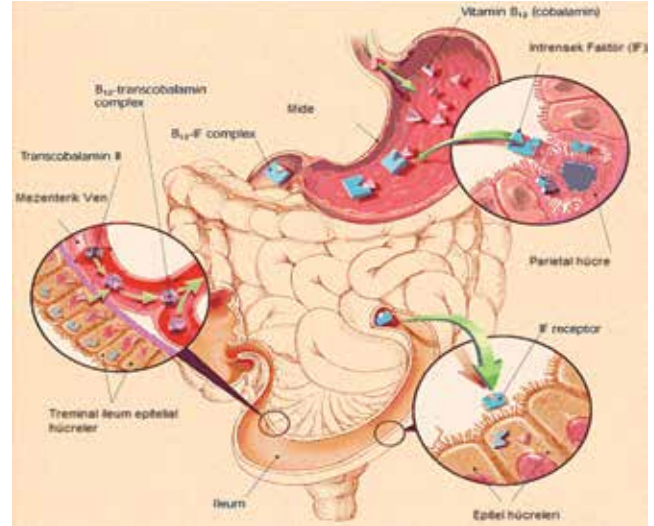
### Hücre İçine Alınması ve Dokularda Depolanma

Holo-TC2'nin dokular tarafından alımı, hücrelerin yüzeyindeki özel transkobalamin reseptörleri aracılığı ile olur. Holo-TC-II reseptörleri ile hücre içine alındıktan sonra kobalamin proteolizis ile yıkılır. Dokulardaki gereksinime göre hücre yüzeyindeki reseptör sayısı düzenlenir. Besinlerle vücuda alınan kobalaminin çoğu karaciğer tarafından depo edilir. Karaciğer birkaç miligram kobalamin depo edebilir, bu miktar birkaç yıllık, günlük kobalamin ihtiyacını karşılayabilir (5,6).



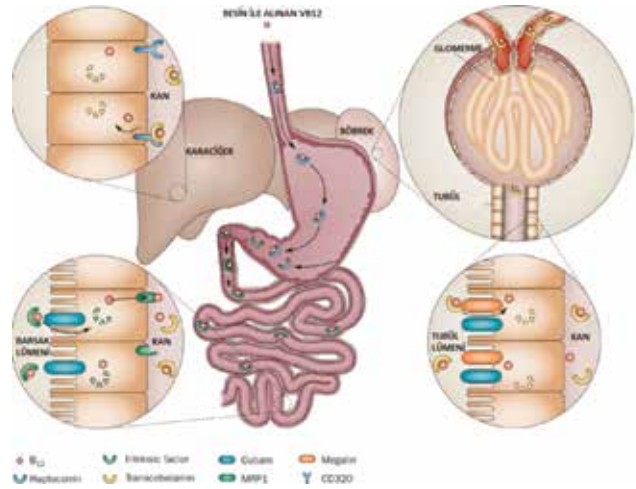
Şekil 1. Vitamin B12 biyokimyasal reaksiyonları

Kobalamin ve analogları karaciğer tarafından safra kesesine sekrete edilir. Kobalamin duodenum lümeninde buluna IF ile selektif olarak bağlanır ve



Şekil 2. Vitamin B12 emilim ve taşınması. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 Deficiency.

Am Fam Physician. 2003;67:979-86. Türkçeleştirildi

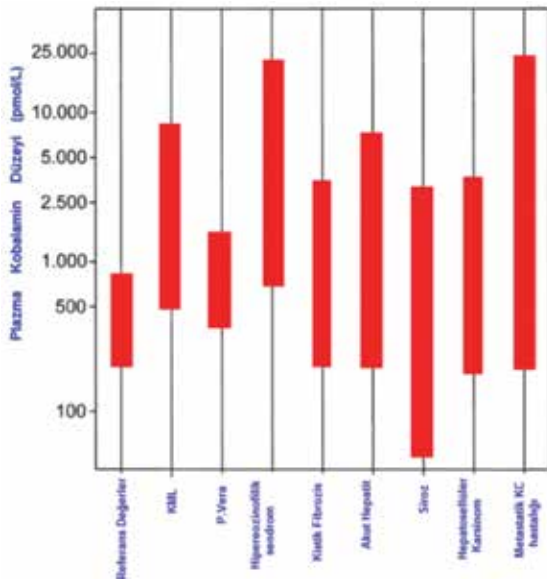


Şekil 3. Üst gastrointestinal sistemde besinlerden salınan B12 tükürük ve gastrik sıvıda bulunan bir protein olan haptokorrine bağlanır

Duodenuma ulaşana kadar haptokorrin-B12 enzimler tarafından parçalanır ve B12 mide duvarındaki parietal hücreler tarafından salınan intrinsik faktör tarafından yakalanır ve terminal ileumdan kubam olarak adlandırılan kcbulin ve amnionless arasında kurulan reseptör aracılığıyla intrinsik faktör-B12 kompleksi endositozla alınır. İleal enterositlerde intrinsik faktör B12 birbirinden ayrılır ve B12 bazolateral taraftaki hücrelerden ATP-bağlayıcı kaset transportur MRP1 tarafından plazmaya salınır. Plazmada B12 haptokorrin yada transkobalaminine bağlanır. Karaciğer ve diğer dokularda transkobalaminine bağlı selüler B12 alımı CD320 reseptör tarafından sağlanır. Ancak böbrekte megalin reseptörü bunu sağlar. Nielsen MJ, et al. (2012) Vitamin B12 transport from food to the body's cells-a sophisticated, multistep pathway. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol;2012;76 Türkçeleştirilmiştir.

sekrete edilen kobalaminin %90'ı reabsorbe edilen kobalamindir (5,6). Enterohepatik sirkülasyonda bulunan kobalamin günlük alınan kobalaminin yaklaşık 2-5 katıdır. Kobalamin analogları vücuttan dışı ile atılır (Şekil 3).

Vitamin B12 ile ilgili yapılan araştırmalar büyük oranda eksikliği ile ilgilidir. Eksikliğin nedenleri, klinik bulguları ve tedavisi üzerine çok sayıda çalışma vardır. Son dönemde yapılan çalışmalarda eksikliği kadar yüksek kobalamin düzeylerinin de oldukça değerli olduğu görülmüştür (Şekil 4). Yüksek kobalamin düzeylerinde ilk olarak Vitamin B12 kullanımı dışlanmalıdır (Tablo 1).



Şekil 4. Çeşitli hastalıklarda gözlenen kobalamin konsantrasyonları. A.A.M. Ermens et al. Clinical Biochemistr 2003;36:585-90 Türkçeleştirilmiştir

**Tablo 1.** Yüksek kobalamin düzeylerinin nedenleri

**İyi araştırılmış nedenler**

Fibrolaminar hepatosellüler karsinoma  
Otoimmün lenfoproliferatif sendrom  
Kronik myeloid lösemi

**Olma ihtimali olan nedenler**

Hematolojik hastalık ve kanserler  
Nedeni bilinmeyen kanserler ve metastazları  
Karaciğer hastalıkları (spesifik bir etyolojisi olmayanlar)  
Böbrek hastalıkları  
Anti-transkobalamin antikörleri

**Tartışılabilir nedenler**

Romotoid Artrit  
Enfeksiyon hastalıkları  
HIV/AIDS

**Yüksek Serum Kobalamin Düzeyinin Oluşum Mekanizmaları**

Yüksek serum kobalamin düzeyi başlıca 3 fizyopatolojik mekanizma ile oluşur:

1. Fazla alımı veya tedavi amacıyla kullanımı sonrası,
2. Vücuttaki depolarından salınımı (örneğin karaciğer yaralanması sonrası),
3. Transkobalaminin sentezinde artış ya da atılımında azalma.

**Kobalaminin Hematolojik Malignitelerle İlişkisi**

Yüksek kobalamin düzeyi ve hematolojik kanserler arasında ilişki vardır. Bu ilişkinin sebebi çoğalan lökositlerden salınan HC miktarıdır.

Kronik myeloid lösemili (KML) hastalarda kobalamin düzeyleri binli değerler saptanabilir. Hastalarda, lökositlerden kaynaklanan HC'ye benzer yapıdaki protein transkobalamin-III (TC-III) nedeniyle, yüksek serum kobalamin düzeyi saptanır. KML'li hastalarda serum kobalamin düzeyleri prognoz ile ilişkili olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Bu değerlerin ölçümü hastalığın gidişatının takibinde kullanılabilir (7,8).

Yüksek kobalamin ve HC düzeyleri, polisitemia vera, Myeloproliferatif sendrom, akut lösemi, eosinofili ve eosinofilik lösemi gibi diğer hematolojik hastalıklarda da gösterilmiştir (9,10). Yüksek kobalamin ve HC düzeyleri tanısal ve prognostik faktörler olarak kullanılmaktadır.

Yüksek kobalamin düzeyleri lenfoproliferatif hastalıklar ve lenfomada da saptanmıştır, yüksek kobalamin düzeyinin sebebi TC veya HC düzeyindeki artıştır. TC düzeyindeki artışın sebebi bilinmemektedir, ancak makrofaj aktivitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

**Kobalaminin Karaciğer Hastalıklarıyla İlişkisi**

Yüksek serum kobalamin düzeyi özellikle üç karaciğer hastalığında görülür. Bunlar akut karaciğer hastalıkları, kronik karaciğer hastalıkları, Hepatosellüler karsinomun erken dönemidir Değişik karaciğer hastalıkları yüksek kobalamin düzeyleri ile beraberlik gösterir. En fazla alkolik karaciğer hastalığında çalışma yapılmıştır, burada hepatik klirensin azalması ile yükselen HC konsantrasyonu nedeniyle serum kobalamin düzeyi yükselir (11).

Hasarlanmış hepatositlerden salınan kobalaminin de yüksek serum kobalamin düzeyinde rolü olabilir. Alkoliklerde, karaciğer hastalığının semptom vermediği dönemde, serum kobalamin yüksekliği transaminaz yüksekliği ile korolesyon gösterir. Yüksek kobalamin/folik asit oranı alkolik karaciğer ve diğer karaciğer hastalıkları arasında ayırım yapılmasına yardımcı olur.

Fremont ve ark. (12) yaptığı bir seride hepotosellüler kanserli hastalarda yüksek serum kobalamin düzeyleri saptanmıştır.

Pek çok çalışmada karaciğer kanseri ve serum kobalamin düzeyi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir ve hepotosellüler karsinomada serum kobalamin düzeyi yüksekliği prognostik faktör olarak rol oynar (13). Zarar görmüş hepatositlerden artmış vitamin B12 salınması, HC sentezinde artış veya HC uptake azalması serum kobalamin düzey artışına sebep olarak gösterilebilir.

#### *Kobalaminin Solid Tümörler ile İlişkisi*

Akciğer, meme, barsak ve böbrek tümürlü hastalarda artmış serum kobalamin düzeylerine rastlanabilir. Tüm bu dokularda HC'nin sentezlenebilmesi nedeniyle dolaşımında HC artar. Mide kanserli hastalarda prognozun değerlendirilmesinde HC ölçümü, kobalamin ölçümüne göre daha değerlidir. Bir çalışmada, serum kobalamin değerinde 100 pmol/L'lik artışın prostat kanseri riskinde %26 artışa neden olduğu gösterilmiştir (14,15). Burada da artışın nedeni dolaşımında artan HC düzeyidir.

#### *Kobalaminin Otoimmün Hastalıklarla İlişkisi*

Otoimmün hastalıklarda hem TC'nin hem de HC'nin sentezindeki artış kobalamin düzeylerindeki artışa sebep olabilir. Bir diğer mekanizma otoantikörlerin böbrek filtrasyon ve hücresele geri alımı etkilemesi ile TC klirensinde azalma meydana gelmesi olabilir (16).

Romatoid artritli hastalarda yüksek HC veya TC düzeyleri ve erişkin Still hastalığında yüksek TC düzeyi nedeniyle kobalamin yüksekliği ortaya çıktığı rapor edilmiştir (17-19). HC kaynağı olarak polimorfonükleer granülositler ve TC kaynağı olarak makrofajlar tahmin edilmektedir. Otoimmün Lenfoproliferatif sendromda yüksek serum kobalamin düzeyi saptanır ve bu tanısallı belirteçlerden biridir. Yüksek kobalamin düzeyi lenfositlerin ürettiği HC konsantrasyonunun yüksekliği nedeniyle gelişir.

#### *Kobalaminin Böbrek Hastalıkları ile İlişkisi*

Beckett ve Matthews (20) diyabetik böbrek hastalarında yüksek serum kobalamin düzeyi saptamıştır, daha sonra çalışmayı genişleterek diğer böbrek hastalıklarında da yüksek seviyeler saptamışlardır (21). Sebep olarak kobalaminin renal klirensinde azalma ve serum TC ve HC düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir.

#### *Kobalaminin Enfeksiyon Hastalıkları ile İlişkisi*

Enfeksiyon hastalıklarında artmış serum kobalamin düzeyi sık görülür. Malarya ve tifoda artmış kobalamin ve TC düzeyleri saptanır (22,23). HIV enfeksiyonların da kobalaminin hem artmış hem de azalmış seviyelerine rastlanır (24). HIV ile enfekte hastaların ve vertikal geçen çocukların %29'undan fazlasında, artmış serum kobalamin düzeyine rastlanmıştır (25). Çok yüksek düzeylere ulaşmamakla beraber, hem TC hem de HC düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır.

#### **Sonuç**

Serum vitamin B12 yüksekliği, bazı hastalıkların tanı ve takibinde değerlidir. Yüksek serum kobalamin düzeyleri ile hastalıklar arasında ilişkiyi araştırmak için bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

#### **Kaynaklar**

1. Andres E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJ. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. QJM 2013;106:505-15.
2. Fedosov SN. Metabolic signs of vitamin B12 deficiency in humans: computational model and its implications for diagnostics. Metabolism 2010;59:1124-38.
3. Özcan M. Selim Hematoloji Ulusal Tanı ve Tedavi Grubu. B12 Vitamin Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2011;1:3-10.
4. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2003:62-81.
5. Watkins D, Whitehead VM, Rosenblatt DS. Megaloblastic anemia. In Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, Eds. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009:467-520.
6. Quadros EV. Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism. Br J Haematol 2010;148:195-204.
7. Vlasveld LT, Bos GM, Ermens AA, Bakker JA, Lindemans J. Hyperhomocysteinemi and functional cobalamin deficiency due to granulocytosis-induced alterations in the cobalamin-binding protein. Haematologica 2006;91:394-6.
8. Gauchan D, Joshi N, Gill AS, Patel V, Debari VA, Guron G, et al. Does an elevated serum vitamin B(12) level mask actual vitamin B(12) deficiency in myeloproliferative disorders? Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2012;12:269-73.

9. Chiche L, Jean R, Romain F, Roux F, Thomas G, Canavese S, et al. Implications cliniques de la decouverte d'une hypervitaminemie B12 en medecine interne. *Rev Med interne* 2008;29:187-94.
10. Faurischou M, Nielsen OJ, Jensen MK, Hasselbalch HC. High prevalence of hyperhomocysteinemia due to marginal deficiency of cobalamin or folate in chronic myeloproliferative disorders. *Am J Hematol* 2000;65:136-40.
11. Baker H, Leevy CB, DeAngelis B, Frank O, Baker ER. Cobalamin (vitamin B12) and holotranscobalamin changes in plasma and liver tissue in alcoholics with liver disease. *J Am Coll Nutr* 1998;17:235-8.
12. Fremont S, Champigneulle B, Gerard P, Felden F, Lambert D, Gueant JL, et al. Blood transcobalamin levels in malignant hepatoma. *Tumor Biol* 1991;12:353-9.
13. 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 liverfunction: a cohort study. *ESPEN J* 2014;9:76-83.
14. Arendt JF, Pedersen L, Nexø E, Sorensen HT. Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1799-805.
15. Aleksic D, Djokic D, Golubicic I, Jakovljevic V, Djuric D. The importance of the blood levels of homocysteine, folic acid and vitamin B12 in children with malignant diseases. *J Buon* 2013;18:1019-25.
16. Collin SM, Metcalfe C, Refsum H, Lewis SJ, Zuccola L, Smith GD, et al. Circulating folate, vitamin B12 transport proteins, and risk of prostate cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(6):1632-42.
17. Christensen PA, Bryskov J, Gimsing P, Petersen J. Vitamin B12 binding proteins (transcobalamin and haptocorrin) in serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis and traumatic synovitis. *Scand J Rheumatol* 1983;12:268-72.
18. Arnalich F, Zamorano AF, Benito-Urbina S, Gijon-Banos J, De Miguel E, Pena JM, et al. Increased apotranscobalamin II levels in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1990;29:171-3.
19. Kalyocu U, Buyukasik Y, Akdoğan 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;77:131-4.
20. Beckett AG, Matthews DM. Vitamin B12 in diabetes mellitus. *Clin Sci* 1962;23:361-70.
21. Ebesunun MO, Obajobi EO. Elevated plasma homocysteine in type 2 diabetes mellitus: a risk factor for cardiovascular diseases. *Pan Afr Med J* 2012;12:48.
22. Areekul S, Churdchu K, Cheeramakara C, Wilairatana P, Charoenlarp P. Serum transcobalamin II levels in patients with malaria infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1995;26:46-50.
23. Cheeramakara C, Thanomsak W, Songmeang k, Nontprasert A, Sanghirun C, Suthisai N, et al. Elevation of serum transcobalamin II in patients with scrub typhus. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005;36:113-7.
24. Tang AM, Smit E. Selected vitamins in HIV infection: a review. *AIDS Patient Care STDs* 1998;12:263-73.
25. Malik ZA, Abadi J, Sansary J, Rosenberg M. Elevated levels of vitamin B12 and folate in vertically infected children with HIV-1. *AIDS* 2009 28;23:403-7.