



Megaloblastik Anemiler

Prof. Dr. Teoman Soysal

Megaloblastik anemiler makrositozun en sık nedenlerini oluştururlar ve DNA sentezinde bozukluk sonucu ortaya çıkarlar. MCV (OEH) artışı saptanan anemili olguların %30-50'sinde folat, B₁₂ vitamini veya ikisinin birlikte eksikliği söz konusudur. Etyolojik farklılıklara rağmen çevre kanı ve kemik iliği bulguları yönünden ortak özellikler taşırlar. Megaloblastik anemi deyimi pernisiyöz anemili hastaların kemik iliğinde görülen anormal ve büyük eritroid öncülerin 1880 yılında Ehrlich tarafından megaloblast olarak tanımlanmasına dayanmaktadır.

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Megaloblastik anemi nedenleri Tablo 1'de özetlenmektedir. Megaloblastik anemilerin patogenezinin doğru anlaşılabilmesi için B₁₂ vitamini ve folat metabolizmalarının üzerinde durmak gerekir.

B₁₂ Vitamini ve Folik Asit Metabolizması

B₁₂ Vitamini

DNA sentezini ilgilendiren kimyasal reaksiyonlarda önemli bir ko-enzim rolü üstlenen B₁₂ vitamini özellikle normal hematopoezin idamesi ve sinir sisteminin devamlılığının sağlanması için çok gereklidir.

Aslında bir korinoid olan B₁₂ vitamini hemoglobindeki hem molekülüne benzer bir yapıdadır. Ortada bir kobalt atomuna bağlı dört pirol halkalı bir korin çekirdeği ve bir nükleotid içerir. Kimyasal olarak B₁₂ vitamini sadece siyanokobalamin anlamına gelir. Beslenme ve farmakoloji literatüründe ise insanlarda aktif olan tüm kobamidler B₁₂ vitamini başlığı altındadırlar. Hematolojide ise kobalamin ve B₁₂ vitamini karşılıklı olarak kullanılmaktadır. Siyanokobalamin bu grupta bulunan bileşikler içinde en dayanıklı formdur ve genellikle ticari şekilleri de bu bileşiği içermektedir. Organizmada aktif olan kobalaminler ise metil kobalamin ve adenosil kobalaminidir. Hidroksokobalamin ise bu ikisine dönüşebilmektedir. Siyanokobalaminin aktif olabilmesi için ise taşıdığı -CN ekinden ayrılması gerekmektedir.

Tablo 1. Megaloblastik anemi nedenlerinin sınıflaması

<p>I. Folat eksikliği</p> <p>A- Alım eksikliği</p> <p>1. Yetersiz beslenme</p> <p>Yaşlılık, alkolizm</p> <p>Hiperalbuminemi</p> <p>Hemodiyaliz</p> <p>Prematüre yeni doğan</p> <p>Sentetik diyetle beslenme</p> <p>Keçi sütü ile beslenme</p> <p>2. Emilim kusuru</p> <p>Nontropikal sprue</p> <p>Tropikal sprue</p> <p>Barsak (jejunum) rezeksiyonu</p> <p>Diğer ince barsak hastalıkları</p> <p>B- Gereksinim artışı</p> <p>Gebelik</p> <p>Kronik hemolitik anemi</p> <p>Eksfoliyatif dermatit</p> <p>Myeloproliferatif hastalıklar</p> <p>Hipertiroidi</p> <p>C- İlaça bağlı folat eksikliği</p> <p>Oral kontraseptifler</p> <p>Bazı antikonvülsan ilaçlar</p> <p>Triamteren</p> <p>Kolestiramin</p>	<p>3. Pankreas hastalıkları</p> <p>4. Disfonksiyonel intrinsek faktör</p> <p>5. Ailevi selektif B₁₂ vitamini emilim bozukluğu (Imerslund-Gräsbeck sendromu)</p> <p>6. İlaça bağlı Vit. B₁₂ emilim eksikliği (ör. PAS)</p>
<p>II. B₁₂ vitamini eksikliği</p> <p>A- Alım eksikliği</p> <p>Vejetaryen diyetle beslenme</p> <p>B- Emilim eksikliği</p> <p>1. Gastrik nedenler</p> <p>Pernisiyöz anemi</p> <p>Gastrektomi (total, parsiyel)</p> <p>Kostik madde hasarı</p> <p>Zollinger-Ellison sendromu</p> <p>2. İntestinal nedenler</p> <p>İleal rezeksiyon</p> <p>Rejyonel enterit</p> <p>Skleroderma</p> <p>Parazitöz (Diphlobotrium latum)</p> <p>Kör halka sendromu, Divertikül, Darlık, Anastomoz, Fistül</p>	<p>III. Kombine Folat ve B₁₂ vitamini eksikliği</p> <p>1. Tropikal sprue</p> <p>2. Gluten enteropatisi</p> <p>IV. Akut megaloblastik anemi</p> <p>1. Nitroz oksit anestezi</p> <p>2. Ağır hastalık ve zayıf antifolat alımı (ör. trimetoprim)</p> <p>3. Diyaliz</p> <p>4. Total parenteral beslenme</p> <p>V. Megaloblastik anemi nedeni olan diğer ilaçlar</p> <p>1. Dihidrofolat redüktaz inhibitörleri (ör. MTX, trimetoprim)</p> <p>2. Purin antagonistleri (ör. 6 MP, azathioprin)</p> <p>3. Pirimidin antagonistleri (ör. ARA-C)</p> <p>4. Alkilleyiciler (ör. siklofosamid)</p> <p>5. Zidovudin</p> <p>VI. Kalıtsal metabolik bozukluklar</p> <p>1. Orotik asidüri</p> <p>2. Lesch-Nyhan sendromu</p> <p>3. Tiamine yanıtı megaloblastik anemi</p> <p>4. Transkobalamin II eksikliği</p> <p>5. Homosistinüri, metil malonik asidüri</p> <p>6. Folat metabolizması enzim eksiklikleri</p> <p>Metil tetrahidrofolat transferaz</p> <p>Formimino transferaz</p> <p>Dihidrofolat redüktaz</p> <p>VII. Diğer</p> <p>Eritrolösemi</p>

Doğadaki diğer B grubu vitaminlerden farklı olarak bitkisel sentezi söz konusu değildir. Bakteri ve bazı küf mantarları tarafından üretilir. Toprak ve kontamine suda bulunur. Kolon bakterileri tarafından da sentez edilirse de burada üretilen B₁₂ vitamini emilim alanının distalinde kalır. Bu nedenle gıda

ile alınması zorunludur. B₁₂ vitamininden zengin gıdalar özellikle karaciğer, böbrek, kas, yumurta, peynir, süt ve deniz ürünleri gibi hayvansal besinlerdir. Bitkiler B₁₂ vitamini kaynağı değildirler. Diyetteki kobalaminler adenosilkobalamin ve hidroksokobalamin şeklindedir.

Günlük ihtiyaç erişkinde 2 µg, ilk yaşta 0.3-0.5 µg, 1-10 yaş arasında ise giderek artan miktarda 0.7-1.5 µg kadardır. Gebelik süresince ikinci trimesterde 0.5 µg/gün, üçüncü trimesterde ise 1 µg/gün ilave ihtiyaç söz konusudur. Laktasyonda da günlük ihtiyaç 2.5-3 µg kadardır. Ortalama batı diyeti ise 5-30 µg/gün B₁₂ vitamini içerir. İnsan organizmasında bulunan B₁₂ vitamini miktarı 2-5 mg arasında tahmin edilmektedir. Bunun önemli kısmı karaciğerde bulunur. Depo şekli çoğunlukla adenosilkobalaminde oluşur. Günlük kayıplar deponun %0.1'i kadardır.

B₁₂ vitamini emilimi birkaç aşamalı bir süreçtir. Kobalamin önce gıdadan ayrılır. Bu işlem için midede proteazlar ve aside ihtiyaç vardır ve eksiklikleri (yaşlılık ve gastrit) gıda ile gelen B₁₂ vitamini emilimini olumsuz etkiler. Kobalamin gıdadan ayrıldıktan sonra tükrük salgısı ile gelen kobalofilinlerle (R-proteinler) midede birleşir. Pankreas enzimleri kobalofilinleri sindirir ve kobalamin serbest kalarak intrinsek faktörle (İF) birleşir. İF midenin fundus ve korpusundaki paryetal hücrelerinden salgılanır. Bu salgı midede gıdanın varlığı ile uyarılır ve vagusun kontrolündedir. Ayrıca histaminle uyarılmakta ve H₂-reseptör blokerleri ile de engellenmektedir. İF-B₁₂ kompleksi ileumdaki reseptörlerine bağlanır ve endositozla hücre içine alınır. B₁₂ vitamini burada transkobalamin II'ye bağlanır, İF ise serbest kalır. B₁₂ vitamininin suprafizyolojik dozlarda oral alınması ile pasif difüzyon şeklinde çok düşük miktarda emilimi de olasıdır. B₁₂ vitamininin ayrıca enterohepatik dolaşımı da söz konusudur.

Plazmadaki B₁₂ vitamini daha ziyade metilkobalamin şeklindedir ve transkobalaminler (TC) ile bağlıdır. TCII ile bağlı şekli plazma kobalaminlerinin %10-30'unu oluşturur ve fizyolojik olarak çok önemlidir. Eksikliği ciddi bir megaloblastik anemi nedenidir. Diğer transkobalaminlerden TCI daha ziyade bir depo fonksiyonu içermekte ve B₁₂ vitamininin %90 kadarını bağlayabilmektedir. TCIII ise TCI'e benzemektedir ancak çok düşük miktarda B₁₂ vitamini bağlamaktadır. TCII karaciğer, endotel, fibroblast, makrofaj gibi hücrelerde yapılırken TC I ve TC III granülositler tarafından sentez edilirler.

Plazma B₁₂ vitamini düzeyi mikrobiyolojik yöntemler veya radyoizotop difüzyon yöntemi ile tayin edilir. Radyoizotop metodu ile tayinlerde normal değerler 200-900 ng/L olarak bildirilmektedir. Emilim tamamen durduğunda organizmada depo edilmiş olan 2-5 mg miktarındaki B₁₂ vitamini 2-5 yıl süreyle klinik belirti oluşmasına engel olabilmektedir.

İnsanlarda B₁₂ vitaminine bağımlı iki reaksiyon bilinmektedir. Bunlardan birincisi metilmalonil ko-enzim A'dan süksinil ko-enzim A oluşumudur. Bir diğer reaksiyon ise homosistein'den metyonin oluşum sürecidir. Bu reaksiyon

dir. Gebelerde ihtiyaç 500 mg/gün kadardır. Laktasyonda ise günlük gereksinim normalden 100 mg/gün daha fazladır. Günlük ortalama bir diyet ise yaklaşık 100-500 mg folat içermektedir.

Folat emilim yeri esas olarak jejunumdur. Emilim için poliglutamatlar önce mukozanın fırçasmsı sınırında bulunan folat hidrolaz adlı enzim ile monoglutamat haline dönüştürülür. Emilen folatlar dolaşıma katılmadan önce hücre içi hidrolaz tarafından hidrolize edilirler. Çoğunluğu metiltetrahydrofolat'a dönüştürülür. Folat için ayrıca enterohepatik dolaşım da söz konusudur ve alkol bu dolaşımı engeller.

Serumda metiltetrahydrofolat monoglutamat halinde serbest veya bir kısmı proteinlere bağlı olarak dolaşırlar. Normalde serum folat düzeyi mikrobiyolojik metotla tayin edildiğinde 6-21 µg/L, eritrosit folatı ise 160-640 µg/L (eritrosit hacmi) düzeyindedir. Serum folatının 4 µg/L, eritrosit folatının 140 µg/L altına inmesi folat eksikliği anlamını taşır.

Total vücut folatı 5-20 mg kadardır ve çoğunluğu metiltetrahydrofolat poliglutamat halinde karaciğerde depolanır. Kayıplar ter, tükürük, idrar ve dışkı yoluyla gerçekleşir. Alım tamamen durduğunda üçüncü haftada serum folatı azalır, eksiklik sürerse bunu nötrofil hipersegmentasyonu, histidin alımını takiben idrarda formiminoglutamik asit atılımında artma, eritrosit makroovalositozu, kemik iliğinde megaloblastik değişim ve 4-5 ay içinde anemi izler.

Folat ko-enzimleri tek karbonlu fragmanların transferini gerektiren reaksiyonlarda rol alırlar. Bunlar arasında en önemlisi DNA sentezi için deoksiuridilat'ın metilasyonu ile timidilat elde edilmesidir. Bu işlem sırasında metilen tetrahydrofolat dihydrofolat'a dönüşür. Dihydrofolat ise tekrar kullanılabilmesi için tetrahydrofolat'a dönüşmek zorundadır. Bu dönüşüm için ise dihydrofolat redüktaz enzimine ve NADPH'a gereksinim vardır (Şekil 1).

Bir diğer önemli reaksiyon ise bir histidin metaboliti olan formiminoglutamik asidin tetrahydrofolat varlığında glutamat haline dönüşmesidir. Folat eksikliğinde histidin alımını takiben idrarda formiminoglutamik asit atılımı artmaktadır.

B₁₂ Vitamini ve Folat Etkileşimleri

Gerek folat gerekse kobalamin eksikliklerinde ortaya çıkan megaloblastik anemi eksik olan vitaminin yerine konması ile düzeltilmektedir. Kobalamin eksikliğine bağlı olarak gelişen megaloblastik anemi, nöropatilerin artması gibi bir sakıncası olmakla birlikte, B₁₂ vitamini verilmeksizin farmakolojik dozlarda folik asit verilmesi ile de düzelebilmektedir. Buna karşılık folat eksikliğinin B₁₂ vitamini verilerek düzeltilebilmesi olası değildir. Bu gözlemler B₁₂ vitamini eksikliğinde megaloblastik aneminin aslında folat metabolizma kusuruna bağlı olduğunu düşündürür. Bu etkileşimler iki farklı hipotezle açıklanmaya çalışılmıştır; metilfolat tuzak hipotezi ve format eksikliği hipotezi.

Homosistein'in metyonin'e dönüşümü aşamasında B₁₂ vitamini metil FH₄'dan aldığı metil grubunu homosistein'e bağlar ve metilhomosistein, bir diğer adı ile metyonin, haline dönüştürür. Aynı sırada metil tetrahidrofolat da tetrahidrofolat'a dönüşmektedir.

B₁₂ vitamini eksikliğinde homosistein'in metyonin'e dönüşümü gerçekleşemez ve metil FH₄ ise FH₄ haline değişmez. Tetrahidrofolat oluşmaması metilentetrahidrofolat eksikliğine yol açar. Bu durumda ise DNA sentezi için gerekli olan deoksiuridin monofosfat (dUMP) - deoksitimidin monofosfat (dTMP) dönüşümü gerçekleşemez. Metilfolat tuzağı hipotezine göre kobalamin eksikliğinde yukarıda tanımlanan metiltransferaz reaksiyonu yavaşladığından doku folatlarının metil FH₄ halinde birikmesi beklenir. Aslında kobalamin eksikliğinde serum ve bazen de doku düzeyinde metil FH₄ miktarı artarken total doku folatı azalmaktadır. Azalan fraksiyon daha ziyade poliglutamat formudur. Bunun nedeni ise muhtemelen poliglutamat oluşturulmasında etkili enzimin (folat-konjuge edici enzim) metil FH₄ ile iyi reaksiyon vermemesidir. Konjuge olmamış metiltetrahidrofolat'ın ise hücre içinde kalabilmesi mümkün değildir. Metyonin eksikliğinin sonucu olarak S-adenosilmetyonin (SAM) açığı meydana gelir. SAM aynı zamanda bir metilentetrahidrofolat redüktaz inhibitörüdür. Tetrahidrofolat redüktaz inhibe edilemediğinden metil FH₄ yapımı bu yolla da artmaktadır. SAM myelin için de gerekli olabilen bazı transmetilasyon reaksiyonlarında yer alır. Bu durum B₁₂ vitamini eksikliğinde oluşan nöropatileri açıklamada ileri sürülen bir hipotezin de temelini oluşturmaktadır.

Diğer hipoteze göre ise kobalamin eksikliğindeki esas problem format eksikliğine bağlanmaktadır. Kobalamin yokluğunda metyonin oluşumundaki eksiklik format oluşumunda azalmaya neden olur. Format eksikliği de formil-tetrahidrofolat'ın azalması ile sonuçlanır. Folat tuzağı hipotezinden farklı olarak bu hipoteze göre, konjuge edici enzim için sadece formil folat şekillerinin iyi bir substrat olabileceği ileri sürülmektedir. Böylelikle kobalamin eksikliğinde formiltetrahidrofolat oluşmamakta ve hücre konjuge folat eksikliği içine düşmektedir.

Megaloblastik Hematopoez

Megaloblastik hematopoez her üç hematopoetik diziyi de ilgilendirmektedir. Anemi yanında lökopeni ve trombositopeni de ortaya çıkabilir. Kemik iliğindeki megaloblastik değişimin derecesi vitamin eksikliğinin derinliği ile ilişkilidir. Kemik iliği hücreden zengindir ve eritroid dizi ön plandadır. Megaloblastik eritroblastlar (megaloblast) normoblast olarak adlandırılan normal eritroblastlara göre daha iridirler ve nukleus/sitoplazma oranları sitoplazma lehine artmıştır. Çekirdek olgunlaşması sitoplazma olgunlaşmasının gerisinde kalır ve bu durum nukleer-sitoplazmik asenkroni olarak adlandırılır. Çekirdek kromatini gevşek (elek) görünümündedir. Promegaloblast ve bazofilik me-

galoblast evrelerindeki hücrelerin sitoplazma bazofilisi belirgindir ve sayıca olgunlaşmanın daha sonraki evrelerine tekabül eden polikromatofilik ve ortokromatofilik megaloblastlara göre daha fazla oldukları dikkati çeker. Bu durum olgunlaşmada duraklama anlamını taşımaktadır. Mitoz sayısında artma ve anormal mitotik figürler görülebilir. İlave bir eksiklik olmadıkça kemik iliğinde demir miktarı artmış bulunur. Granülositlerde de normale göre daha iri formlar ortaya çıkar ve çekirdek olgunlaşması gecikir. Dev çomak ve metamyelositler görülür. Megakaryositler de normalden daha iri, kromatini anormal ve sitoplazma granülasyonları eksiktir. Hücrelerde RNA fazla olmasına karşılık DNA miktarı artmaz. DNA sentezinde bir eksiklik söz konusudur. Hücre olgunlaşması yetersiz kalmakta ayrıca inefektif eritropoez veya trombopoez gibi tanımlar alan bir süreç içinde hücreler çevre kanına çıkmadan kemik iliğinde yaşamları sonlanmaktadır. Megaloblastik anemili olgularda hafif bir hemoliz varlığı da gösterilmiştir.

Hematopoetik Sistem Dışındaki Dokularda Oluşan Değişiklikler

Hem B₁₂ vitamini hem de folik asit eksikliğinde megaloblastik hematopoez yanında deri, sindirim ve kadın genital sistem mukozası gibi hızlı proliferasyon alan diğer dokularda da bazı değişiklikler oluşur. Ayrıca gebelerdeki folat eksikliğinin prematüre veya düşük doğum tartılı doğumlara, fetuste nöral tüp defektlerine yol açabileceği belirtilmektedir. Her iki vitaminin eksikliğinde oluşabilen hiperhomosisteinemi tıkaçıcı damar hastalıkları açısından risk oluşturur.

Megaloblastik anemiye eşlik eden nörolojik değişiklikler ise sadece kobalamini eksikliğinde ortaya çıkmaktadır. Nörolojik patolojik değişim klinik olarak periferik nöropati ve medulla spinalis'in subakut kombine dejenerasyonu ve serebral bozukluklar olarak karşımıza çıkmaktadır. Hematolojik bulguların derecesi ile korelasyonu tam değildir. Myelin kılıflarında şişme, demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon oluşur. Yamalı demiyelinizasyon öncelikle medulla spinalisin torakal kısmındaki dorsal kolonundan başlar ve ardından kortikospinal yola da yayılır. Giderek spinotalamik ve spinoserebellar yollar da tutulur. Ayrıca dorsal ganglionlar, çeliak ganglion ve Auerbach ve Meissner pleksusları da tutulabilir. Demiyelinizasyon beyindeki beyaz cevheri de ilgilendirebilir.

B₁₂ VİTAMİNİ ve FOLİK ASİT EKSİKLİĞİ

Klinik Belirtiler

Sebebi ne olursa olsun kobalamini eksikliği megaloblastik anemi, atrofik glossit ve sinir sistemi değişikliklerinden oluşan üç tip kardinal klinik belirtiyeye neden olur. Folik asit eksikliğinde ise nörolojik belirtiler görülmezler. Klinik belirtilere spesifik eksiklik tabloları içinde geniş olarak değinilmektedir.

Laboratuvar Bulguları

Kan: Gerek folik asit eksikliği gerekse B₁₂ vitamini eksikliğinde kan tablosu ortak özellikler gösterir. Anemiye ek olarak lökopeni ve/veya trombositopeni oluşabilir. Anemi makrositik-megaloblastik anemi tipindedir. MCV değeri henüz anemi oluşmadan artabilir. Nonmegaloblastik makrositik anemilere göre MCV değeri daha belirgin artma eğilimindedir ve 110-130 fL arasında ve bazen de aneminin çok derinleştiği olgularda 160 fL'ye kadar yükselmektedir. İlave demir eksikliği, talasemi minör veya imflamatuvar bir olay varsa makrositöz gölgelenebilir. Anizositozun sayısal ifadesi olan RDW değeri artar. Bu artış anemiden önce ortaya çıkabilir. MCH değeri de normalin üzerinde olabilir. Retikülosit sayısı artışı beklenmez. Hastalarda hafif orta düzeyde bir lökopeni (3-4 x 10E9/L) oluşabilir. Daha ziyade nötrofil sayısındaki azalmaya bağlıdır ve çok ağır anemili olgularda daha düşük lökosit sayılarına rastlamak olasıdır. Trombosit sayısı 100 x 10E9/L'nin altına inebilirse de olguların çoğunda 100-150 x 10E9/L arasındadır.

Çevresel yaymada eritrositlerde oval makrositöz tipik bir bulgudur. Ayrıca anizositöz, poikilositöz, bazofilik noktalanma, diffüz polikromatofilik hücreler, Howell-Jolly cisimcikleri ve Cabot halkaları içeren eritrositler ile seyrek olarak çekirdekli eritrositler görülebilir. Nötrofil hipersegmentasyonu bir diğer tipik bulgudur. Yayımda nötrofillerin %5'inden daha fazlasının beş segmentli olması veya en az bir adet altı veya daha fazla segmentli çekirdeği olan nötrofil saptanması nötrofil hipersegmentasyonu olarak tanımlanır. Bu bulgu megaloblastik hematopoezin ilk periferik kan bulgusu olabilecek kadar spesifik ve erken bir bulgudur.

Kemik iliği: Morfolojik değişikliklerden megaloblastik hematopoez bölümünde söz edilmektedir.

Biyokimyasal bulgular: Plazma bilirubin, demir ve ferritin düzeyleri normalin üzerindedir. Bilirubindeki hafif artış daha ziyade nonkonjuge fraksiyona aittir. Serum LDH seviyesi de artmaktadır (LDH-1 > LDH-2). Bu artış hemolitik anemi olgularındaki artışla karşılaştırıldığında daha belirgindir ve ineaktif eritropoez ile açıklanmaktadır. Serum haptoglobulin düzeyi düşüktür.

Özel laboratuvar testleri:

1. Serum B₁₂ vitamini ve folat ile eritrosit folat düzeyleri
2. Deoksiuridin supresyon testi: Özel araştırma laboratuvarlarında uygulanan bir testtir. Normalde kemik iliği kültürüne eklenen deoksiuridin (dU) DNA sentezinde tüketilmek üzere hücre içine alınır. Bunun ardından eklenen 3H-timidin'in hücre içine girişi engellenmiş olur (dU supresyonu). Buna karşılık megaloblastik anemili hastaların kemik iliği kültüründe dU'in dTMP'a dönüşümü olmadığından sonradan eklenen 3H-timidin'in hücre içine geçişi ve DNA'ya katılımı engellenemez. 3H-timidin'in hücrelere inkorporasyonu

eğer B₁₂ vitamini eklendiğinde baskılanıyor ise hastada kobalamin eksikliğinden, metil tetrahidrofolat eklendiğinde baskılanıyor ise folat eksikliğinden söz edilir.

3. *Serum ve idrar metabolitleri*: Kobalamin eksikliğinde idrarda metilmalonik asit atılımı artar. Bunun nedeni metil malonil koenzim A'nın süksinil koenzim A'ya dönüşmemesidir. B₁₂ vitamini eksikliği tanısı için oldukça spesifik ve hassas bir bulgudur.

Hem folat hem de B₁₂ vitamini eksikliğinde homosistein metyonin'e dönüşemez ve serum homosistein düzeyleri artar.

Histidin bir metaboliti olan fominoglutamat (FIGlu) folat eksikliğinde glutamat'a dönüştürülemez. Folat eksikliği olan hastalara histidin verildikten sonra idrar toplandığında FIGlu atılımının arttığı saptanır. B₁₂ vitamini eksikliği olgularının %50 kadarında da benzer bulguların elde edilmesi testin özgülüğünü azaltmaktadır.

4. *Radyoaktif B₁₂ vitamini emilim testi (Schilling testi)*: Normal insanlarda oral yoldan radyoaktif kobalt işaretli siyanokobalamin verildikten iki saat sonra işaretlenmemiş B₁₂ vitamini parenteral olarak uygulandığında ilk verilen ve emilen radyoaktif B₁₂ vitamininin en az onda biri 24 saat içinde idrarla atılır. Emilim kusuru olan hastalarda oral uygulanan işaretli B₁₂ vitamininin (emilimi olmadığından) idrarda atılımı normale göre en az yarı yarıya azalmıştır. İşaretli B₁₂ vitamini ile birlikte İF verildiğinde idrarda radyoaktif vitamin atılımı normale dönerse emilim eksikliği nedeni pernisiyöz anemi olarak değerlendirilir. Eğer emilim İF varlığında da düzelmemiş ise intestinal emilim bozukluğundan söz edilir.

Tedavi

Tedavide esas olan eksikliği gidermek ve eğer mümkün ise eksikliğe neden olan koşulların ortadan kaldırılmasını sağlamaktır. Spesifik eksiklik tablolarındaki tedavi yaklaşımları aşağıdaki bölümlerde özetlenmektedir.

B₁₂ VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

Pernisiyöz Anemi

Megaloblastik anemiler için bir prototip olan pernisiyöz anemi (PA) İF eksikliği sonucu B₁₂ vitamini emiliminin bozulduğu bir hastalıktır. Erişkin ve konjenital olmak üzere iki tipi bilinmektedir. Konjenital formunda sadece İF bulunmaz iken erişkin tipinde diğer mide sekresyonları da azalmıştır (aşili).

İlk tanımlayan kişi olarak Thomas Addison'un (1849) adı ile anılsa da bazı kaynaklar 1823'de Combe ve Andral, ardından 1837'de Marshall Hall tarafından tanımlandığına işaret etmektedir. Pernisiyöz sözcüğü (perniciöser) ilk kez Biermer tarafından kullanılmıştır.

Kuzey Avrupa'da kadınlarda daha sık görülür. Diğer toplumlarda (ör: ABD) cinsiyet farkı görülmez. Otuz yaşın altında nadirdir. Serilerin çoğunda ortalama yaş altmış civarındadır. Nadir bir tip olarak iki yaşın altındaki olgularda mide mukozası normal fakat İF eksik bulunmuş ve bunlar konjenital PA olarak tanımlanmışlardır. Bu olgularda paryetal hücre veya İF'e karşı antikor da gösterilememiştir. Juvenil PA olarak tanımlanan tip ise erişkin tipten farklı olmayan ancak ikinci dekada ortaya çıkan bir diğer tip olarak bilinir.

Patogenez

Erişkin tip PA'de esas bozukluk kronik atrofik gastrittir. Daha çok midenin korpusunu ilgilendirir ve olguların %80-90'ında antrum korunmuştur. Histolojik olarak esas hücreler ve paryetal hücrelerin kaybı ve intestinal tipte epitele değişim görülür. Tüm gastrik sekresyonlar yanında İF'ün de eksikliğine neden olan bu patoloji kalıtsal özelliklerin de zemin hazırladığı bir otoimmün olaya bağlanmaktadır. Konjenital form ise otozomal resesif geçişlidir. Konjenital ve erişkin tipler arasında bir genetik bağlantı gösterilememiştir. Hastaların birinci ve ikinci dereceden akrabalarında erişkin tipte PA görülme sıklığı topluma göre yirmi kat artmaktadır. Ayrıca akrabaların %24'ünde paryetal hücreye karşı dolaşan antikorlar gösterilmiştir. Akrabalarında hastalık olmayanlarda bu oran %3,8'dir. Ayrıca bazı HLA antijenleri ile de ilişki gösterilmiştir (HLA-B7, DW2, DW5, DR2).

PA olgularının serumunda paryetal hücre (PH), İF ve tiroid antikorları gösterilmiştir. PH antikorları %84, İF antikorları ise %56-70 sıklıkta görülmektedir. Mide sıvısında ise İF antikorları olguların %75'inde görülürler. İF antikorları PH antikorlarına göre daha spesifiktir. Tiroid antikorları olguların %50'sinde görülür. PA'de atrofik gastrit oluşumunda hücrel immünite de suçlanmaktadır.

PA olgularında ayrıca Graves, miksödem ve vitiligo ile bazı olgularda otoimmün hemolitik anemi, Addison hastalığı, idyopatik hipoparatiroidi ve poliglanduler tip I-II otoimmün sendrom birlikteliği söz konusu olabilmektedir.

Klinik Belirtiler

Hastalık sinsi bir başlangıç gösterir. Klinik tablonun anemi, atrofik glossit ve nörolojik semptomlardan oluşan üç önemli komponenti vardır. En sık başvuru nedeni anemi ile ilgili semptomlardır. Bazen rutin incelemeler sırasında kan tablosu değişikliklerinin farkedilmesi ile tanı konur. Bazı olgular ise anemiden çok nörolojik veya atrofik glossit kaynaklı semptomlar ile başvurur. Aneminin genel semptomlarına ek olarak iştahsızlık ve kilo kaybı ön plana çıkabilir. Nadiren infeksiyonla ilişkisiz ateş görülür. Hastalarda deride solukluk ve limon sarısı görünüm ve sklerada subikter saptanabilir. Diğer deri bulguları arasında vitiligo veya hiperpigmentasyon da sayılmaktadır.

Hastaların %25'inde glossit saptanır. Dilde ve ağızda yanma, ağrı, tad alma duyusunda değişiklik ve kötü tad hissi yanında ilerlemiş bazı olgular odinofaji de tanımlayabilir. Dil papillalarında atrofi ve kırmızı biftek görünümü ortaya çıkar.

Nörolojik belirtiler aneminin süresi veya derinliği ile ilişkisizdir ve anemi olmadan da ortaya çıkabilir. Ayrıca ilerlemiş olgularda tedaviden etkilenme riski de taşımaktadırlar. Erken periferik nöropati döneminde el ve ayaklarda pareteziler oluşur. Bunu güçsüzlük ve pozisyon duyu bozukluğu izler. Duruş bozuklukları ortaya çıkabilir. Reflekslerde azalma ile kas güçsüzlüğü saptanabilir. Arka kordon tutulumu vibrasyon his kusuruna yol açar. Yan kordon tutulumuna bağlı olarak da spastisite, reflekslerde hiperaktivite ve ekstansör plantar yanıtlar görülebilir. Mental değişiklikler arasında konfüzyon, bellek kusurları, hallusinasyon, somnolans, demans gibi belirtiler sayılmaktadır. Ayrıca optik atrofi ve görme bozuklukları, oftalmopleji, ortostatik hipotansiyon da bildirilmiştir.

Diğer semptomlar ve bulgular arasında diyare, konstipasyon, meteorismus, bulantı, karın ağrısı ve splenomegali sayılabilir.

Laboratuvar Bulguları

Megaloblastik aneminin tipik hematolojik (kan ve kemik iliği) ve biyokimyasal bulguları yanında serum B₁₂ vitamini düzeyi azalmıştır. Serumda İF antikorlarının bulunması PA tanısı için önemli bir bulgudur. Hem PH hem de İF'e karşı antikorların varlığı ise tanıyı kesinleştirebilir. Radyoaktif B₁₂ vitamini emilim testi de İF verilmesi ile düzelen emilime işaret eder. Serum gastrin düzeylerinde artma ve histamin veya pentagastrine refrakter aşili mevcuttur. Gastroskopi ve biyopsi ile atrofik gastrit ortaya konabilir. İdrar metilmalonik asit konsantrasyonları artışı B₁₂ vitamini eksikliği için oldukça spesifik ve hassas bir tanı göstergesidir. Serum homosistein seviyeleri ise hem B₁₂ vitamini hem de folat eksikliğinde normalin üzerinde bulunabilir.

Tedavi ve Prognoz

Eksikliğin yerine konması şeklindedir. İlk iki haftada günde 1000 µg kobalamin İM yoldan verilir. Takibeden haftalarda Hct normale dönene kadar haftada bir doz, ardından ömür boyu ayda bir doz uygulanır. B₁₂ vitamini eksikliğinde tek başına folik asit verilmesinin nörolojik belirtilerin artmasına neden olduğunu belirten yayınlar mevcuttur ve kontrendikedir. Megaloblastik aneminin B₁₂ vitamini veya folik asit eksikliğinin hangisinden kaynaklandığına karar verilememişse her iki vitamin birlikte verilebilir. Tedavi altında tehlikeli hipopotasemi oluşabileceğinden hastanın bu yönden de izlenmesi gerekir. Bazen tedavi ile demir ihtiyacında artma da oluşur.

Tedaviye yanıt ilk birkaç günde hastanın kendisini iyi hissetmesi şeklinde başlar. İştah artışı ve glossit belirtilerinde erken düzelme beklenir. Anemi

semptomları da Hb düzeyi artışına paralel olarak ortadan kalkar. Retikülosit sayısı 6-8'inci günlerde maksimuma ulaşan bir artış gösterir. Lökosit ve trombosit sayıları normale çıkar. Hb 5-6 haftada normale döner. MCV on haftada normale iner. Kemik iliğindeki megaloblastik eritropoez bulguları ilk birkaç günde, hipersegmentasyon ise iki hafta sonra ortadan kalkar. Nörolojik bozukluklardaki düzelme daha yavaştır ve her zaman tam olmayabilir. Düzelenin önemli kısmı ilk altı ayda gerçekleşir. Gastrik atrofi ise değişmemektedir. Tedaviye yanıt olmaması durumunda tanı gözden geçirilmelidir.

Çok gerekli olmadıkça transfüzyon yapılmamalıdır. Kardiyak yetersizlik veya iskemik kalp hastalığı olan olgular anemiyi tolere edemeyecek durumda iseler eritrosit suspansiyonu transfüzyonlarına gereksinim duyabilirler. Bunlarda da transfüzyon miktar ve hızını çok dikkatli ayarlamak gerekir.

Pernisiyöz anemili olgularda en önemli komplikasyon olan mide kansinomu sıklığı toplumdaki sıklığının 2-5 katıdır. Kolorektal kansinomlar için de risk artışından söz edilmektedir. Akut lösemi ve polisitemi ile de ilişkisine işaret eden yakınlar mevcuttur.

B₁₂ Vitamini Eksikliğine Yol Açan Diğer Durumlar

Diyete bağlı eksiklik: Çok sıkı vejetaryen diyetle beslenenlerde B₁₂ vitamini eksikliği ortaya çıkabilmektedir.

Mide hastalıkları: Total gastrektomi ameliyatlarından sonra İF salgılayan hücreler vücuttan uzaklaştığından B₁₂ vitamini emilimi durmakta ve ortalama 5 yıl içinde (2-10 yıl) megaloblastik anemi oluşabilmektedir. Parsiyel gastrektomi uygulanan olgularda da %30-40 oranında megaloblastik anemi görülmüştür. Gastrektomili olgularda demir emilimi de bozulabildiğinden kombine bir anemi ortaya çıkabilir. Korozif maddelerin oluşturduğu hasar da IF sekresyonunu durdurabilmektedir. Barsak içeriğinin pH'sının değişmesine bağlı olarak Zollinger-Ellison sendromunda da B₁₂ vitamini emilimi engellenebilmektedir.

İnce barsak hastalıkları: İnce barsakta staz ve bakteri çoğalmasına yol açabilen divertikül, kör urve sendromu, anastomoz, striktür ve skleroderma ile amiloidoz gibi durumlarda B₁₂ vitamini emilimi azalabilmektedir. Bakteri çoğalması varsa radyoaktif emilim testinde IF verilmesi ile değil önceden antibiyotik verilmesi ile emilimin düzeldiği görülür. Ayrıca ileumu tutan Crohn hastalığı veya ileal rezeksiyonlarda da emilim yerini ilgilendiren lezyon nedeniyle eksiklik tablosu oluşur. Çeliak hastalık veya tropikal sprue ise daha sıklıkla folik asit eksikliğine yol açarlar. Diphyllobothrium latum infeksiyonları da kompetisyon nedeniyle B₁₂ vitamini eksikliğine yol açabilir.

İlaçlar: N₂O anestezisi uygulanan hastalarda kobalamin içindeki kobalt atomunun +3 değerlikli şekline okside olması nedeniyle akut megaloblastik anemi tablosu oluşabilmektedir. Paraaminosalisilik asit, kolşisin, neomisin, eta-

nol, omeprazol ve potasyum klorid gibi ilaç veya kimyasalların ise kobalamin emilimini geri dönüşümlü olarak engellediği bildirilmiştir.

Ailevi selektif B₁₂ vitamini emilim eksikliği: Çocukluk çağında ortaya çıkan bir megaloblastik anemi ve proteinüri ile karakterizedir. Otozomal resesif geçişlidir. İleal reseptör düzeyinde defekt söz konusudur. Imerslund-Gräsbeck sendromu olarak da adlandırılır.

Kronik pankreas hastalığı: R proteinler (kobalofilin)'in pankreatik enzimler tarafından degrade edilememesi sonucu B₁₂ vitamini serbestleşip İF ile bağlanamaz. Seyrek görülen bir durumdur.

FOLAT EKSİKLİĞİ

Etyoloji

Yukarıda da belirtildiği gibi folat eksikliğinde nörolojik semptom ve bulgular hariç klinik tablo B₁₂ vitamini eksikliğindeki gibidir. Hematolojik bulgular tipik megaloblastik anemi bulguları şeklindedir. Biyokimyasal bulgular da ortaktır. Eritrosit folatı ve serum folat düzeyleri normalin altındadır. Folik asit eksikliğinde tanıda yararlanılabilecek diğer özel testlerden yukarıda söz edilmektedir.

Folat eksikliği nedenleri Tablo1'de de özetlendiği gibi diyetteki alım eksikliği, emilim kusuru, gereksinim artışı ve ilaçlara bağlı olarak incelenir.

Folat rezervi az olduğundan nutrisyonel folat eksikliği erken ortaya çıkan bir tablodur. Yaşlılık, alkolizm, hiperalimentasyon, hemodiyaliz gibi nedenler bu gruba girerler. Ayrıca prematüre yeni doğanlar, sentetik diyetle ve keçi sütü ile beslenenler de diğer risk gruplarıdır. Alkoliklerdeki megaloblastik anemi genellikle folat eksikliğinden kaynaklanır. Alkoliklerde folat alımı eksik olduğu gibi folat emilimi de bozulur. Alkol poliglutamat folatların monoglutamat haline dönüşümünden sorumlu hidrolazların inhibisyonuna neden olur. Alkoliklerde folatın karaciğerde depolanması engellendiği gibi enterohepatik dolaşımı da bozulur. İdrarla folat kaybı da artar.

Tropikal sprue ve çeliak hastalığında poliglutamat hidrolizi ve intestinal transport aksamaktadır. Emilim kusuruna yol açan diğer barsak hastalıkları arasında rejyonel enterit, Whipple hastalığı, barsak rezeksiyonları, amiloidoz, ince barsağın lösemik infiltrasyonu, skleroderma ve diabetes mellitus sayılabilir. Konjenital folat malabsorbsiyonu oldukça nadir bir durumdur.

Folat eksikliğinin bir diğer nedeni gereksinim artışına dayanır. Bu grupta gebelik, gelişme çağı, kronik hemolitik anemiler, myeloproliferatif hastalıklar, eksofoliyatif dermatit ve hipertiroidi sayılabilir. Bu hastalarda hızlı hücre proliferasyonu nedeniyle DNA sentezi artışı folik asit gereksinimini arttırır. Kronik hemolitik anemilerde folat eksikliği anemiye kemik iliği yanıtını engelleyebilir. Hastalarda retikülositopeni ve anemide derinleşme gibi belirtiler ortaya çıkar.

Bazı ilaçların kullanımı sırasında da serum folat düzeyleri azalmaktadır. Bunlar arasında difenilhidantoin, karbamazepin, primidon, fenobarbital, oral kontraseptifler, sulfsalazin, kolestiramin, triamteren sayılmaktadır. Folat seviyelerinde azalma nedeni olarak emilimin engellenmesi veya metabolizmaya etki gibi çeşitli gerekçeler ileri sürülmektedir.

Klinik Belirtiler

Folat eksikliği megaloblastik anemi ve atrofik glossit nedenidir. Nörolojik belirtiler oluşmaz. Hastalarda folat eksikliğine yol açan hastalığa veya klinik duruma ait özellikler de saptanır.

Laboratuvar Bulguları

Megaloblastik aneminin tipik hematolojik ve biyokimyasal bulguları yanında serum folat düzeyleri ve eritrosit folat düzeyleri normalin altındadır. Uzun dönemde folat eksikliği olmasına karşılık tetkikten önceki birkaç gün içinde folik asit alınmış ise serum folat seviyesi normal bulunabilir. Eritrosit folat düzeyleri ise tetkikten önceki 2-3 aylık süre ile ilgili eksikliği serum folat düzeyine göre daha iyi yansıtırlar. Buna karşılık hızla gelişen folat eksikliğinde eritrosit folatı normal bulunabilir. Kobalamin eksikliği olan olguların yarısına yakınında da normalin altında olabilmektedir. Folik asit eksikliğinde serum homosistein düzeyleri artar. Ancak bu bulgu B₁₂ vitamini eksikliğinden ayırım için yeterli değildir. Ayrıca idrarda FIGlu atılımı da B₁₂ vitamini eksikliğinde de artabileceğinden spesifik olmayan bir testtir. Buna karşılık dU supresyon testi metiltetrahidrofolat ile düzeliyor ise hastada folat eksikliğinden söz edilebilir. Ancak bu test de çok özel koşulları gerektirmektedir.

Tedavi

Folat eksikliğinde fizyolojik dozlarda (ör: 200 mg/gün) folik asit verilmesi bile hematolojik yanıt oluşturmaya yeterlidir. Kobalamin eksikliğinde de folata yanıt görülmesine rağmen burada farmakolojik dozlara (ör: 5 mg/gün) gerek vardır. Ayrıca bu pek önerilmez, çünkü kobalamin eksikliğinde folik asit verilmesi nörolojik semptomları uyarabilir. Folat eksikliğinde kobalamin verilmesi ise ancak kısmi bir yanıtı neden olabilir. Eğer hastada folat veya kobalamin eksikliği arasında bir ayırım yapılamamış ise test için gerekli kan örneklerini daha sonra incelenmek üzere ayırıp her iki vitamini birlikte uygulamak gerekir.

Önerilen şekli ile tedavide uygulanan doz 1 mg/gün şeklindedir. Malabsorbsiyonlu olgularda bile bu dozun oral verilmesi ile sonuç alınabilmektedir. 2-3 haftalık tedavi ile depolar dolabilir. Ancak eğer gereksinim devam ediyor veya eksikliğe neden olan patoloji sürekli ise idame tedaviye gerek vardır. İdame dozu olarak 0.25-0.50 mg/gün yeterlidir. Gebelerde ise 1 mg/gün yeterlidir. Gebelerde ilave kobalamin eksikliği olduğundan kuşkulanması duru-

munda üç ay ara ile 1 mg kobalaminin de tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Folik asit tedavisine hematolojik yanıt kobalamin eksikliğindeki gibidir.

Folik asit uygulaması ile epileptik atakların provoke olduğu bildirilmiştir.

Diğer Megaloblastik Anemi Nedenleri

Metotreksat başta olmak üzere trimetoprim, primetamin, pentamidin, triamteren gibi ilaçların dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini engelledikleri bilinmektedir. Folat antagonisti olarak da tanımlanan bu ilaçlara bağlı toksisitenin tedavisinde folinik asit kullanılır. Folinik asit indirgenmiş şekilde olduğundan dihidrofolat redüktaza gereksinim duymadan metabolik reaksiyonlara katılabilir. Ayrıca purin ve pirimidin antagonistleri, alkilleyiciler, zidovudin gibi ilaçlar da megaloblastik anemi nedenidirler (Tablo 1).

Kalıtıl ve nadir görülen ve megaloblastik anemiye yol açabilen diğer nedenler de Tablo 1'de sıralanmaktadır.

Eritrolösemi de megaloblastik anemi ile karıştırılmaması gereken patogenezi, seyri ve tedavisi tamamen farklı bir durumdur. Bunların dışında sadece kemik iliğindeki eritroblastların megaloblastik karakterde bazı morfolojik benzerlikler gösterdiği diğer durumlar olan refrakter megaloblastik anemi, konjenital diseritropoetik anemi gibi hastalıklar nadiren bazı kaynaklarda megaloblastik anemi sınıflamasında gösterilmekle birlikte megaloblastik anemi ile karıştırılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Harrison's Principles of Internal Medicine. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, KasperDL, Hauser S, Longo DL, eds. 14th edition. McGraw-Hill, 1998.
2. Hematology, Basic Principles and Practice. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, eds. 2nd edition. Churchill Livingstone, 1995.
3. Wintrobe's Clinical Hematology. Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. 10th edition. Mass Publishing Co., 1999.
4. de Gruchy's Clinical Hematology in Medical Practice. Firkin F, Chesterman C, Penington D, Rush B, eds. 5th edition. Blackwell Scientific Publications, 1989.
5. William's Hematology. Beutler E, Lichtman MA, Coller B, Kipps TJ, eds. 5th edition. Mc Graw Hill, 1995.