



**T.C**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI MEGALOBLASTİK ANEMİLİ**  
**OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Şahin ERDÖL**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa-2009**



T.C  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI MEGALOBLASTİK ANEMİLİ  
OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Şahin ERDÖL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Adalet Meral GÜNEŞ

Bursa-2009

## İÇİNDEKİLER

<b>Türkçe Özet</b>	.....	<b>ii</b>
<b>İngilizce Özet</b>	.....	<b>iv</b>
<b>Giriş</b>	.....	<b>1</b>
<b>Gereç ve Yöntem</b>	.....	<b>31</b>
<b>Bulgular</b>	.....	<b>37</b>
<b>Tartışma ve Sonuç</b>	.....	<b>59</b>
<b>Kaynaklar</b>	.....	<b>69</b>
<b>Ekler</b>		
Ek-1: Kısaltmalar	.....	<b>74</b>
<b>Teşekkür</b>	.....	<b>75</b>
<b>Özgeçmiş</b>	.....	<b>76</b>

## ÖZET

Bu çalışmanın amacı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilmekte olan megaloblastik anemili olguların sosyodemografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulgular ile tedavi yanıtları açısından incelemektir.

Veriler, 01/01/1991-01/05/2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen megaloblastik anemili olguların dosyalarından elde edildi.

Çalışma megaloblastik anemi tanısı alan 23'ü erkek (%53), 20'si kız (%47) toplam 43 çocuk ile yapıldı. Çalışmaya alınan olguların tanı yaşı ortalaması  $72\pm 10,8$  (min:1,4-mak:204) ay idi. Olguların en sık başvuru yakınmaları halsizlik (%42), solukluk (%31), peteşi (%9) ve nöbet geçirme (%9) idi. Olgularda tanı anında saptanan en sık fizik bakı bulguları ise; solukluk (%84), nöromotor gerilik (%21) ve büyüme geriliği (%19) idi. Çalışmadaki 43 olgunun 8'inde (%19) tanıda büyüme geriliği mevcuttu. Olguların hiçbirinde prematürite ya da SGA mevcut değildi ve tüm olguların ortalama doğum ağırlığı  $3200\pm 450$  gr (min:2600-mak:3850) idi. Toplam 9 (%21) olguda konvülsiyon vardı. Dokuz olgunun 5'i daha önceden epilepsi tanısı almış ve antikonvülzan ilaç kullanmakta olan olgulardı. Diğer dört olgunun ise tanı sırasında epilepsisi gelişmişti. Tanıda tüm olguların 9'unun (n=9/43;%21), anne sütü alan olguların 7'sinin (n=7/17;%41), konvülsiyonu olanların ise 6'sının (n=6/9;%67) nöromotor gelişimi yaşlarına göre değerlendirildiğinde geri idi. Tedavi sonrası ise 5 olgunun nöromotor geriliği düzelerken 4'ünün ki devam etmekteydi. Bu olguların tamamında epilepsi, 2'sinde serebral palsi vardı ve tümü antikonvülzan kullanmaktaydı (fenobarbital, karbamazepin, valproikasıit). Tanıda demir eksikliği olan 8 (%19) olgu vardı. Çalışmadaki annelerin büyük bir kısmının eğitim düzeyi ilkokul (%56) ve okuryazar değil (%19) şeklinde idi. Ailelerin %79'unun aylık geliri 1000 YTL'nin altında idi. Olguların tanı hemogram değerlerini incelediğimizde 12 olguda (%28) bisitopeni, 8 olguda (%19) pansitopeni

saptandı. Olgularımızın 8'inde MCV<85 fl idi ve bu olguların tümünde demir eksikliği anemisi tespit edildi. Bu olgulara ayrıca talasemi taşıyıcılığını dışlamak amacıyla hemoglobin elektroforezi yapıldı ve normal saptandı. Tanı laboratuvar değerlerini baktığımızda ise 43 olgunun 35'ünde (%81) serum vitamin B<sub>12</sub> düzeyinin düşük olduğu (<200 pg/ml), 3'ünde (%7) serum folik asit düzeyinin düşük olduğu (<3 ng/ml), 39 (%91)'unda ise homosisteinin yüksek olduğu (≥12 µmol/L) saptandı. Serum vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit düzeyi normal olan 8 olgunun ise tümünde homosistein yüksekti. Tedaviden ortalama 12 ay sonra VEP çekilen olguların %34'ünde (n=9/26), BERA çekilen olguların ise %12'sinde (n=3/26) halen ileti yavaşlaması vardı. Yaptığımız çalışmada megaloblastik anemiye neden olan en sık etkenin et ve diğer hayvansal besinlerden fakir diyetle beslenme (%90) olduğu saptandı. Anne sütü alan 17 olgunun %94'ünün (n=16/17:%94) annesinin et ve diğer hayvansal besinlerden fakir beslendiği, anne sütü almayan 26 olgunun ise tümünün vitamin B<sub>12</sub> ve folik asitten yetersiz beslendiği saptandı.

Anne ve çocukların vitamin B<sub>12</sub> ve folik asitten zengin et ve diğer hayvansal gıdalar ile beslenmesi, ailelerin sosyoekonomik ve kültürel durumlarının yükseltilmesi, dengeli beslenemeyen emziren annelere vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit desteğinde bulunulması, vitamin eksikliği bulunan olguların erken tanı ve tedavisi megaloblastik aneminin ve komplikasyonlarının önlenmesi açısından çok önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:**Çocuk, megaloblastik anemi, beslenme.

## SUMMARY

### **The Evaluation of Patients with Childhood Megaloblastic Anemia**

The aim of this study is to investigate the sociodemographic characteristics, clinical and laboratory findings, and treatment responses of children with megaloblastic anemia followed by the Division of Hematology, Department of Pediatrics, Uludag University Faculty of Medicine, Bursa, Turkey.

In this retrospective study, data were collected from medical records of the patients between January 1<sup>st</sup>, 1991 and May 1<sup>st</sup>, 2008. The study included a total of 43 children (23 males, 53% and 20 females, 47%). The mean age of the patients was 72±10.8 (1.4 to 204) months.

The most common presenting symptoms were weakness (42%), paleness (31%), petechia (9%) and convulsion (9%). On physical examination, the most common abnormal findings were paleness (84%), growth retardation (19%) and psychomotor retardation (19%). The mean birth weight of all patients was 3200±450 (2600 to 3850) grams and none had prematurity or SGA. Five of 9 patients with convulsions had known diagnosis of epilepsy with proper antiepileptic treatments. Other 4 patients epilepsy was developed during follow up. Psychomotor development was retarded in 9 (9 of 43; 21%) of all patients, in 7 (7 of 17; 41%) of those who were breastfed and in 6 (6 of 9; 67%) of those with convulsions. Psychomotor retardation was improved in 5 of 9 patients after treatment. Of 4 with unimproved psychomotor retardation, 2 had cerebral palsy; 4 had epilepsy. All of them had proper antiepileptic treatment (phenobarbital, carbamezapine and valproate). Eight patients also had iron deficiency anemia at time of diagnosis.

Fifty six percent of the parents completed only primary school and even 19% were illiterate. Of all families, 79% had a monthly income of less than 1000 YTL.

Baseline complete blood counts of the patients revealed bicytopenia in 12 (28%) and pancytopenia in 8 (19%). In 8 patients, MCV was below 85 and all of them had iron deficiency anemia with normal hemoglobin electrophoresis.

Laboratory investigations revealed low (<200 pg/ml) serum vitamin B<sub>12</sub> levels in 35 (81%), low (3 ng/ml) folic acid levels in 3 (7%) and high (≥12 μmol/L) serum homocysteine levels in 39 (91%) of 43 patients with megaloblastic anemia. In all of those with normal serum vitamin B<sub>12</sub> or folic acid levels, serum homocysteine levels were high.

Conduction velocities were still slowed in VEP in 34% (9 of 26) and in BERA in 12% (3 of 26) approximately 12 months after the completion of the treatments.

The most common reason (67%) for megaloblastic anemia was having a diet poor for meat and other animal foods. It was detected that in 94% of 17 patients who were breastfed, the mothers were eating a diet poor for meat and other animal products; and in all of 26 who were not breastfed, the mothers were eating a diet low in vitamin B<sub>12</sub> and folic acid.

For the prevention of megaloblastic anemia and its complications it is important that children and their mothers should eat a proper diet rich in meat and other animal products, socioeconomic and cultural levels of the families should be improved, vitamin B<sub>12</sub> and folic acid supplementation should be established for those nursing mother with unbalanced diet and the disease should be diagnosed and treated as early as possible.

**Key words:** Child, megaloblastic anemia, nutrition.

## GİRİŞ

Megaloblastik anemi, sıklıkla B<sub>12</sub> vitamini ve folik asit eksikliğine bağlı olarak DNA sentezinin bozulması sonucu ortaya çıkan, yetersiz eritropoezin olduğu bir grup hastalıktır (1).

Megaloblastik anemi düşünülmediğünün aksine nadir görülmemektedir ve oluştuğunda ciddi hematolojik, nörolojik, psikolojik, kardiyovasküler sistem ve gelişimle ilgili problemlere neden olmaktadır (2). Türkiye’de Baytan ve ark. (3) Bursa ilinde yapmış oldukları çalışmada %0,3, Katar ve ark. (4) Cizre’de yapmış oldukları çalışmada %0,97 oranında megaloblastik anemi tespit etmişlerdir. Ve bu oranlar sosyoekonomik durumun kötüleşmesi ile daha da artmaktadır. Ertaş ve ark. (5) tarafından Şanlıurfa’da sosyoekonomik durumu kötü olan bölgede aileleri tarafında sağlıklı kabul edilerek sağlıklı çocuk bakısı nedeniyle sağlık ocağına getirilen 6-11 aylık bebeklerin %40’ında, bu bebeklerin annelerinin ise %60’ında B<sub>12</sub> vitamini eksikliği saptanmış, aynı zamanda bu bebeklerin %77’sinde sosyal beceri, öğrenme becerisi, dil bilişsel ve psikomotor gelişme geriliği tespit edilmiş. Yine benzer şekilde Öncel ve ark. (6) Diyarbakır ilinde yaptıkları bir çalışmada 12-22 yaş gurubunda vitamin B<sub>12</sub> eksikliği %2,2, folik asit eksikliği ise %21,8 olarak saptanmıştır.

Çocukluk çağında megaloblastik anemi özellikle ilk iki yaşta, vitamin B<sub>12</sub> ve folik asitten fakir diyet ile beslenen annelerin bebeklerinde görülmektedir. Temel kaynak hayvansal ürünler olduğu için bunları az tüketen annelerin sütlerinde ve az et yiyen bebekler vitamin B<sub>12</sub> eksikliği için risk altındadır (2). Katar ve ark. (4) Diyarbakır’da yapmış oldukları çalışmada megaloblastik anemili olguların tamamının hayvansal proteinleri ya çok az tükettiği ya da hiç tüketmediği ve de yine tamamının düşük sosyoekonomik duruma sahip oldukları tespit edilmiş.

Çocuklarda B<sub>12</sub> vitamini eksikliği genellikle gelişme geriliği, irritabilite, güçsüzlük, yorgunluk hissi, büyümede yetersizlik gibi özgül olmayan bulgularla



ortaya çıkar. Diğer sık görülen bulgular; duysal kayıplar, hipotoni, konvülziyon, ataksi, kişilik değişiklikleri, okul başarisında düşme, depresyon ve glossittir (2). Çalışmamızda solukluk (%84), nöromotor gerilik (%21), büyüme geriliği (%19), hepatomegali ve/veya splenomegali (%11) en sık saptanan bulgulardır. Megaloblastik anemi özellikle gelişmekte olan ülkelerde anne sütündeki eksiklik nedeniyle ilk 2 yaş gurubunda anemi, nörolojik gelişimde gerilik ile bulgu verir (7). Her zaman makrositozla seyretmediğinden bazen tanı gözden kaçabilmektedir. Tedavi maliyeti oldukça düşük olmasına karşın, tedavide gecikme derin anemi ve nöromotor sekel, gelişme geriliği gibi geri dönüşsüz ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenle çocukluk çağında vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit eksikliğinin düşünülmesi, tanısının konulması ve tedavi edilmesi önemlidir (8).

## Anemilere Genel Yaklaşım

Anemi, eritrosit sayısı ve/veya hemoglobin düzeyinin sağlıklı kişilerdeki normal değerlerin altına inmesidir. Çocukların ortalama eritrosit ve hemoglobin (Hb) değerleri yaşa göre değişiklik gösterir (Tablo 1). Çocuklarda yaşa göre normal Hb değerlerinin 2 SD altı anemi kabul edilir (9).

**Tablo-1:** Yaşa göre eritrosit değerleri: ortalama ve normalin alt sınırı (-2SD) (10).

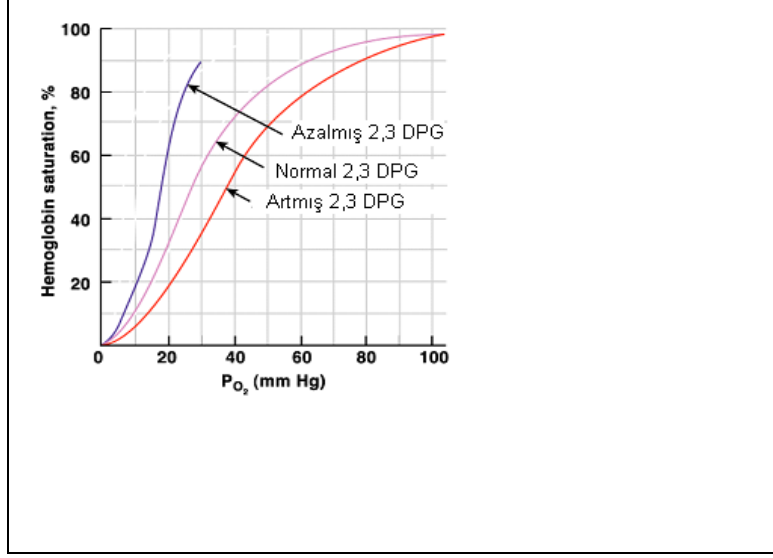
Yaş	Hb (g/dl)		htc (%)		RBC ( $10^{12}/l$ )		MCV (fl)	
	Ort	-2SD	Ort	-2SD	Ort	-2SD	Ort	-2SD
Kord. Kanı	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9	108	98
1-3 gün	18.5	14.5	56	45	5.3	4.0	108	95
1 hafta	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9	107	88
2 hafta	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6	105	86
1 ay	14	10	43	31	4.2	3.0	104	85
2 ay	11.5	9.5	35	28	3.8	2.7	96	77
3 ay	11.5	9.5	35	29	3.8	3.1	91	74
0.5-2 yıl	12	10.5	36	33	4.5	3.7	78	70
2-6 yıl	12.5	11.5	37	34	4.6	3.9	81	75
6-12 yıl	13.5	11.5	40	35	4.6	4.0	86	77
12-18 yıl								
Kız	14.0	12.0	41	36	4.6	4.0	90	80
erkek	14.5	13.0	43	37	4.9	4.5	88	78

Bazı patolojik durumlarda, siyanozlu kalp ya da pulmoner hastalıkta olduğu gibi veya oksijene yüksek affinitesi olan hemoglobin nedeniyle "normal sınırlar" içindeki Hb değerinde anemi bulunabilir. Bu durumlarda fizyolojik tanımlama daha uygundur. Anemi bir hastalıktan çok başka birincil olayların belirtisidir. Normal hemoglobin konsantrasyonu yüksek rakımlarda (solunan

oksijen içeriği daha dūřüktür) deniz düzeyine göre daha yüksektir. Erkeklerde puberteden sonra yüksek androjen düzeyleri eritrosit yapımını arttırdığı için hemoglobin düzeyleri daha yüksek bulunur (11).

Hemoglobin düzeyinin dūřüşü kanda oksijen taşıma kapasitesini azaltmakla beraber, bu düzey 7-8 g/dl'nin altına inmedikçe önemli fizyolojik değişiklikler ortaya çıkmaz. Bu değerin altında ise deri ve mukozaların solukluğu belirgindir (9).

Taşikardi, kalp atım hacminde artış, dokulara daha kolayca oksijen sağlamak üzere disosiasyon eğrisinde sağa kayış ve kan akımında vital organlara yönelik anemiye uyum sağlayan fizyolojik değişikliklerdir. Anemi, eritrosit metabolizmasını da etkiler ve eritrosit içi 2,3-difosfogliserat (2,3-DPG) artar (Şekil 1). Hemoglobin düzeyindeki azalışın yanısıra 2,3-DPG artışı oksijen disosiasyon eğrisinin sağa kaymasına neden olur. Böylece oksijen hemoglobinden daha kolay ayrılarak dokulara geçebilir. Nedeni ne olursa olsun uzun süre devam eden ağır anemi taşipne, taşikardi, kalp büyümesi ve konjestif kalp yetersizliği ile sonuçlanır (12). Akut gelişen anemi sıklıkla iyi kompanse edilemez ve nabzın hızlanması, kan akım üfürümü, azalmış egzersiz toleransı, baş ağrısı, aşırı uyku (özellikle bebeklerde), kötü beslenme ve senkop ile kendini gösterebilir. Transfüzyon kararını verirken kardiyovasküler ya da fonksiyonel bozulmanın boyutları değerlendirilmelidir (11).



**Şekil-1:** 2,3-Difosfogliserik asitin O<sub>2</sub>-Hb eğrisine etkisi

Anemi tespit edilen bir hastada doğru tanı, anemiye neden olan hastalığı da içermelidir. Diğer şekilde sadece bir bulgu saptanmış olur (13,14).

Hemoglobin ve hematokrit değerleri cins ve yaşla değiştiği gibi, diüurnal varyasyon gösterir. Aynı kişide sabah en yüksek değerler elde edilirken akşam saatlerinde en düşük değerler bulunur. Yalnız bu diurnal varyasyon çok fazla olmaz, nadiren 1 gr/dl'yi aşar, genellikle çok daha azdır. Bu günlük değişimlerin nedeni, muhtemelen plazma volümünde ki flüktüasyonlardır. Anemik bir hastanın ve tedaviye verdiği cevabın değerlendirilmesi yapılırken, hemoglobindeki diüurnal ve günlük değişimler dikkate alınmalıdır (15).

Anemi teşhisi koyarken kullandığımız bazı parametreler vardır:

**Ortalama eritrosit hacmi (OEH):** Kırmızı kürelerin volüm ortalamasını gösterir. Hematokrit/Kırmızı küre (KK) sayısı (litrede) formülü  $10^{13}$  ile çarpılarak hesaplanır ve femtolitre diye ifade edilir (13).

**Ortalama eritrosit hemoglobini (OEHb):** Her bir kırmızı küredeki hemoglobinin ortalama ağırlığıdır. Hücrenin büyüklüğü ve ayrıca hemoglobin miktarından da etkilenir. Pratikte  $5 \text{ Hb (g/dl)/KK}$  sayısı (litrede) formülü  $10^{13}$  ile çarpılarak hesaplanır ve pikogramla (pg) ifade edilir (13).

**Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (OEHK):** Kırmızı küre içerisindeki hemoglobinin ortalama konsantrasyonunu ifade eder. Hemoglobin değerinin hematokrite bölünmesi ile elde edilir (13).

**Kırmızı küre volüm dağılımı (RDW):** Bir kırmızı küre indeksidir. Kırmızı küre büyüklüklerinin birbirinden farklı oluşu ile ilgili elektronik sayıcılardan elde edilen bir rakam olup, eritrosit anizositozunu gösterir (13).

**Retikülosit sayısı:** Retikülositler, yeni doğmuş eritrositlerdir. Taşıdıkları RNA artıkları, bryan krezil mavisi veya yeni metilen mavisi ile supravital boyama ile boyanırlar ve bu şekilde sayılabilirler. Retikülosit sayısı genellikle eritrositlerin yüzdesi olarak oranla ifade edilir. Normalde %0,5-2 olarak sayılırlar. Artmış değerler kemik iliğinin eritropoetinle uyarılmış olduğunu gösterir. Retikülosit yüzdesi, eritrosit sayısındaki artmadan olduğu kadar eritrosit sayısındaki azalmadan da etkilenir. Bu nedenle retikülosit oranını anemiye göre düzeltmek gerekir (13).

Düzeltilmiş retikülosit oranı=ret. yüzdesi x hastanın hematokrit değeri / Normal hematokrit (Hct) (13).

Anemili bir hastada retikülosit sayısı artmışsa, kanama ya da ilik dışında bir hemoliz söz konusudur. Demir tedavisi, B<sub>12</sub> vitamin tedavisi ve folik asit tedavilerinden sonra da geçici bir retikülosit sayısı artışı saptanır (16).

### **Aneminin Fizyopatolojisi**

Aneminin bazı genel belirtileri vardır ve bunlar kanın dokulara oksijen taşıma kapasitesi ile ilgilidir. Kan, oksijenden başka, dokulardan akciğerlere karbondioksidi taşımakta ve nitrik oksidin tüm bedende dağılımına yardım etmektedir. Anemik hastalarda bu iki gazın taşınması eritrosit sayısından etkilenmemekte ve normal kalmaktadır. Kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalma ise doku hipoksisine yol açmakta ve bazı düzenleyici mekanizmaları harekete geçirmektedir (13).

Kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalmayı takiben, vücutta mevcut hemoglobinin en etkili bir şekilde kullanılabilmesi için bazı kompanse tuvar mekanizmalar ortaya çıkar. Bunlar, ilk önce eritrositlerde sonra dolaşım sisteminde görülür (13).

Bu mekanizmalar şöyle sıralanabilir;

**a.**Eritrositlerden dokulara verilen oksijenin artması: Her hemoglobin ünitesinin dokulara daha fazla oksijen vermesi ile sağlanır. Buradaki esas olay, kırmızı küre 2,3-difosfogliserat'ın artması ve Hb'le birleşmesi olup, bunun neticesinde de hemoglobinin oksijene olan afinitesinin azalmasıdır (13).

**b.**Kardiak çıkışın artması ve kanın dolaşım hızının artması: Bu da kalbin stroke volümünün artması ve bir dereceye kadar kalp hızının artması ile sağlanır (13).

**c.**Total kan volümünün idame edilmesi: Yeterli sirkülasyonun sürdürülebilmesi için plazma volümü artırılarak, total kan hacmi normal veya normale yakın tutulmaya çalışılır. Akut kan kaybını takiben, mayinin doku aralıklarından hızla kan dolaşımına geçmesiyle total kan volümü normal sınırlarda tutulmaya çalışılır; kronik anemilerde ise volüm ayarlanması sürekli olarak sağlanmakta olup, kan volümü normal veya normale yakındır (13).

**d.**Kan akışının yeniden düzenlenmesi: Oksijene gereksinimi az olan dokulardan, oksijene gereksinimi fazla olan dokulara kan akımının artırılması sağlanarak yapılır. Böylece deride kan akımı azalırken, beyinde ve kas dokusunda kan akımı artar (15).

## **Anemide Bulgular**

**Cilt bulguları:** Aneminin en göze çarpan bulgusu solukluktur. Solukluk ciltte gözükmekle birlikte, ağız içi mukozasında, konjonktivalarda, tırnak yatağında ve avuç içinde de gözükmektedir. Avuç içindeki çizgilerin kırmızı renginin kaybolması, hemoglobin miktarı hakkında kabaca bilgi verir. Hemoglobin miktarı 7-8 g/dL altında olduğunda el ayası çizgilerinin kırmızı rengi

kaybolur. Deri renginin, anemi haricinde başka faktörlere bağlı olarak da değişebileceği unutulmamalıdır (13).

Cilt rengini etkileyen faktörler:

- Dermis tabakasının arteriyol miktarı
- Arteriyollerin dilatasyon ve kontraksiyon durumu
- Kapiller içindeki kan miktarı
- Total hemoglobin miktarı
- Deri altı dokusunun niteliği ve içerdiği sıvı miktarı
- Cildin pigment miktarı
- Epidermiste ekzojen madde birikimi

Demir eksikliği anemisi olan şahısların tırnaklarında incelme, kırılma, düzleşme sık karşılaşılan bulgulardır. Demir eksikliği anemisinde kaşık tırnak oluşumu (koilonychia) zamanımızda pek görülmemektedir. Demir eksikliği anemisinde saçlarda seyrekleşme ve dökülme, cilt kırıışıklığında artma, dudak kenarlarında çatlaklar oluşabilmektedir (17).

**Dolaşım ve solunum sistemi bulguları:** Anemilerde kardiyovasküler bulgular, hipoksinin miyokarda etkisine, anemi öncesinde miyokardın kompensasyon kapasitesine ve yüksek kalp debisi durumuna bağlıdır. Bunlara bağlı olarak taşikardi, üfürümler, tansiyon arteryel değişiklikleri, nabız değişikliği, elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri saptanabilir. Yaşlı şahıslarda kardiyak adaptasyonun yeterli olmamasına bağlı olarak angina pektoris, miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetersizliği gelişebilir ve bunlara bağlı olarak semptom ve bulgular ortaya çıkabilir. Solunum sistemi bulguları, sıklıkla efor kapasitesinde azalma, dispne ve taşipnedir (14).

**Sindirim sistemi bulguları:** Anemili çocuklarda, iştahsızlık, bulantı, şişkinlik hissi, dispeptik yakınmalar saptanmakla birlikte, bu semptomlar genellikle anemiye oluşturan hastalığa bağlıdır. Disfaji, demir eksikliği anemisinin bir komponenti olabilir (Plummer-Wilson sendromu). Ağız mukozası soluktur.

Glossit, dil papillalarında atrofi, megaloblastik anemi veya demir eksikliği anemisinin bir bulgusudur. Diş eti hipertrofisi, ağız mukozasında infeksiyöz odaklar, hepatosplenomegali ve diğer bulgular nedensel hastalığa ait bulgular olarak saptanabilir (14).

**Santral sinir sistemi bulguları:** Baş ağrısı, baş dönmesi, gözlerinin önünde sinek uçuşması, kulak çınlaması ve kulaklarda basınç artışı hissi, bayılma, konsantrasyon yeteneğinin azalması, uykuya meyil anemili çocuklarda rastlanabilen bulgulardır (14).

### **Anemilerin Sınıflandırılması**

Anemiler başlıca 2 şekilde sınıflandırılabilirler:

1-Morfolojik sınıflandırma

2-Fizyopatolojik Sınıflama

### **Morfolojik Sınıflandırma**

Morfolojik olarak sınıflandırmada anemiler;

1-Normokrom normositer anemiler

2-Hipokrom mikrositer anemiler

3-Makrositer anemiler

olmak üzere 3 gruba ayrılır. Morfolojik sınıflandırmanın yapılabilmesi için Hb, Hct, eritrosit indekslerinden faydalanılır (18) (Tablo 2).



**Tablo-2:** Anemilerin morfolojik sınıflandırılması.

<b>Normokrom Normositer Anemiler</b>	<b>Hipokrom Mikrositer Anemiler (MCV&lt;80 fl; OEhb&lt;27 pg)</b>	<b>Makrositer Anemiler (MCV&gt;100 fl)</b>
Post hemorajik anemi	Demir eksikliği anemisi	B <sub>12</sub> vitamini eksikliği
Talasemi haricindeki hemolitik anemiler	Talasemiler	Folik asit eksikliği
Endokrin hastalık anemisi	Hemoglobinopatiler	Hereditör orotik asidüri
Böbrek hastalığı anemisi	Kronik hastalık anemisi	Tiamine yanıtı anemi
Karaciğer hastalığı anemisi	Kombine anemi	Miyelodisplastik sendrom
Kronik hastalık anemisi	Sideroblastik anemiler	Aplastik anemi
Erken dönem demir eksikliği	Kurşun zehirlenmesi	Hipotiroidi
Maskelenmiş megaloblastik anemi		Karaciğer hastalığı
Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemiler (ör: lösemi)		Diseritropoietik anemiler
Kemik iliği yetmezliği hastalıkları (ör: aplastik anemi, miyelodisplastik sendromlar)		Diamond-Blackfan sendromu

Megaloblastozisin nedenler Tablo 3'te verildi (19).

**Tablo-3:** Megaloblastozisin nedenleri.

**I. VİTAMİN B<sub>12</sub> (kobalamin) EKSİKLİĞİ**

**II. FOLAT EKSİKLİĞİ**

**III. DİĞER NEDENLER**

**A. DNA sentezi ile ilgili konjenital hastalıklar**

1. Orotik asidüri- primidin biyosentez kusuru var
2. Tiamine cevaplı megaloblastik anemi
3. Yüksek doz vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit tedavisine cevap veren konjenital ailesel megaloblastik anemi
4. Konjenital diseritropoetik anemi
5. Lesch-Nyhan sendromu

**B. DNA sentezinde kazanılmış defektler**

1. Karaciğer hastalığı
2. Sideroblastik anemi
3. Lösemi, özellikle akut myeloid lösemi
4. Aplastik anemi
5. Tedaviye yanıtızsız megaloblastik anemi

**C. İlaça bağlı megaloblastozis**

1. Pürin analogları (ör: 6-merkaptopürin, azatioprin, tioguanin)
2. Primidin analogları (5-flurourasil, 6-azaüridin)
3. Nükleotid redüktaz inhibitörleri (sitozin arabinozid, hidroksiüre)

**Fizyopatolojik Sınıflama**

Anemiler fizyopatolojik veya morfolojik özelliklerine göre sınıflandırılabilirler. Ayırıcı tanıda genellikle bu iki sınıflama birlikte kullanılır. Fizyopatolojik olarak anemiye neden olan hastalıklarda başlıca iki mekanizma söz konusudur: ya hangi nedenle olursa olsun yetersiz eritrosit veya hemoglobin

yapımı vardır, ya da eritrositler yıkım yani hemoliz veya kanama sonucu kaybedilmektedirler. Bazen birden fazla mekanizma anemi gelişmesine birlikte katkıda bulunabilir. Sıklıkla kısaca yapım azlığına bağlı anemiler olarak tanımlanan birinci grupta aslında eritropoietik aktivitenin yetersiz olduğu hastalıklar ile eritropoietik aktivitenin normal veya artmış olmasına rağmen, eritrosit üretiminin yeterli olmadığı olgunlaşma bozuklukları ve ineffectif eritropoieze seyreden hastalıklar iki önemli alt grup oluşturmaktadır ve Tablo 4'de iki ayrı grupta toplanmışlardır. Kan kaybı da hemolizden ayrı bir grup oluşturur (20).

**Tablo-4:** Anemilerin fizyopatolojik sınıflaması (20).

<p><b>A. Eritrosit yapımının azalmış olduğu durumlar</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Kemik iliği yetersizliği<ol style="list-style-type: none"><li>a. Aplastik anemi<ul style="list-style-type: none"><li>-Konjenital</li><li>-Edinsel</li></ul></li><li>b. Saf eritroid aplazi<ul style="list-style-type: none"><li>-Konjenital<ul style="list-style-type: none"><li>Diamond-Blackfan sendromu</li><li>Aase sendromu</li></ul></li><li>-Edinsel<ul style="list-style-type: none"><li>Çocukluk çağıının geçici eritroblastopenisi</li><li>Diğer</li></ul></li></ul></li><li>c. Kemik iliği alanının daraltılması<ul style="list-style-type: none"><li>-Maligniteler</li><li>-Osteopetrosis</li><li>-Miyelofibrosis<ul style="list-style-type: none"><li>Kronik böbrek hastalığı</li><li>D vitamini eksikliği</li></ul></li></ul></li><li>d. Pankreas yetersizliği- kemik iliği hipoplazisi sendromu</li></ol></li><li>2. Yetersiz eritropoietin yapımı<ol style="list-style-type: none"><li>a. Kronik böbrek hastalığı</li><li>b. Hipotiroidi, hipofiz yetersizliği</li><li>c. Kronik inflamasyon</li><li>d. Protein malnütrisyonu</li><li>e. Düşük oksijen affiniteli hemoglobin mutantları</li></ol></li></ol>
---

## **B. Eritrosit olgunlaşma bozuklukları ve ineffektif eritropoez**

1. Sitoplazmik olgunlaşma bozuklukları
  - a. Demir eksikliği
  - b. Talasemi sendromları
  - c. Sideroblastik anemiler
  - d. Kurşun zehirlenmesi
2. Nüve olgunlaşma bozuklukları
  - a. B<sub>12</sub> vitamini eksikliği
  - b. Folik asit eksikliği
  - c. Tiamine yanıtı megaloblastik anemi
  - d. Folat metabolizmasının herediter anomalileri
  - e. Orotik asidüri
3. Primer diseritropoietik anemiler (Tip I, II, III, IV)
4. Eritropoietik protoporfiri
5. Refrakter sideroblastik anemi ve pankreas disfonksiyonu

## **C. Hemolitik anemiler**

1. Hemoglobin defektleri
  - a. Yapısal mutantlar
  - b. Talasemi sendromları
2. Eritrosit membran defektleri
3. Metabolik eritrosit defektleri
4. İmmün hemolitik anemiler
5. Eritrositlere mekanik hasar
6. Eritrositlere termal hasar
7. Oksidanla uyarılan eritrosit hasarı
8. Enfeksiyonlara bağlı eritrosit hasarı
9. Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
10. Plasma lipidlerine bağlı eritrosit membran defekti

## **D. Kan kaybı**

### **Megaloblastik Anemiler**

Megaloblastik anemiler, sıklıkla eritrosit morfoloji ve matürasyon bozukluğu gösterirler. Eritrositler gelişimin her evresinde normalden daha büyük olup, ince ince dağılmış nükleer kromatin ve çekirdek ile sitoplazma arasındaki asenkron matürasyon ile karakterizedir ve bu nükleer progresyondaki gecikme

sonraki hücre bölünmelerinde daha da belirgin hale gelir. Kemik iliğinde dev metamiyelositler ve çomaklar da bulunur. Bütün megaloblastik anemiler yetersiz eritropoez ile karakterizedir. Yetersiz eritropoez; erken hücre ölümünü ve ilikten azalmış eritrosit çıkışını içeren ve sonuçta anemi ile sonuçlanan aktif eritropoezi tanımlayan kinetik bir terimdir. Periferik kanda eritrositler büyük (artmış ortalama hücre hacmi, MCV) ve sık olarak ovaldir. Bir başka karakteristik özellik ise hipersegmente nötrofillerdir ( 5'ten fazla 5 loblu ya da 6 loblu 1 nötrofil). Çocukluk çağı megaloblastik anemilerinin çoğu folik asit ve vitamin B<sub>12</sub> eksikliğinden, nadir olarak ise doğumsal metabolik hastalıklardan kaynaklanır. Hem vitamin B<sub>12</sub> hem de folat nükleoproteinlerin sentezinde gerekirler ve eksiklikleri büyük oranda DNA, daha az oranda RNA ve protein defektif sentezi ile sonuçlanır. Beslenme ile alakalı megaloblastik anemiler dünya çapında önemli bir sorundur. Megaloblastik aneminin nedenleri tablo 5'te özetlendi (21).

**Tablo-5:** Megaloblastik aneminin nedenleri (20).

<p><b><u>VİTAMİN B<sub>12</sub> (KOBALAMİN)</u></b></p> <p><b>Yetersiz alım</b></p> <p>Katı vejeteryanlar Annede eksikliğe bağlı fetüs veya bebeğin etkilenmesi</p> <p><b>Absorbsiyonda defekt</b></p> <p><i>Yetersiz Gastrik İntrinsik Faktöre Bağlı</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Pernisiyöz anemi</li><li>-Gasrit</li><li>-Total gastrektomi</li><li>-İntrinsik faktör gen mutasyonu</li></ul> <p><i>Aklorhidri ve Pepsin yetersizliği</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Cerrahi rezeksiyon ya da terminal ileumun baypas edilmesi</li><li>-Rejyonel enterit (Crohn hastalığı)</li><li>-Tropikal ya da non-tropikal sprue</li><li>-İnfiltratif hastalıklar (Whipple sendromu, lenfoma)</li><li>-Parazite bağlı (balık tenyası, kör loop sendromu)</li><li>-İmerslund-Grasbeck sendromu</li><li>-İlaçlar (kolşisin, PAS, neomisin)</li><li>-Transkobalamin II eksikliği</li></ul>
---

**Transport defektleri**

Transkobalamin II eksikliği

**FOLATLAR****Yetersiz Alım**

Yetersiz veya fakir diyet

Maternal eksikliğe bağlı fetüs veya bebeğin etkilenmesi

**Absorbsiyon Defekti**

Kalıtsal (Kalıtsal folat malabsorbsiyonu)

Tropikal ve nontropikal sprue

İnce bağırsağın infiltratif hastalıkları (Whipple sendromu, lenfoma)

**Artmış gereksinim**

Alkolizm

Gebelik

Laktasyon

Hemolitik anemi

Hipertiroidizm

Antikonvülzan terapi

Lesch-Nyhan sendromu

Prematürite

Homosistinüri

Birinci trimestirda nöral tüp gelişmesi

**Folat İnhibitörleri**

Antifolatlar (metotreksat, primethamin, trimethoprim)

Sulfonlar

**DIĞER NEDENLER****Pürin ve Primidin Sentez Defektleri**

Kalıtsal

-Orotik asidüri

Kazanılmış

-Myeloid displazi ve lösemi

-İlaça bağlı

-HİV enfeksiyonu

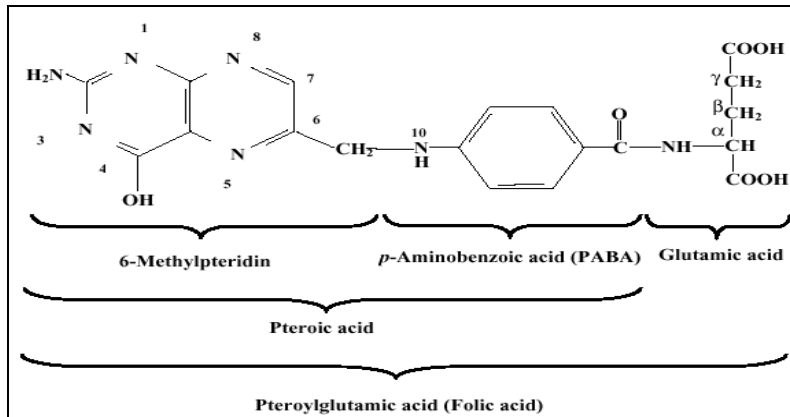
**Diğer**

Tiamine cevaplı anemi

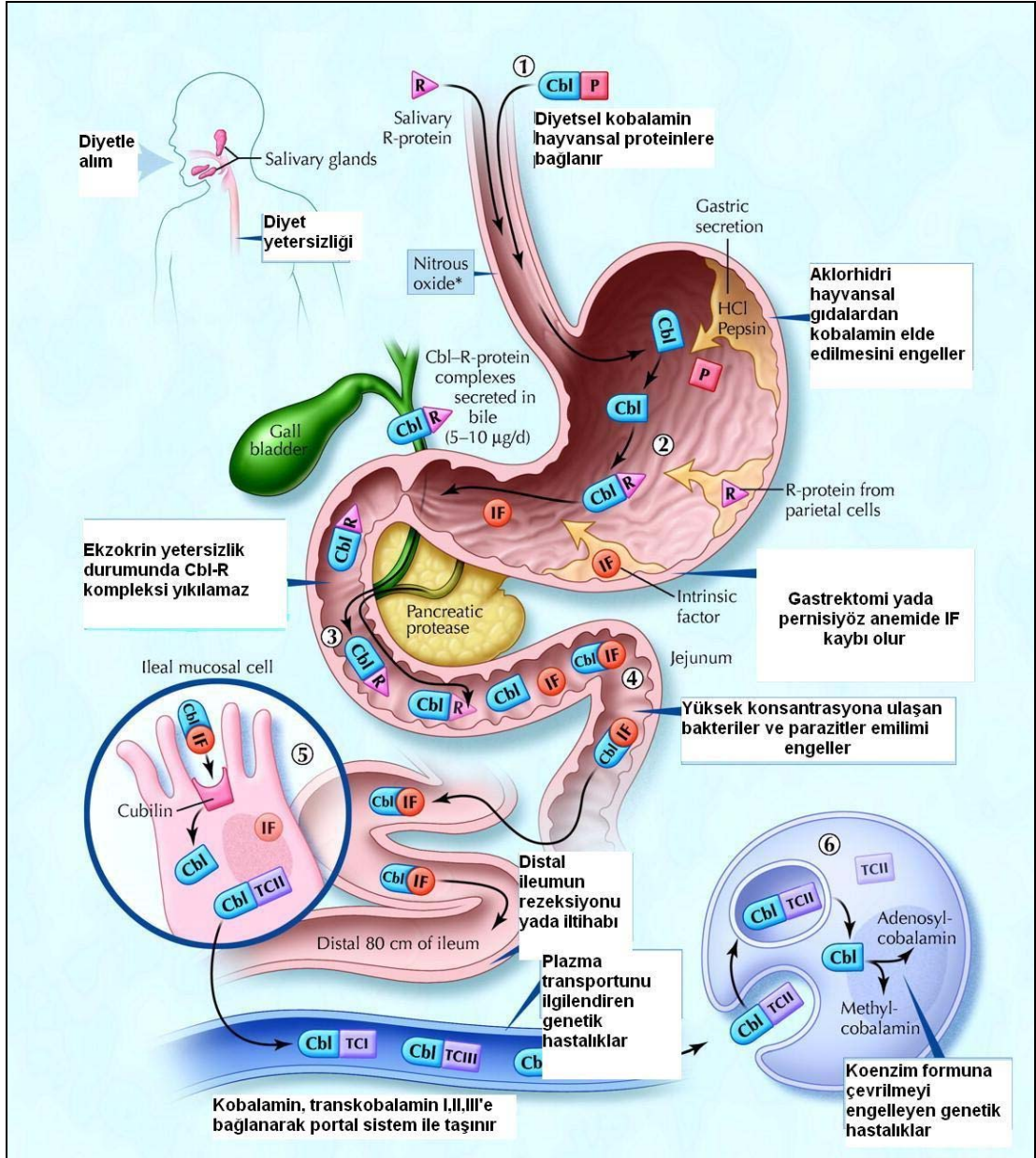
Pridoksine cevaplı anemi

## Vitamin B<sub>12</sub> Eksikliği

B<sub>12</sub> vitamini daha çok hayvan kökenli yiyeceklerdeki mikroorganizmalar tarafından üretilmiş olan kobalaminden (Şekil 2) köken alır. İnsanlar B<sub>12</sub> vitamini sentez edemezler. Kobalaminler mide asiditesinde salınarak R proteinleri ve intrinsek faktörle birleşip duodenuma geçer ve burada pankreatik proteinazlarla R proteinleri yıkılıp spesifik İF-kobalamin reseptörleri aracılığıyla distal ileumdan emilir (Şekil 3). Buna ek olarak yüksek doz sonrası bir miktar vitamin B<sub>12</sub> intestinal mukoza ve ağızdan emilebilir. Plazmada kobalamin transkobalamin (TC) II adlı taşıyıcı proteine bağlanarak karaciğer, kemik iliği ve diğer doku depo alanlarına gider. TC-II hücrelere reseptör yardımıyla endositoz ile girer ve kobalamin DNA sentezi ve metil grupları transferinde görev yapan aktif formlara dönüşür. Plazma diğer vitamin B<sub>12</sub> bağlayan proteinleride; TC-I ve TC-III içerir. Bu son iki transkobalamin formu spesifik taşıma görevleri olmayıp doku vitamin B<sub>12</sub> düzeylerini yansıtır. Gerçekte serumdaki vitamin B<sub>12</sub>'nin hemen hemen tamamı TC-I ve TC-III'e bağlıdır ve serum B<sub>12</sub> konsantrasyonunu ölçmek aslında bu vitaminin depo halini yansıtır. Folat depolarının aksine çocuk ve erişkinlerdeki yeterli B<sub>12</sub> depoları 3-5 yılda sonlanır. Ancak düşük B<sub>12</sub> deposu olan annelerden doğan bebekler yaşamlarının ilk 4-5 aylık süresinde kobalamin eksikliğinin klinik bulgularını gösterirler (20,21).



Şekil-2: Vitamin B<sub>12</sub>'nin yapısı



**Şekil-3:** Vitamin B<sub>12</sub>'nin emilimi: Cbl: Kobalamin; P:protein; R:reseptör; IF:intrinsik faktör; TC:transkobalamin

### Vitamin B<sub>12</sub>'nin Metabolizması

DNA sentezini ilgilendiren kimyasal reaksiyonlarda önemli bir koenzim rolü üstlenen B<sub>12</sub> vitamini özellikle normal hematopoezin idamesi ve sinir sisteminin devamlılığının sağlanması için çok gereklidir (22).

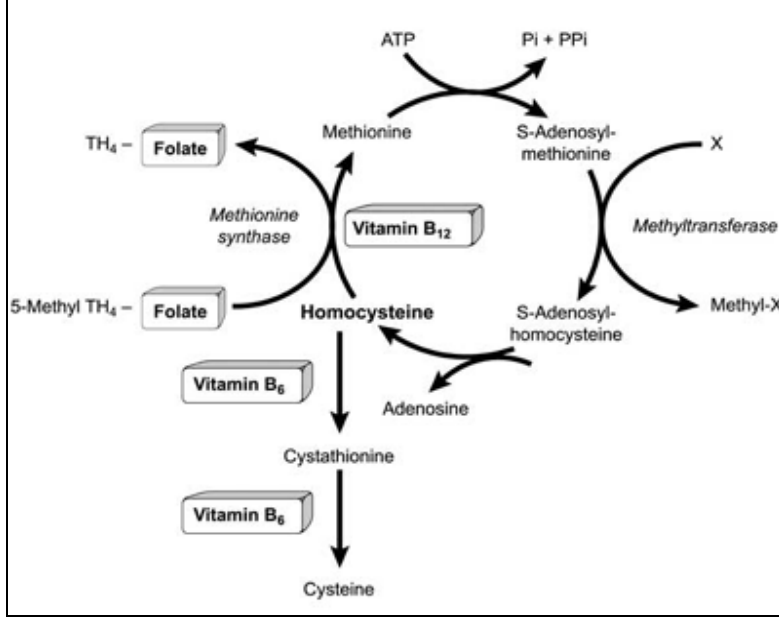


Aslında bir korinoid olan B<sub>12</sub> vitamini hemoglobindeki hem molekülüne benzer bir yapıdadır. Ortada bir kobalt atomuna bağlı dört pirol halkalı bir korin çekirdeği ve bir nükleotid içerir (Şekil 2). Kimyasal olarak B<sub>12</sub> vitamini sadece siyanokobalamin anlamına gelir. Beslenme ve farmakoloji literatüründe ise insanlarda aktif olan tüm kobamidler B<sub>12</sub> vitamini başlığı altındadırlar. Hematolojide ise kobalamin ve B<sub>12</sub> 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 kobalamindir. Hidroksokobalamin ise bu ikisine dönüşebilmektedir. Siyanokobalaminin aktif olabilmesi için ise taşıdığı –CN ekinden ayrılması gerekmektedir (20,21)

Plazmadaki B<sub>12</sub> vitamini daha ziyade metilkobalamin şeklindedir ve transkobalaminler (TC) ile bağlıdır. TC-II ile bağlı şekli plazma kobalaminlerinin %10-30'unu oluşturur ve fizyolojik olarak çok önemlidir. Eksikliği ciddi bir megaloblastik anemi nedenidir. Diğer transkobalaminlerden TC-I daha ziyade bir depo fonksiyonu içermekte ve B<sub>12</sub> vitamininin %90 kadarına bağlayabilmektedir. TC-III ise TC-I'e benzemekte ancak çok düşük miktarda B<sub>12</sub> vitamini bağlamaktadır. TC-II karaciğer, endotel, fibroblast, makrofaj gibi hücrelerde yapılırken TC-I ve TC-III granülositler tarafından sentez edilirler (20,22).

İnsanlarda B<sub>12</sub> vitaminine bağımlı iki reaksiyon bilinmektedir. Bunlardan birincisi metilmalonil koenzim A'dan süksinil koenzim A oluşumudur. Bir diğer reaksiyon ise homosistein'den metyonin oluşum sürecidir. Bu reaksiyon hem B<sub>12</sub> vitaminine, hem de bir folat koenzimi olan ve reaksiyona bir metil transferi amacıyla katılan metiltetrahidrofolat'a (metil-FH<sub>4</sub>) ihtiyaç duyar (Şekil 4) (20,22).

B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinde homosistein'in metyonin dönüşümü gerçekleşemez ve metil-FH<sub>4</sub> ise FH<sub>4</sub> haline değişemez. Metyonin eksikliğinin sonucu olarak S-adenosilmetyonin (SAM) açığı meydana gelir. SAM myelin için de gerekli olabilen bazı transmetilasyon reaksiyonlarında yer alır. Bu durum B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinde oluşan nöropatileri açıklamada ileri sürülen hipotezin de temelini oluşturmaktadır (20,22).



**Şekil-4:** Vitamin B<sub>12</sub> metabolizması.

### Etiyoloji

Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği diyetle yetersiz vitamin alımı, mideden IF sekresyonunun olmaması, IF-kobalaminin barsaktan bozulmuş emilimi ya da vitamin B<sub>12</sub> taşıyıcı protein eksikliğinden dolayı oluşabilir (20,21).

Yetersiz Vitamin B<sub>12</sub> Alımı: Vitamin B<sub>12</sub> birçok besin maddesinde bulunduğu için diyetdeki eksikliği nadirdir. Hiçbir hayvan ürününün tüketilmediği çok uç diyetdeki kısıtlama vakalarında görülebilir. Pernisiyöz anemisi olan annelerden anne sütüyle beslenen bebeklerde diyetsel vitamin B<sub>12</sub> eksikliği sonucu megaloblastik anemi görülebilir. Maternal pernisiyöz anemide makrositer hücreler olsun olmasın düşmüş serum vitamin B<sub>12</sub> ile anlaşılabilir. Çocukluk çağı megaloblastik anemisinin bu sebebi genellikle yaşamın ilk yıllarında görülür (20,21).

İntrensek Faktör Eksikliği: Konjenital pernisiyöz anemi gastrik IF sekresyonunun yapılamadığı ya da fonksiyonel olarak anormal bir IF'ün salgılandığı nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Midenin histolojik olarak normal olması ve normal asit salgılamasına devam etmesi ile

erişkinlerdeki tipik hastalıktan farklıdır. Pariyetal hücrelere karşı antikorlar ve ilgili hiçbir endokrin hastalık yoktur. Bir yaş civarında juvenil pernisiyöz aneminin bulguları belli olmaya başlar. Bu zaman farkı anne karnında kazanılan vitamin B<sub>12</sub> depolarının tükenmesiyle aynı ana karşılık gelir. Anemi ciddi boyutlara ulaştıkça, güçsüzlük, huzursuzluk, iştahsızlık ve kayıtsızlık ortaya çıkar. Dil düz, kırmızı ve ağrılıdır. Nörolojik bulgular; ataksi, parestezi, hiporefleksi, babinski yanıtlarını ve klonusu içerir. Juvenil pernisiyöz anemi daha büyük çocuklarda görülen nadir bir hastalıktır. Erişkin tip pernisiyöz anemiye benzer immunolojik bir hastalıktır. Gastrik mukoza atrofisi, aklorhidri ile serumda IF ve paryetal hücrelere karşı antikorlar bulunabilir. Bu çocuklarda ek immunolojik bozukluklar, kutanöz kandidiyazis, hipoparatiroidi ve diğer endokrin eksiklikler görülebilir. Anormal schilling testi sonucu dışardan IF eklenmesi ile düzelir. Bu hastalara düzenli olarak parenteral vitamin B<sub>12</sub> verilmelidir. Gastrik cerrahi intrensek faktör eksikliğine sebep olabilir ve maruz kalan bireylere ömür boyu parenteral vitamin B<sub>12</sub> desteği verilir (20,21).

Bozulmuş Vitamin B<sub>12</sub> Emilimi: Rejyonel enterit ya da neonatal nekrotizan enterokolit gibi enflamatuvar hastalığı olan hastalar bozulmuş vitamin B<sub>12</sub> emilimine sahip olabilirler. Terminal ileumu cerrahi olarak çıkarılmış hastalarda vitamin B<sub>12</sub>'nin emilmediğine dair kanır varsa ömür boyu parenteral uygulama yapılmalıdır. İnce barsaktaki duplikasyonlar ya da divertiküller içinde aşırı büyüyen intestinal bakteriler IF-vitamin B<sub>12</sub> kompleksini ayırarak veya vitaminin tüketimini artırarak ya da vitamin ile yarışarak (kompetisyon) vitamin B<sub>12</sub> eksikliğine yol açabilir. Bu vakalarda hematolojik yanıt uygun antibiyotik tedavisinden sonra olur. Aynı mekanizmalar üst barsağın Difillobotrium Latum isimli tenya ile enfestasyonu sonucunda da geçerlidir. Bu durumlarda megaloblastik anemi gelişirse; mide sıvısı IF içerirken, serum vitamin B<sub>12</sub> seviyesi düşer ve anormal Shilling test sonucu dışardan IF eklenmesiyle düzelmez (20,21).

Terminal ileumdaki IF- B<sub>12</sub> reseptör kompleksindeki ailesel eksiklik ya da defekti bazı durumlarda proteinüri (İmerslund-Grasbeck sendromu) ile birlikte

rapor edilmiştir. Radyoizotop çalışmasıyla etkilenen hastaların idrarlarında azalmış reseptör aktivitesi saptanabilir. Mide histolojisi normaldir ve sekresyonlarında asit ve IF bulunur. Bu otozomal resesif hastalık kromozom 10p12.1 üzerindeki CUBN genindeki defektler sonucu oluşur ve sonuçta IF- B<sub>12</sub> reseptörü ekspresyonu azalır. Aylık parenteral vitamin B<sub>12</sub> tedavisi eksikliği düzeltir (20,22).

Vitamin B<sub>12</sub> Transport Proteini Eksikliği: Transkobalamin II eksikliği azalmış kobalamin kullanımından dolayı nadir olarak megaloblastik anemiye yol açar. TC-II vitamin B<sub>12</sub> için temel fizyolojik taşıma aracıdır. TC-II'nin B<sub>12</sub> taşınmasındaki rolü transferin (Tf) ile demir arasındaki ilişkiye benzer ve B<sub>12</sub> ile Fe ihtiyacı olan hücreler üzerinde spesifik TC ve Tf reseptörleri taşırlar. Konjenital eksikliği otozomal resesif olarak kalıtılır ve B<sub>12</sub> emilimi ile taşınması bozuktur. Çoğu hastada TC-II hiç yoktur. Ama bazıları fonksiyonel olarak defektif formlara sahiptir. Serum vitamin B<sub>12</sub> seviyesi normaldir, çünkü kobalaminin depo formları olan TC-I ve TC-III etkilenmemiştir. Bu hastalık genellikle yaşamın ilk haftalarında ortaya çıkar. Karakteristik olarak büyüememe, ishal, kusma, glossit, nörolojik bozukluklar ve megaloblastik anemi görülür. Bu hastalığın tanısı, başka bir doğumsal metabolik hastalığın tanısı olmadığı durumlarda serum B<sub>12</sub> ve folat seviyeleri normalken şiddetli megaloblastik anemisi varlığında düşünülmelidir. Kesin tanı TC-II için yapılan spesifik testlerle konur. Kobalaminden yararlanmak için serum vitamin B<sub>12</sub> seviyeleri yüksek tutulmalıdır. Bu yüzden hastalığın tedavisi haftada iki kez yüksek doz parenteral vitamin B<sub>12</sub> dir. Bu sık ve yüksek doz kobalamin transport eksikliğinin üstesinden gelir. Eğer bebekte tedavi sağlanmaz ise hastaların büyük bir kısmı kaybedilir (20,21).

### **Klinik Bulgular**

Kobalamin eksikliği olan çocuklar güçsüzlük, yorgunluk, büyüememe ve huzursuzluk gibi spesifik olmayan bulgular gösterirler. Diğer sık bulgular; solukluk, ishal, kusma, glossit ve ikterdir. Paresteziler, duyu kusurları, hipotoni, konvulziyonlar, gelişimsel gerileme ve nöropsikiyatrik değişiklikler gibi nörolojik

bulgularında oluşabilir. Vitamin B<sub>12</sub> eksikliğine bağlı nörolojik problemler hiçbir hematolojik problem olmadan da görülebilir (20,21).

### **Laboratuvar Bulguları**

Folat ve kobalamin eksikliğinin hematolojik bulguları aynıdır. Kobalamin eksikliğine bağlı anemi makrositer olup eritrositlerde makroovulositoz belirgindir. Nötrofiller büyük ve hipersegmente olabilir. İleri vakalarda ise aplastik anemi yada lösemiye taklit eden nötropeni ve trombositopeni görülebilir. Serum vitamin B<sub>12</sub> seviyesi 200 pg/ml' nin altındadır. Serum demir ve folik asit konsantrasyonları normal veya artmıştır. Serum LDH seviyesi belirgin olarak artmıştır. Bilirubin seviyelerinde de hafif yükselmeler (2-3 mg/dl) bulunabilir. İdrarda aşırı metilmalonik asit atılımı (normal miktarı: 0-3,5 mg/24 saat) B<sub>12</sub> eksikliğinin güvenilir ve sensitif bir indeksidir (20,21).

### **Tanı**

Vitamin B<sub>12</sub> eksikliğinin spesifik nedeni klinik öyküden genellikle anlaşılır. Vitamin B<sub>12</sub> emiliminin azaldığı ve sebebinin belli oranda açıklanabildiği vakalarda daha fazla araştırma yapmadan uygun tedaviye başlamak daha iyi olabilir. Diyetsel eksikliğin bir faktör olabileceği çok küçük çocuklarda annenin anemi ve vitamin B<sub>12</sub> için araştırılması sonuç verebilir. Eğer azalmış serum vitamin B<sub>12</sub> değerlerinin açık bir nedeni yok ise vitamin B<sub>12</sub> emilimi Schilling testiyle değerlendirilir. Normal bir kişi 57 Co ile işaretlenmiş az miktarda vitamin B<sub>12</sub> aldığıında mide sekresyonunda radyoaktif vitamin IF ile birleşip emilimin olduğu terminal ileuma geçer. Emilen vitamin TC' ye bağlanıp dokulara gittiği için idrarla normalde hiç veya çok az oranda atılır. Eğer 2 saat sonra yüksek doz radyoaktif olmayan vitamin B<sub>12</sub> parenteral olarak enjekte edilirse (flushing doz) 24 saat içinde önceden emilmiş radyoaktif vitaminin %10 ila 30'u idrarda gözükmeğe başlar. Pernisiyöz anemili çocuklar bu koşullar altında %2 ve daha azını atabilir. Vitamin B<sub>12</sub> emilim bozukluğunun temeli IF eksikliği demek için ikinci bir radyoaktif vitamin B<sub>12</sub> ile birlikte 30 mg IF verilir. Normal miktarda radyoaktif vitamin şimdi emilmeli ve idrarla atılmalıdır. Öte yandan vitamin B<sub>12</sub> emilim bozukluğunun nedeni reseptör eksikliği yada diğer intestinal nedenler ise

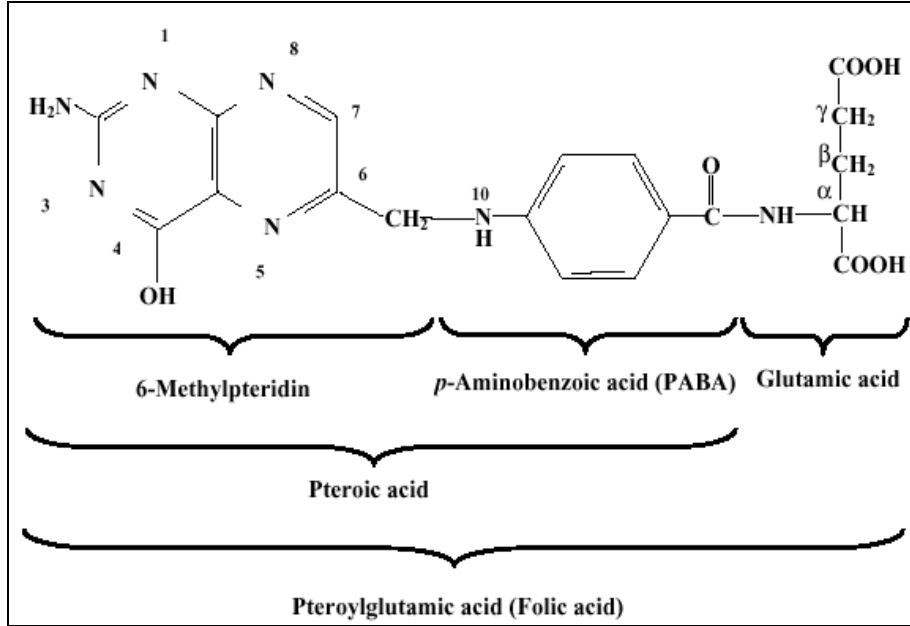
IF ile emilimde hiçbir ilerleme olmaz. Pernisiyöz anemili hastalarda tedavi hastalığın nörolojik ve hematolojik bulgularını tamamen düzeltse bile schilling test sonucu tamamen anormal kalır (20,22).

### **Tedavi**

Eşlik eden enflamatuvar bir hastalık olmadığı müddetçe parenteral vitamin B<sub>12</sub> (1 mg) verilmesinin ardından genellikle 2-4 gün içindeki retikülositoz ile beraber tam bir hematolojik yanıt oluşur. Vitamin B<sub>12</sub> gereksinimi 1-5 mcg/gündür ve hematolojik yanıt bu küçük dozlar ile gerçekleşir. Yani vitamin B<sub>12</sub> eksikliği tanısında şüpheye düşüldüğü zaman bu mini doz kullanım terapötik test olarak uygulanabilir. Eğer nörolojik bulgularda varsa en az 2 hafta günlük 1 mg intramuskuler olarak yapılmalıdır. Aylık 1 mg intramuskular vitamin B<sub>12</sub> hayat boyu gerekli olacak devam tedavisi için yeterlidir. Oral tedavi yüksek dozlarda mukozal diffüzyon nedeniyle başarılı olabilir ama genellikle emilim belirsizliği nedeniyle tavsiye edilmez (20,21).

### **Folik Asit Eksikliği**

Folatlar yeşil sebzeler, meyveler, hayvan organları (karaciğer, böbrek gibi) birçok yiyeceklerde bol miktarda bulunmaktadır. Folatlar ısıya duyarlıdır ve suda çözünür; sonuç olarak folat kaynaklarını ısıtmak ve kaynatmak azalmış vitamin miktarına yol açar. Doğal folatlar poliglutamatl formda bulunurlar ve monoglutamatl (folik asit) türlere göre daha az emilirler. Barsak villüslerindeki folat konjugaz aktivitesi, poliglutamatların monoglutamatlara dönüşümüne yardımcı olarak emilimlerini artırır. Folik asit, tüm ince barsak boyunca emilir ve aktif enterohepatik dolaşıma katılır. Plazmada folatın büyük çoğunluğu albümine gevşek olarak bağlanır. Folik asit biyolojik olarak aktif değildir ve dihidrofolat redüktaz tarafından tetrahidrofolata indirgenir ve hücre içine alınır, poliglutamata dönüştürülür. Vücut folat depoları sınırlıdır ve iki üç aylık folatsız diyetten sonra megaloblastik anemi gelişebilir. Folik asidin yapısı şekil 5'de görülmektedir (20,21).



**Şekil-5:** Folik asidin yapısı.

### Folik Asidin Metabolizması

Folik asit hem pteroyl glutamik asit hem de benzer nutrisyonel etkileri olan bir grup bileşiği (folat) ifade etmek üzere kullanılan bir terimdir. B grubu vitaminler arasında yer alır. Doğal folatların çoğunluğu poliglutamat şeklindedir. Metabolik reaksiyonlara katılabilmesi için poliglutamat folatın dihidro ve tetrahidrofolat şekline indirgenmesi gerekir (20,22).

Bitkiler ve bazı mikroorganizmalar tarafından üretilirler. Folat değeri yüksek besinler yeşil yapraklı sebzeler, karaciğer ve böbrek gibi parenkimatöz organlar ve mayalardır. Keçi sütü folik asitten fakir bir besindir. İnsan sütü veya hazır bebek mamalarında ise folik asit mevcuttur. Kaynatma veya pişirme sırasında ise bu vitaminin %50-90'ı kaybolmaktadır. Normal gereksinim yaşamın ilk on yılında 3,6 mg/kg/gün, daha sonra ise 3 mg/kg/gün düzeyinde dUMP'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 (20,22).

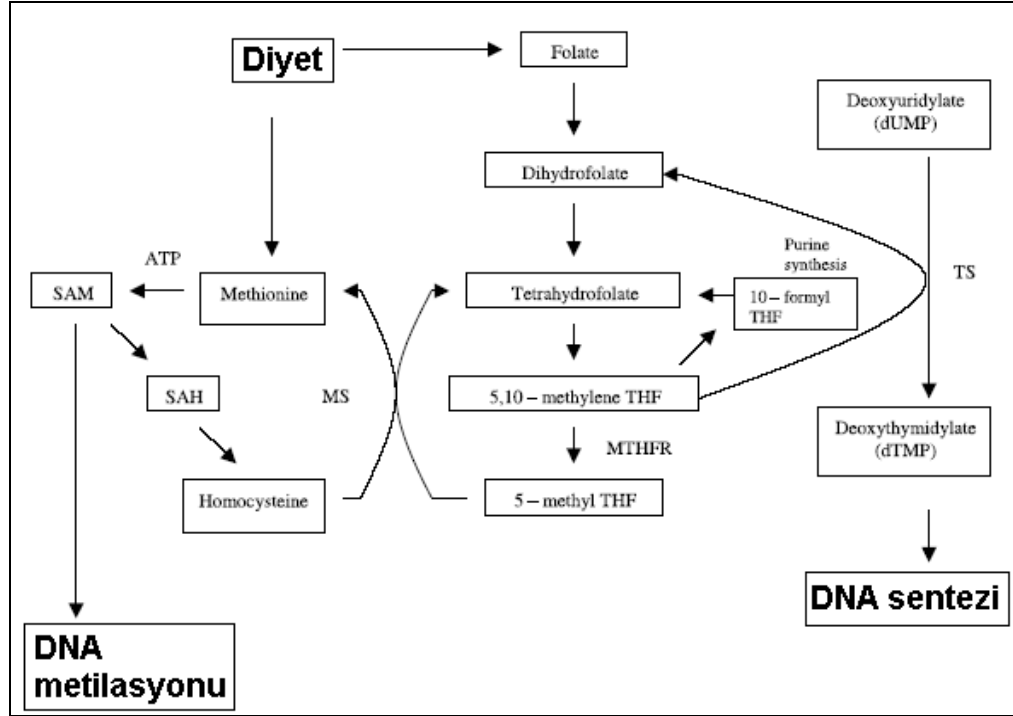
Folat emilim yeri esas olarak jejunumdur. Emilim için poliglutamatlar önce mukozanın fırçamsı sınırında bulunan folat hidrolaz adlı enzim ile monoglutamat haline dönüştürülür. Emilen folatlar dolaşıma katılmadan önce hücre içi hidrolaz tarafından hidrolize edilirler. Çoğunluğu metiltetrahidrofolat'a dönüştürülür. Folat için ayrıca enterohepatik dolaşım da söz konusudur ve alkol bu dolaşımı engeller (20,22).

Serumda metiltetrahidrofolat monoglutamat halinde serbest veya bir kısmı proteinlere bağlı olarak dolaşırlar. Normalde serum folat düzeyi mikrobiyolojik metodla tayin edildiğinde 6-21 mcg/L, eritrosit folatı ise 160-640 mcg/L (eritrosit hacmi) düzeyindedir. Serum folatının 3 mcg/L, eritrosit folatının 140 mcg/L altına inmesi folat eksikliği anlamını taşır (20,22).

Total vücut folatı 5-20 mg kadardır ve çoğunluğu metiltetrahidrofolat 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 makrovalositozu, kemik iliğinde megaloblastik değişim ve 4-5 ay içinde anemi izler (20,22).

Folat koenzimleri 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 tetrahidrofolat dihidrofolat'a dönüşür. Dihidrofolat ise tekrar kullanılabilmesi için tetrahidrofolat'a dönüşmek zorundadır. Bu dönüşüm için ise dihidrofolat redüktaz enzimine ve NADPH'a gereksinim vardır (Şekil 6) (20,22).





**Şekil-6:** Folik asit metabolizması. SAM:S-adenozilmetiyonin; SAH:s-adenozilhistidin; MS: Metiyonin sentetaz; TS: Timidilat sentetaz.

### Klinik Bulgular

Çok düşük doğum ağırlıklılarda hafif megaloblastik anemi bildirilmiştir ve rutin olarak folik asit desteği tavsiye edilir. Megaloblastik anemi ve demir eksikliği anemisi kötü beslenen bebeklerde beraber görülebilirken, ilki diğerine nazaran daha erken ortaya çıkar ve 4-7 aylarda zirve yapar. Folat eksikliğinden etkilenen bebekler aneminin genel özellikleri dışında huzursuz, yeterli kilo almakta başarısız ve kronik ishali olan bebeklerdir. İlerlemiş vakalarda trombositopeniye bağlı hemorajiler görülür. Folat eksikliği olan büyük çocuklarda semptom ve bulgular ya anemiyle ya da vitamin eksikliklerine yol açan patolojik olaylarla ilgilidir. Folik asit eksikliği kwashiorkor, marasmus ve sprue hastalığına eşlik edebilir (20,22).

### Etiyoloji

Folik asit eksikliği; yetersiz folat alımı, azalmış folat emilimi, edinsel veya konjenital folat metabolizma bozukluğu sonucunda oluşabilir (20,22).

Yetersiz Folat Alımı: Azalmış folat alımına bağlı anemi genelde artmış vitamin ihtiyacı (gebelik, bebeklerdeki büyüme ve kronik hemoliz) olan klinik durumlarda ortaya çıkar. Normal bir bebek için günlük alınması gereken miktar 25-35 mikrogramdır. Kiloya göre miktar çocuklarda büyüme ihtiyacı nedeniyle erişkine göre daha fazladır. Anne sütü, pastörize inek sütü ve bebek formülleri yeterli miktarda folat sağlar. Keçi sütü ise folattan eksiktir ve ana besin maddesi olduğu takdirde folat desteği gerekir. Destek olunmadığı sürece süt tozu da folik asitten fakir gıdadır (20,22).

Gebelikte folat gereksinimi fetal ihtiyacı karşılamak amacıyla belirgin oranda artar. Term gebe kadınların %25'inde serum ve eritrosit folat düzeyleri düşer ve enfeksiyon ile daha da kötüleşir. Gebeliğin başlangıcından itibaren nöral tüp defektleri önlemek ve büyüme ihtiyacını karşılama amacıyla 400 mcg folat desteği tavsiye edilir. Folat eksikliği olan annelerin; plasenta folat reseptörleriyle folatın selektif olarak fetusa transferi sayesinde normal folat deposuna sahip bebekleri olabilir (20,22).

Azalmış Folat Emilimi: Kronik ishal durumlarına bağlı malabsorbsiyon veya diffüz enflamatuvar hastalık folat eksikliğine yol açabilir. Çölyak hastalığında, kronik enfeksiyöz enteritte, enteroenterit fistüllerin olduğu durumlarda folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemi ortaya çıkabilir. Hem enflamatuvar barsak hastalığı hem de ishal azalmış folat konjugaz aktivitesi sonucunda folat emiliminin azalmasına yol açar. Kronik ishal enterohepatik dolaşımı engeller ve hızlı intestinal pasaj ile folat emilimini azaltır. Geçirilmiş intestinal cerrahi de azalmış folat emilimin sebebi olabilir (20,22).

Bazı antikonvülzan ilaçlar: (fenitoin, primidon, fenobarbital gibi) folik asit emilimini bozar ve bu ilaçlarla tedavi olan birçok hasta düşük serum folat düzeylerine sahiptir. Tek başına megaloblastik anemi nadirdir, ancak sebep olan ilaç kullanımına devam edilse bile folat tedavisine cevap verir (20,22).

Konjenital Folat Metabolizma Bozuklukları: Konjenital dihidrofolat redüktaz eksikliği olan birçok hastada biyolojik olarak aktif olan tetrahidrofolat yapılamadığından erken süt çocukluğu döneminde ciddi megaloblastik anemi

olguları bildirilmiştir. Bu hastalar yüksek doz folik asit veya folinik asit ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Hematolojik bir problemi olan homosistümirili bazı hastalarda metilentetrahidrofolat eksikliği tanımlanmıştır (20,22).

İlaçların Yol Açtığı Folat Metabolizma Bozukluğu: Birçok ilaç primer farmakolojik etkileriyle antifolat aktivitesi gösterir ve megaloblastik anemiye sebep olur. Metotreksat dihidrofolat redüktaza bağlanarak aktif form olan tetrahidrofolat oluşmasını engeller. Toksoplazmozis tedavisinde kullanılan primetamin ve değişik enfeksiyonlarda kullanılan trimetoprim folik asit eksikliğine yol açabilirler. Folinik asit tedavisi (5-formiltetrahidrofolat) genelde faydalıdır (20,22).

### **Laboratuvar Bulguları**

Anemi makrositerdir (MCV>100 fl). Eritrosit şekil ve boyutlarındaki değişiklikler sıktır. Retikülosit sayısı düşüktür ve kanda megaloblastik morfolojiyi gösteren çekirdekli eritrositler bulunur. Uzun süreli eksikliği olan hastalarda nötropeni ve trombositopeni vardır. Nötrofiller büyük ve bazıları hipersegmente çekirdek içerirler. Normal serum folik asit seviyesi 5-20 ng/ml iken eksiklik durumlarında seviye 3ng/ml' nin altına iner. Eritrosit folat seviyeleri kronik eksikliğin daha iyi göstergesidir. Normal eritrosit folat seviyesi 150-600 ng/ml/eritrosit kadardır. Serumdaki demir ve vitamin B<sub>12</sub> seviyeleri genellikle normaldir yada düşüktür. Laktat dehidrogenazın serum aktivitesi oldukça artmıştır. Eritroid hiperplazi nedeniyle kemik iliği hipersellülerdir. Bazı normal eritrosit öncülerinin bulunmasına rağmen megaloblastik değişiklikler belirgindir. Hipersegmente çekirdekli megakaryositlerin yanında sitoplazmik vakuolizasyonu olan büyük anormal nötrofilik formlarda (dev metamyelositler) bulunur (20,22).

### **Tedavi**

Folat eksikliği tanısı konduğu zaman oral yada parenteral 0,5-1 mg/gün başlanabilir. Eğer tanıda şüphe var ise düşük dozda (0,1 mg/gün) ile 1 haftalık tanı testi yapılabilir, çünkü hematolojik cevap 72 saat içerisinde ortaya çıkar. Daha yüksek folat dozları (>0,1 mg/gün) vitamin B<sub>12</sub> eksikliği anemisini düzeltir ama herhangi bir nörolojik bozukluğu kötüleştirir. Gelişmiş ülkelerdeki birçok

sağlık merkezinde; farklı megaloblastik anemi sebeplerini ayırmak için bu terapötik deneme çok nadir olarak kullanılmaktadır çünkü folat ve vitamin B<sub>12</sub> kan seviyeleri zaten elde edilebilir durumdadır. Transfüzyonlar sadece anemi çok ciddi veya çocuk çok hasta ise yapılır. Kesin hematolojik cevap oluşana kadar folik asit tedavisi (0,5-1 mg/gün) 3-4 hafta devam edilmelidir. Devam tedavisi için multivitamin (0,2 mg/gün) yeterlidir (20,22).

### **Diğer Nadir Megaloblastik Anemiler**

**Orotik asidüri** nadir bir otozomal resesif bir hastalık olup genellikle yaşamın ilk yılında kendini belli eder ve büyüme, gelişimsel gecikme, megaloblastik anemi ve idrarla artmış orotik asit atılımıyla karakterizedir. Pirimidinlerin sentezinde en sık görülen metabolik defekt olduğu için nükleik asit sentezinde etkiler. Primidin nükleotid sentezinde üst üste iki enzimatik basamak olan orotik fosforibozil transferaz ve orotidin 5-fosfat dekarboksilaz eksiklikleri herediter orotik asidüriye sebep olabilir. Bu hastalığın tanısı serum vitamin B<sub>12</sub> ve folat seviyeleri normal iken ciddi megaloblastik anemi varlığında ve TC-II eksikliğine dair herhangi bir kanıt bulunamıyorsa akla gelmelidir. Ön tanı artmış idrar orotik asit miktarıyla konur. Kesin tanı hastanın eritrositlerindeki transferaz ve karboksilaz enzimlerinin çalışmasını gerektirir. Fiziksel ve mental retardasyon sıkça görülür. Anemi vitamin B<sub>12</sub> ve folik asite yanıtız iken primidin üridin verilmesine iyi cevap verir (100-150 mcg/kg/24 saat). Pürin nükleotidlerinin rejenerasyonunun bloke olduğu lesch-nyhan sendromunda megaloblastik anemi görülebilir (20,22).

**Tiamine Yanıtlı Megaloblastik Anemi (TYMA):** Megaloblastik anemi, sensorinöral sağırılık, diyabet, nadir olarak kardiyomiyopati ve optik atrofiyle karakterize bir sendromdur. Önceden bazı hastalarda megaloblastik aneminin yüksek doz tiamine cevap verdiği izlenmiştir. Şimdi bu hastalığıdaki defekt kromozom 1 üzerindeki tiamin taşıma genine bağlıdır. Bu çocukluk çağında

ortaya çıkan otozomal resesif bir hastalık olup farklı etnik toplumlarda da görülür (20,22).

***Kobalamini biyolojik olarak aktif metabolitlerine dntremeyen*** bazı çocuklarda megaloblastik anemiyle birlikte adenosil kobalamin ve metil kobalamin eksikliğine de rastlanır. Bu hastalıklar nörolojik anormalliklerle karakterize olup metilmalonik asidüri yada homosistniri yada her ikisi birlikte görülür. Anormallikler genellikle yaşamın ilk haftasında ortaya çıkar ve bymeme, letarji, hipotoni, megaloblastik kemik iliği değişiklikleri ile beraber makrositoz ve anemi yada pansitopeniyle hepatik disfonksiyonu içerir. Megaloblastik değişiklikler ve diğer semptomlar başlangıçta 1 mg/24 saat intramuskuler sonra giderek haftada 2-3 kez ve en son olarakta ayda 1 kez olmak üzere uygulanacak hidrosikobalamin tedavisiyle düzelir.

Bu çalışmanın amacı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakltesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilmekte olan megaloblastik anemili olguların sosyodemografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulgular ile tedavi yanıtları açısından incelemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Veriler, 01/01/1991-01/05/2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen megaloblastik anemili olguların dosyalarından elde edildi.

Hastaların dosya kayıtlarından elde edilen veriler Tablo 6'te özetlendi.

**Tablo-6:** Dosya kayıtlarından elde edilen veriler.

<p><b>A. DEMOGRAFİK BULGULAR</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1.Ad,soyad</li><li>2.Tanı yaşı: Doğum tarihine göre ondalık olarak hesaplandı</li><li>3.Cinsiyet</li></ol> <p><b>B. ÖYKÜ</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1.Başvuru yakınması</li><li>2.Gastrointestinal sistem bulguları ve beslenme durumu<ol style="list-style-type: none"><li>a.kronik ishal varlığı</li><li>b.yağlı dışkılama varlığı</li><li>c.bağırsak operasyonu varlığı</li><li>d.annenin beslenme özelliği<ul style="list-style-type: none"><li>- dengeli beslenme</li><li>-etten fakir beslenme</li><li>-vejeteryan beslenme</li></ul></li><li>e.çocuğun beslenme özelliği<ul style="list-style-type: none"><li>-sadece anne sütü</li><li>-anne sütünü ek gıda ile birlikte alanlar</li><li>-et ve diğer hayvansal ürünlerden fakir beslenenler (süt, peynir, yumurta)</li><li>-keçi sütü ile beslenme</li><li>-özellikli diyet ile beslenme (ör: diyabetik diyet, fenilketonüri diyeti)</li></ul></li><li>f.emzirme süresi</li><li>g.ek gıda başlangıç zamanı</li><li>h.günlük alınan vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit miktarı (Hastaların günlük B<sub>12</sub> vitamini ve folik asit alım miktarları üç gün boyunca üç öğün aldıkları yiyeceklerdeki vitamin içeriği hesaplanarak ortalaması alındı. Yiyeceklerin vitamin içerikleri Tablo 7 ve 8' de verildi) (27).</li></ol></li><li>3.Tanıda kovülziyon varlığı</li><li>4.Tanıda demir eksikliği anemisi varlığı</li></ol>
--

5.Tanıda ek hastalık varlığı ve ilaç kullanımı

6.Sosyoekonomik durum

a.annenin eğitim düzeyi

- okuryazar değil
- okuryazar
- ilkokul
- ortaokul
- lise
- üniversite

b.ailenin aylık geliri

- düşük: aylık geliri 500 YTL'den az olanlar
- orta: aylık geliri 500-1000 YTL olanlar
- yüksek: aylık geliri 1000 YTL'den fazla olanlar

7.İzlem süresi

### **C. FİZİK BAKI**

1.Tanı fizik bakı bulguları

- a.Boyu
- b.Kilosu
- c.Baş çevresi
- d.Boy, kilo ve baş çevresi persantilleri

2.Tanıda büyüme geriliği değerlendirilmesi: Boy persantili <%3 olanlarda büyüme geriliği var olarak kabul edildi

3.Tanıda nöromotor gerilik: Yaşına göre uygun nöromotor gelişim basamağını göstermemesi

4.Patolojik fizik bakı bulguları

5.İzlemde büyüme geriliği varlığı: Olguların tedavi sonrası ortalama bir yıl sonraki boy persantiline bakıldı

### **D. LABORATUVAR**

1.Tedavi öncesi laboratuvar

- a.tanı hemogram değerleri
- b.tanı serum vitamin B<sub>12</sub>, folik asit ve homosistein değerleri
- c.tanı serum demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin değerleri
- d.tanı periferik yayma bulguları
- e.tanı kemik iliği bulguları
- f.idrarda protein varlığı
- g.serum AGA, AEA ve DTGA pozitifliği
- h.gaytada parazit varlığı
- j.kraniyal görüntüleme bulguları
- k.EEG bulguları
- l.tanıda anne serum vitamin B<sub>12</sub>, folik asit ve hemogram değerleri

2.Tedavi sonrası laboratuvar  
a.hemogram değerleri: Tedavi sonrası 1 ve 6. ay hemogram değerleri dosyalarından bakıldı  
b.vitamin B<sub>12</sub>, folik asit ve homosistein değerleri: Tedavi sonrası 1 ve 6. ay değerleri dosyalarından bakıldı  
c.VEP, BERA, DENVER (gelişimsel tarama testi) bulguları: Tedaviden 12 ay sonra yapılmış olan VEP, BERA, DENVER bulguları dosyalarından alındı

**E. ETİYOLOJİ:** Olgularda megaloblastik anemiye neden olabilecek muhtemel nedenler belirlendi.

Hastaların günlük B<sub>12</sub> vitamini ve folik asit alım miktarları tanı esnasında üç gün boyunca üç öğün aldıkları yiyeceklerdeki vitamin içeriği hesaplanarak ortalaması alındı. Yiyeceklerin vitamin içerikleri Tablo 7 ve 8' da verildi (23).

**Tablo-7:** Bazı besinlerin ortalama vitamin B<sub>12</sub> içeriği (100 mg gıda için).

Gıda Türü	Vitamin İçeriği (mcg)
Karaciğer	130
Böbrek	20-50
Kalp	15-30
Et	2-8
Süt	0,1-0,6
Peynir	1,2-3,6
Yumurta Sarısı	1,0-1,2
Balık	2-8
Mama	0,2



**Tablo-8:** Bazı besinlerin ortalama folik asit içeriği (100 mg gıda için).

Gıda Türü	Folik asit İçeriği (mcg)	Gıda Türü	Folik asit İçeriği (mcg)
Buğday Tanesi	49	Taze fasulye	12
Pirinç	16	Lahana	32
Ekmek (beyaz)	15	Havuç	8
Ekmek (tam buğday)	30	Karnıbahar	22
Peynir	13	Marul	21
Yumurta	5	Kurusoğan	10
Süt	1	Patates	7
Et	6	Domates	8
Karaciğer	276	Ispanak	75
Ceviz	77	Elma	2
Badem	45	Şeftali	4
Mercimek	107	Portokal	5
Kuru fasulye	125	Üzüm	5
Mama	8	Makarna	200

İnsanların yaşa göre vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit ihtiyaçları Tablo 9 ve 10 'de verilmiştir (23).

**Tablo-9:** Günlük Vitamin B<sub>12</sub> ihtiyacı.

Yaş ve Durum	Günlük Vitamin B <sub>12</sub> İhtiyacı (mcg)
0-12 ay	0,3
1-3 yıl	0,9
4-9 yıl	1,5
10 yıl ve üzeri	2
Gebelik için ek	1
Emziklik için ek	0,5

**Tablo-10:** Günlük Folik asit ihtiyacı.

Yaş ve Durum	Günlük Folik asit İhtiyacı (mcg)
0-6 ay	40
7-12 ay	60
1-12 yıl	100
13 yıl ve üzeri	200
Gebelik için ek	200
Emziklik için ek	100

Hemoglobin değerinin <12 gr/dl olması anemi, lökosit < 4500 mm<sup>3</sup> olması lökopeni ve trombosit sayısının < 150 000 mm<sup>3</sup> olması trombositopeni olarak tanımlandı. Serum vitamin B<sub>12</sub> düzeyi <200 pg/dl ve serum folik asit düzeyinin <3 ng/ml olması eksiklik, açlık serum homosistein düzeyi > 12 gr/dl artmış olarak kabul edildi. Periferik yaymada 100 nötrofilde 5'den fazla beş loblu ya da 6 loblu bir nötrofil görülmesi hipersegmentasyon olarak kabul edildi. Tüm olgularda idrarda proteinüri araştırıldı.

Demir eksikliği anemisi varlığı yaşa göre hemoglobin, MCV, transferin saturasyonu oranları ve serum ferritin düzeylerini içeren NHANES III kriterlerine göre değerlendirildi (16). (Tablo 11).

**Tablo-11:** Demir eksikliği anemisi kriterleri NHANES III, 1088-1994.

Yaş (yıl)	Hemoglobin eşik değeri g/dl	Transferin sat. %	Serum ferritini ng/ml	MCV (fl)
1-1,9	<11,0	<10	<10	<70
2-5,9	<11,2	<12	<10	<75
6-10,9	<11,8	<14	<12	<77
11-16	<12 kız <13 erkek	<14	<12	<77

Demir eksikliği düşünölen olgulara ayrıca talasemi taşıyıcılığını dışlamak amacıyla hemoglobin elektroforezi (HPLC; High Performance Lipid Chromatography, Germany, Biorad Laboratory GmbH, München) yapıldı.

Çalışmanın istatistiksel analizleri "SPSS 13,0 for Windows" istatistiksel analiz paket programında yapıldı. Kategorik değişkenler ortalama, standart sapma, minimum-maksimum değerleri ile birlikte verildi. Kategorik veriler için çapraz tablolarla ki-kare testi yapıldı. Sürekli değişkenler için iki gurup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, çoklu gurup karşılaştırmaları için Kruskal wallis testi kullanıldı. Çalışmada anlamlılık değeri  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

Çalışma planlandıktan sonra, çalışmaya başlanmadan önce Uludağ Üniversitesi Tıp Faköltesi Etik Komitesi'nden onay alındı.

## BULGULAR

### A. Demografik Bulgular

Pediyatrik Hematoloji Anabilim Dalında 01/01/1991-01/05/2008 tarihleri arasında megaloblastik anemi (MBA) tanısı alan 23'ü erkek (%53), 20'si kız (%47) toplam 43 çocuk çalışmaya alındı. Bu olguların ortalama izlem süresi 38 ay (min=1 ay; mak=204 ay) idi.

Çalışmaya alınan olguların tanı yaşı ortalaması  $72 \pm 10,8$  (min:1,4- mak:204) ay idi. İki yaşından küçük olguların (n=19;%44) tanı yaşı ortalaması  $9,84 \pm 7,3$  (min:1,4- mak:19), iki yaşından büyük olguların (n=24;%56) ise  $122 \pm 83$  (min:36- mak:204) ay idi. Cinsiyetlere göre yaş ortalamaları tablo 12'te verildi.

**Tablo-12:** Cinsiyetlere göre yaş ortalamaları, minimum, maksimum değerleri (Ondalıklı yıl).

Cinsiyet	Tanı Yaşı Ort.	Minimum	Maksimum
Kız	5,83	0,12	16
Erkek	6,25	0,12	17
Toplam	6,00	0,12	17

Kızlarla erkekler arasında tanı yaşı bakımından farklılık yoktu ( $p=0,68$ ).

### B. Öykü

**Başvuru Yakınmaları:** Olguların en sık başvuru yakınmaları halsizlik (%42) ve solukluk idi (%31) (Tablo 13).

**Tablo-13:** Başvuru yakınmaları.

<b>Başvuru Yakınmaları</b>	<b>Olgu Sayısı</b>	<b>Yüzdesi</b>
Halsizlik	18	42
Solukluk	13	31
Nöbet geçirme	4	9
Peteşi	4	9
İştahsızlık	3	7
Yorgunluk	3	7
Ağızda aft	3	7
İshal	2	5
Ağız çevresinde morarma	1	2
Vücutta morarma	1	2
Üfürüm	1	2
Kusma	1	2
Emerken yorulma	1	2
Toprak yeme	1	2
Bayılma	1	2
Kilo alamama	1	2
Ayaklarda uyuşma	1	2
Ellerde titreme	1	2
Burun kanaması	1	2
Kabızlık	1	2
Sarılık	1	2
Anemi nedeniyle sevk	1	2
Splenomegali nedeniyle sevk	1	2
Karın ağrısı	1	2

### **Gastrointestinal Sistem Değerlendirilmesi**

**Tanıda İshal:** Kırküç olgunun 2'sinde (%5) tanıda ishal mevcuttu, bunların hiçbiri kronik ishal değildi ve hiçbirinde gaytada parazit saptanmadı.

**Tanıda Yağlı Dışkılama:** Tanıda yağlı dışkılaması olan yalnızca bir olgu (%2) vardı. Anne sütü, inek sütü ve etten fakir gıda almaktaydı. Serum antiigliadin ve antiendomisyum antikorları negatifti. Gaytada parazit mevcut değildi.

**Tanıda Bağırsak Rezeksiyonu:** Tanıda iki olguda bağırsak rezeksiyonu öyküsü vardı. Bir olgu omfalosel nedeni ile 14 günlükken, diğeri ise duodenal atrezi nedeni ile 10 günlükken opere olmuşlardı. Olguların tanı yaşları ise omfaloselli olgu için 1,5 yıl, duodenal atrezili olgu içinse 17 yıldır.

**Çölyak Hastalığı:** 43 olgunun yalnızca 1'inde (%2) biyopsi ile doğrulanmış çölyak hastalığı mevcuttu. Bu olgunun tanı sırasında çölyak hastalığı vardı. Tüm olguların antiigliadin antikor (AGA), antiendomisyum antikor (AEA), doku transglutamaz antikor (DTGA) pozitiflikleri tablo 14'de verildi.

**Tablo-14:** Hastaların AGA, AEA, DTGA pozitifliği.

<b>Antikor Tipi</b>	<b>Pozitif n(%)</b>	<b>Negatif n(%)</b>	<b>Bakılmayan n(%)</b>
AGA*	18 (%42)	19 (%44)	6 (%14)
AEA	2 (%5)	36 (%83)	5 (%12)
DTGA	1 (%2)	2 (%5)	40 (%94)

\*n=16, 1/10 pozitif; n=1, 1/100 pozitif; n=1, 1/320 pozitif.

**Gaytada Parazit Varlığı:** Gaytada parazit toplam 43 olgunun 4'ünde (%9) pozitif, 34'ünde (%79) negatif saptandı. 5 (%12) olguda ise bakılmadı. Pozitif olan olgularda Enterobius vermicularis saptandı.

**Annenin Beslenme Özelliği:** Çalışmadaki 43 olgunun annelerinin beslenme özelliği tablo 15'te verildi.

**Tablo-15:** Tüm olguların anne beslenme çeşidi (n=43).

<b>Anne Beslenme Çeşidi</b>	<b>Olgu sayısı</b>	<b>Yüzdesi</b>
Etten fakir gıda	32	74
Vejeteryan beslenme	4	9
Normal beslenme	7	16

Normal beslenen 7 annenin çocuklarında megaloblastik anemi gelişmesi nedeni olarak 3'ünde et ve diğer hayvansal gıdalardan fakir beslenme, 1'er olguda ise APECED sendromu, tetraparezik CP, opere duodenal atrezi, kısa bağırsak sendromu saptandı.

Anne sütü alan 17 olgunun annelerinin beslenme özelliği tablo 16'te verildi.

**Tablo-16:** Anne sütü alan olguların anne beslenme özelliği (n=17).

<b>Hasta Beslenme Çeşidi</b>	<b>Olgu sayısı</b>	<b>Yüzdesi</b>
Etten fakir gıda	14	82
Vejeteryan beslenme	2	12
Normal beslenme	1	6

**Hasta Beslenme Çeşidi:** Çalışmadaki olguların beslenme özellikleri tablo 17'de verildi.

**Tablo-17:** Hastaların tanıdaki beslenme özellikleri (n=43)

<b>Hasta Beslenme Çeşidi</b>	<b>Olgu sayısı</b>	<b>Yüzdesi</b>
Et ve diğ. hayvansal gıdalardan fakir besin	23	53
Anne sütü	10	24
Anne sütü+ek gıda	7	17
Keçi sütü	1	2
Özellikli diyet (diyabet, fenilketonüri)	2	4

Yalnızca anne sütü alan 17 olgunun tanı yaşı  $8,4\pm 5,8$  (min:1,4-mak:17) ay idi.

Tanıda anne sütü alan 17 olgunun laboratuvar değerleri tablo 18'de verildi

**Tablo-18:** Anne sütü alan olguların laboratuvar verileri .

Parametre (Birim)	Ortalama $\pm$ SS	Minimum	Maksimum
Hemoglobin (g/dL)	$7,79\pm 1,7$	4,7	10,6
Lökosit (K/ $\mu$ L)	$8037\pm 3329$	3700	17000
MCV (fL)	$92,2\pm 11,3$	70,4	109,0
B <sub>12</sub> vitamini (pg/ml)	$195,2\pm 95,1$	31,0	400
Folik asit (ng/ml)	$18,0\pm 6,8$	4,7	27
Homosistein ( $\mu$ mol/L)	$26,2\pm 23,5$	2	74
Transferin sat.	$0,28\pm 0,22$	0,04	0,84
Ferritin (ng/mL)	$89,0\pm 200,0$	6	848

Anne sütü alan olgulardan 3'ünde (n=3/17;%18) tanıda demir eksikliği vardı. Bunların tanı yaşı ortalaması 11,8 (min:8,8-mak:17) aydı.

**Emzirme Süresi:** Emzirme süresi tüm olgularda ortalama  $12,1\pm 6,02$  (min:0-mak:30) aydı. Kızlarla ( $11,44\pm 1,51$  ay) erkekler ( $12,68\pm 1,22$  ay) arasında ortalama emzirme süresi bakımından anlamlı fark saptanmadı (p=0,92).

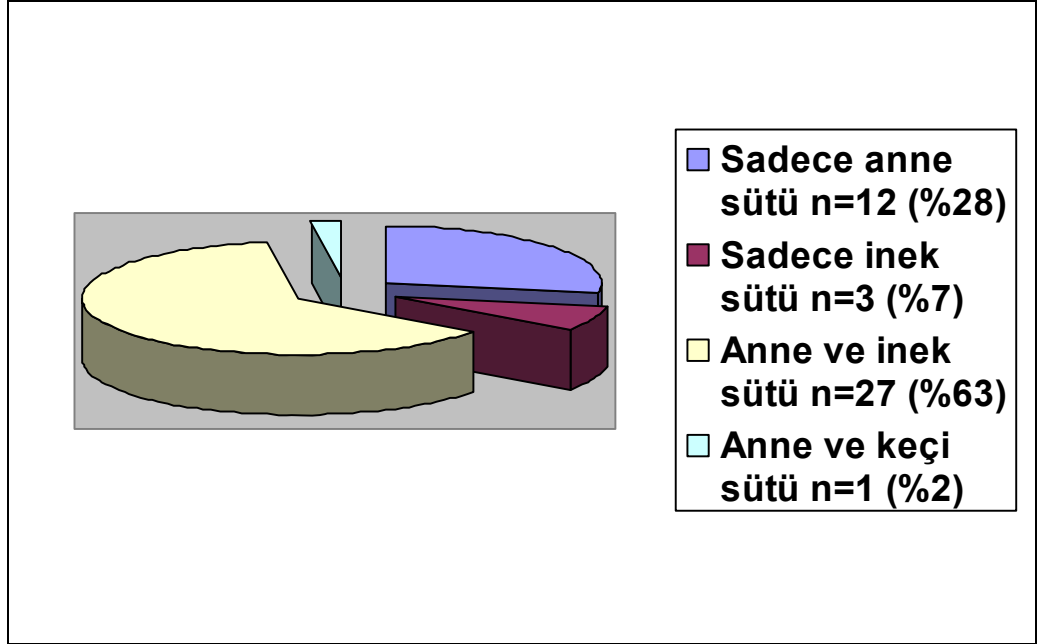
Emzirme süresi 6 ay ve altında olan olgularla 6 ayın üzerinde olan olguların tanı serum değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (tablo 19).



**Tablo-19:** Emzirme süresine göre tanı serum değerleri.

Emzirme Süresi	Tanı Hgb (g/dL)	Tanı Serum B <sub>12</sub> (pg/ml)	Tanı FA (ng/ml)	Tanı Ferritin ng(ml)	Tanı HS (µmol/L)
	(ort) ± SS	(ort) ± SS	(ort) ± SS	(ort) ± SS	(ort) ± SS
≤ 6 ay	9.7±2.6	145.8±20.5	11.5±9.0	26.4±8.4	21.2±13.0
> 6 ay	7.8±2.7	251.4±268.2	13.4±7.4	74.5±143.7	25.2±21.2
<b>p</b>	<b>0,91</b>	<b>0,88</b>	<b>0,42</b>	<b>0,39</b>	<b>0,93</b>

**Süt Çeşidi:** Olguların ilk 2 yaşlarında almış oldukları süt çeşidi şekil 4'te verildi. Olguların %63'ü anne ve inek sütünü birlikte kullanmıştı (Şekil 7).



**Şekil-7:** Olguların aldıkları süt çeşitleri.

Olguların aldığı süt çeşidi ile tanı yaşı ( $p=0,42$ ), tanı hemoglobini ( $0,42$ ), serum B<sub>12</sub> vitamin düzeyi ( $p=0,46$ ), folik asit düzeyi ( $p=0,66$ ), homosistein ( $p=0,21$ ), ferritin ( $p=0,24$ ), transferin saturasyonu ( $p=0,17$ ) arasında anlamlı fark yoktu.

**Ek Gıda Başlangıç Zamanı:** Tüm olgularda ek gıda başlangıç zamanı ortalama  $6,8 \pm 2,25$  (min:4-mak:18) aydı. Kız ( $7,05 \pm 0,69$  ay) ve erkek ( $6,59 \pm 0,32$  ay) çocukları arasında ortalama ek gıda başlangıç zamanı açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,77$ ).

Ek gıda başlangıç zamanı ile tanı hemoglobini ( $p=0,30$ ), serum B<sub>12</sub> vitamin düzeyi ( $p=0,71$ ), folik asit düzeyi ( $p=0,92$ ), homosistein ( $p=0,52$ ), ferritin ( $p=0,69$ ), transferin saturasyonu ( $p=0,71$ ) arasında anlamlı fark yoktu. Ancak tanı hemoglobini ile ek gıda başlangıç zamanı arasında negatif korelasyon ( $r=-0,16$ ) mevcuttu, yani ek gıda başlangıcı ne kadar gecikirse tanı hemoglobini o kadar düşük saptandı.

**Günlük B<sub>12</sub> Vitamini ve Folik Asit Alımı:** Tanı sırasında anne sütü almayan olgularda ( $n=26$ ) günlük ortalama B<sub>12</sub> vitamini alımı  $0,87 \pm 0,44$  mcg (min:0,25-mak:9,72), folik asit alımı ise  $80,28 \pm 48,8$  mcg (min:20-mak:130) olarak düşük saptandı. Anne sütü alan 17 olgunun anne sütlerinde vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit ölçülemediğinden bu olguların günlük aldığı B<sub>12</sub> vitamini ve folik asit miktarı tespit edilemedi.

Anne eğitimi ilkokul ve altı olan olgularla, annesi ortaokul ve üstü olan olguların günlük günlük B<sub>12</sub> vitamini ve folik asit alımı Tablo 20’te verildi.

**Tablo-20:** Anne eğitim düzeyine göre çocukların vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit alımı.

Eğitim düzeyi	N	Olgu B <sub>12</sub> alımı ort (min.-mak.) mcg	Olgu FA alımı ort (min.-mak.) mcg
İlkokul ve altı	32	$1,2 \pm 1,6$ (0,25-9,7)	$128,5 \pm 45,7$ (20-219)
Ortaokul ve üstü	11	$0,9 \pm 0,6$	$135,7 \pm 60,3$
<b>p</b>		<b>0,46</b>	<b>0,76</b>

**Tanıda nörolojik değerlendirme:** Toplam 9 (%21) olguda konvülsiyon mevcuttu. Bunların tanı yaşı ortalaması 5,72±6,18 yıl (min:0,41-mak:16) idi, ve 5'i (%56) erkek, 4'ü (%44) ise kızdı. Konvülsiyon tipleri Tablo 21'te verildi.

**Tablo-21:** Konvülsiyon tipleri.

Konvülsiyonun Tipi	Olgu Sayısı (n=9)	Yüzdesi
Jeneralize klonik konvülsiyon	3	34
Fokal konvülsiyon	2	22
Myoklonik konvülsiyon	2	22
Atonik konvülsiyon	1	11
Parsiyel kompleks epilepsi	1	11

Dokuz olgunun 5'i daha önceden epilepsi tanısı almış ve antikonvülzan ilaç kullanmakta olan olgulardı. Diğer dört olgunun 2'sinde jeneralize klonik konvülsiyon, 1'er olguda ise fokal konvülsiyon ve myoklonik konvülsiyon saptanmıştı. Tanıda jeneralize klonik konvülsiyonu olan olgulardan 1'inde klinik izlemi sırasında status epileptikus tablosu gelişmişti.

Olguları nöromotor gelişim açısından değerlendirdiğimizde tanıda tüm olguların 9'unda (n=9/43;%21), anne sütü alan olguların 7'sinde (n=7/17;%41), konvülsiyonu olanların ise 6'sında (n=6/9;%66) tanı yaşlarına göre gerilik olduğu saptandı. Tedavi sonrası ise tüm olguların 4'ünde nöromotor gerilik vardı, 5'i megaloblastik anemi tedavisi ile düzelmişti. Nöromotor geriliği devam eden olguların tümü aynı zamanda epilepsi hastasıydı ve antikonvülzan (fenobarbital, valproik asit, karbamazepin) kullanmaktaydılar. Bu olguların ikisinde serebral palsi vardı.

Konvülsiyonu olma ile tanıda büyüme geriliği olması arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,33). Konvülsiyonu olan 9 olgunun 3'ünde (%33) büyüme geriliği var iken 6'sında (%67) yoktu.

Konvülziyonu olan (n=9) ve olmayan (n=34) olgular arasında tanı yaşı (p=0,80), cinsiyet (p=1,0), tanı hemoglobini (p=0,41), tanı B<sub>12</sub> vitamini (p=0,98), folik asit (p=0,96), homosistein (p=0,75), ferritin (p=0,15), transferin saturasyonu (p=0,41), emzirme süresi (p=0,47), gelir düzeyi (p=64) açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tanıda anne sütü alan olguların tanı nörolojik bulguları Tablo 22’te verildi.

**Tablo-22:** Tanıda anne sütü alan olguların (n=17) nörolojik bulguları.

<b>Nörolojik Bulgu</b>	<b>Olgu sayısı</b>	<b>Yüzdesi</b>
Nöromotor gerilik	7	41
Epilepsi	4	24
Hipotoni	4	24
Tremor	1	6
İstemsiz hareket	1	6
Gözlerde kayma	1	6

**Kraniyal Görüntüleme:** Konvülziyonu olan 9 olgunun 8’ine kraniyal görüntüleme yapıldı (Tablo 23).

**Tablo-23:** Kraniyal görüntüleme bulguları (n=8).

<b>Görüntüleme Bulgusu</b>	<b>Olgu Sayısı</b>
Normal	5
Bening eksternal hidrosefali	2
Her iki hemisfer gri ve beyaz cevherde atrofi	1
Bakılmadı	35
Toplam	43

**EEG Bulgusu:** Konvülsiyonu olan 9 olgunun 6'ine EEG çekildi (Tablo 24). Diğer 3 olguya tanı öncesinde kronik epilepsi hastaları olmaları sebebiyle çekilmişti.

**Tablo-24:** EEG bulguları (n=6).

Görüntüleme Bulgusu	Olgu Sayısı	Yüzdesi
Normal	3	49
Epileptiform anomali	1	17
Disritmik	1	17
Multifokal kaynaklı epileptiform anomali	1	17

**Tanıda Demir Eksikliği:** Tanıda demir eksikliği olan 8 (%19) olgunun tanı yaşı ortalaması  $3,91 \pm 5,4$  (min:0,9-mak:14,6) yılıdır. Bu olguların laboratuvar değerleri tablo 25'te verildi.

**Tablo-25:** Tanıda demir eksikliği olan olguların laboratuvar değerleri.

Parametre (Birim)	N	Ortalama $\pm$ SS	Min.	Mak.
Hgb (g/dL)	8	$7,09 \pm 1,3$	4,5	8,7
MCV (fL)	8	$71 \pm 17$	59	98
B <sub>12</sub> vit. (pg/ml)	8	$135 \pm 317$	34	250
Folik asit (ng/ml)	8	$8,2 \pm 6,3$	3,2	22,8
Hom. ( $\mu$ mol/L)	8	$22,1 \pm 20,6$	6,9	68,6
Ferritin (ng/mL)	8	$7,2 \pm 3,1$	3	11
Transferin sat.(%)	8	$0,12 \pm 0,01$	0,01	0,14

Tanıda demir eksikliği olan olguların 4'ünde (%50) aynı zamanda büyüme geriliği de vardı. Tanıda demir eksikliği varlığı ile tanıda büyüme geriliği olması arasında anlamlı birliktelik saptandı ( $p=0,028$ ).

Tanıda demir eksikliği olan 8 olgunun 6'sında (%75) gaytada parazit negatifken, 1'inde (%13) Enterobius vermicularis mevcuttu. Bir vakaya ise bakılamamıştı.

Tanıda demir eksikliği olan (n=8) ve olmayan olgular (n=35) arasında tanı yaşı (p=0,79), cinsiyet (p=0,70), tanı hemoglobini (p=0,27), tanı MCV (p=0,77), emzirme süresi (p=0,48), ek gıda başlangıç zamanı (p=0,44) arasında anlamlı fark saptanmadı.

Annesi lise ve üniversite mezunu olan çocuklarında hiçbirinde tanıda demir eksikliği anemisi saptanmaz iken, tanıda demir eksikliği olan olguların tümünün anneleri ortaokul ve altı eğitim düzeyindeydi.

Tanıda demir eksikliği olan 8 olgunun 6'sının ailesinin aylık geliri 1000 YTL'nin altında iken sadece 2'sinin 1000 YTL'nin üzerindeydi.

**Tanıda ek hastalık ve ilaç kullanımı:** Tanı anında olan kronik hastalıklar ve ilaç kullanımları tablo 26'de belirtildi.

**Tablo-26:** Kronik hastalıklar ve ilaç kullanımı.

Tanı yaşı	Cinsiyet	Kronik Hastalık	İlaç Kullanımı
12	erkek	MVP	penisilin profilaksisi
16	erkek	Epilepsi	fenitoin
11	kız	APECED sendromu	İnsülin, tefor, rocatrol
15	kız	Tetraparezik CP, epilepsi	fenobarbital
4	kız	Çölyak	yok
7	kız	HİE sekeli, epilepsi, fenilketonüri	karbamazepin
1,33	erkek	Epilepsi	valproik asit
3	erkek	Op. omfalosel, kısa bağ. send.	yok
8	kız	Epilepsi	karbamazepin
17	erkek	Op. duodenal atrezi	yok

**Anne Eğitim Düzeyi:** Çalışmadaki annelerin büyük bir kısmının eğitim düzeyi ilkokul (%56) ve okuryazar değil (%19) şeklinde idi (Tablo 27).

**Tablo-27:** Anne eğitim durumları.

Eğitim durumu	Kişi Sayısı	Yüzdesi
Okuryazar değil	8	19
İlkokul	24	56
Ortaokul	4	9
Lise	4	9
Üniversite	3	7
Toplam	43	100

Annesi lise ve üniversite mezunu olan 7 megaloblastik anemili olgunun hiçbirinde büyüme geriliği saptanmazken, tamamı (n=8/36;%22) ortaokul ve altında eğitim alan annelerin çocuklarında görüldü.

Annesi lise ve üniversite mezunu olan 7 megaloblastik anemili olgunun hiçbirinde tanıda demir eksikliği anemisi saptanmaz iken, tamamı (n=8/36;%22) ortaokul ve altında eğitim alan annelerin çocuklarında görüldü.

Annesi lise ve üniversite mezunu olan olguların megaloblastik anemi gelişmesinin nedeni etten fakir gıda ile beslenme idi. Bu olgulardan yalnızca 1'inde kronik hastalık olarak epilepsi vardı ancak gastrointestinal sistem fonksiyonları normaldi.

**Aile Ekonomik Düzeyi:** Olguların ailelerinin ortalama aylık geliri 751,12±467,45 YTL (min:200-mak:2000) olarak saptandı.

Gelir dağılımına baktığımızda aylık geliri 500 YTL'den düşük olan 11 (%25), 500-1000 YTL arası olan 23 (%54), 1000 YTL'den büyük 9 (%21) aile vardı.

Aile ekonomik düzeyini 1000 YTL'den az (n=34) ve 1000 YTL'nin üzeri (n=9) olarak gurupladığımızda tanıda büyüme geriliği saptanması (p=1,0) ile

demir eksikliği anemisi olması (p=1) arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak tanıda büyüme geriliği (n=6/8) ve demir eksikliği (n=6/8) olan olguların %75'i aylık geliri 1000 YTL'den az olan ailelerdi.

### C. Fizik Bakı

**Tanı Fizik Bakı Bulguları:** Olgularda tanı anında saptanan en sık fizik bakı bulguları solukluk (%84), nöromotor gerilik (%21) ve büyüme geriliği (%19) idi (Tablo 28).

**Tablo-28:** Tanı anındaki fizik bakı bulguları.

Fizik Bakı Bulguları	Olgu Sayısı	Yüzdesi
Solukluk	36	84
Nöromotor gerilik	9	21
Büyüme geriliği	8	19
Hepatomegali ve/veya splenomegali	5	11
Hipotoni	4	9
Oral aft	3	7
Maküler döküntü	3	7
Ekimoz	3	7
Üfürüm	3	7
Peteşiyal döküntü	1	2
İstemsiz hareket	1	2
Gözlerde kayma	1	2
Aktivitede azalma	1	2
Tremor	1	2
Mikrosefali	1	2
Tiromegali	1	2



**Büyüme Geriliğinin Değerlendirilmesi:** Çalışmadaki 43 olgunun 8'inde (%19) tanıda büyüme geriliği mevcuttu. Olguların hiçbirinde prematürite ya da SGA mevcut değildi ve tüm olguların ortalama doğum ağırlığı 3200±450 gr (min:2600-mak:3850) idi.

Tanıda büyüme geriliği olan 8 (%19) olgunun tanı yaşı ortalaması 9,56 ± 2,39 yıl (min:0,41-mak:17) iken, büyüme geriliği olmayan 35 (%81) olgunun tanı yaşı ortalaması 5,2 ± 0,93 (min:0,12-mak:17) yıldır.

Tanıda büyüme geriliği olan 8 olgunun ailesinin aylık geliri 675± 319,59 (300-1200) YTL, olmayan 35 olgunun ise 768,57±497,21 (200-2000) YTL idi aralarında anlamlı fark yoktu (p=0,98).

Tanıda büyüme geriliği olan olguların (n=8) tamamının annelerinin eğitim düzeyi ortaokul ve altı idi.

Tanıda büyüme geriliği olan olguların laboratuvar değerleri tablo 29'de verildi.

**Tablo-29:** Tanıda büyüme geriliği olan olguların laboratuvar değerleri.

Parametre (Birim)	N	Ortalama±SS	Min.	Mak.
Hgb (g/dL)	8	7,2±1,7	4,5	10,8
MCV (fL)	8	97,9±9	86	115
B <sub>12</sub> vit. (pg/ml)	8	140±34	84	186
Folik asit (ng/ml)	8	7,1±5,0	1,1	14,0
Hom. (µmol/L)	8	24,2±19,6	6,8	68,6
Ferritin (ng/mL)	8	25,0±82,6	7	249
Transferin sat.(%)	8	0,2±0,1	0,05	0,88

Tanıda büyüme geriliği olması ile tanı serum vitamin B<sub>12</sub>, folik asit düzeyi, homosisteini, ferritin, transferrin ve tanı hemoglobini arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 30). 4 olguda demir eksikliğide vardı.

**Tablo-30:** Tanıda büyüme geriliği olan ve olmayan olguların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

	Tanıda Büyüme Geriliği	N	Ortalama Değeri	p
<b>Tanı B<sub>12</sub> düzeyi</b>	Var	8	274,3±399,3	0,65
	Yok	35	225,0±206,7	
<b>Folik asit düzeyi</b>	Var	8	7,16±5,0	0,17
	Yok	35	14,5±7,4	
<b>Homosistein</b>	Var	8	24,2±19,6	0,89
	Yok	35	24,6±20,4	
<b>Ferritin</b>	Var	8	46,0±82,6	0,09
	Yok	35	71,4±24,0	
<b>Transferin saturasyonu</b>	Var	8	0,3±0,11	0,96
	Yok	35	0,26±0,24	
<b>Tanı Hemoglobini</b>	Var	8	7,2±1,77	0,28
	Yok	35	8,4±2,9	

Tanıda büyüme geriliği olan olgularla AEA, AGA, DTGA pozitiflikleri ve anlamlılığı Tablo 31’te verildi.

**Tablo-31:** Büyüme geriliği olan olgularda (n=8) AEA, AGA, DTGA pozitifliği.

Antikor tipi	Pozitif n(%)	Negatif n(%)	p
AGA*	3 (38)	5 (62)	0,69
AEA	0 (%0)	8 (%100)	1
DTGA	bakılmadı	bakılmadı	-

\*n=3, 1/10 pozitif.

Tanıda büyüme geriliği olan 8 olgunun 5'inde (%63) antiigliadin antikor negatifti, 3'ünde (%38) ise 1/10 titrede pozitif. Bu 3 olgunun ikisinin büyüme geriliği megaloblastik anemi tedasi ile düzelmişti, büyüme geriliği düzelmeyen olgunun ise tetraparezik CP ve epilepsisi vardı.

Tanıda büyüme geriliği olan ve olmayan hastalar arasında emzirme süresi ( $p=0,12$ ) ve ek gıda başlama zamanı ( $p=0,47$ ) açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 32).

**Tablo-32.** Tanıda büyüme geriliği varlığı ile emzirme süresi ve ek gıda başlangıç zamanı arasındaki ilişki.

	<b>Tanıda Büyüme Geriliği</b>	<b>N</b>	<b>Ortalama Süre (ay)</b>	<b>p</b>
<b>Ek gıda başlangıç zamanı</b>	Var	8	7,37±4,40	0,47
	Yok	32	6,65±1,38	
<b>Emzirme süresi</b>	Var	8	10,1±6,89	0,12
	Yok	32	12,62±5,79	

#### D. Laboratuvar

**Tanı hematolojik parametreleri:** Tanıda bakılan hematolojik parametrelerin ortalama, minimum ve maksimum değerleri Tablo 33'de verildi.

**Tablo-33:** Tanı hematolojik parametreleri.

Parametre (Birim)	Ortalama±SS	Minimum	Maksimum
Hemoglobin (g/dL)	8,19±2,76	4,3	12,0
Lökosit (K/µL)	7016±3881	1100	17200
Trombosit (K/µL)	200.800±124.000	15.800	404.000
MCV (fL)	93,5±13	59,5	115,0
MCH (pg)	33,5±10,7	17,4	93
MCHC (g/dL)	34,6±2,12	29,2	39
RDW (%)	18,8±5,41	12,3	35,9
Retikülosit (%)	2,1±1,68	0,03	8
B <sub>12</sub> vitamini (pg/ml)	160,2±68,1	31	755
Folik asit (ng/ml)	13,1±7,61	1,1	27
Homosistein (µmol/L)	29,8±20,1	2	85
Transferin sat. (%)	0,27±0,25	0,01	0,88
Ferritin (ng/mL)	66,7±132,5	3	848

Olguların tanı hemogram değerlerini incelediğimizde 12'sinde (%28) bositopeni, 8'inde (%19) pansitopeni, 20'sinde (%47) trombositopeni, 10'unda (%23) ise lökopeni saptandı. Olgularımızın 8'inde MCV<85 fl idi, bu olguları tamamında demir eksikliği anemisi tespit edilmişti, bu olgulara ayrıca talasemi taşıyıcılığını dışlamak amacıyla hemoglobin elektroforezi yapıldı, normal saptandı (Hb A<sub>2</sub> <%3,5). Tanı laboratuvar değerlerini baktığımızda ise 43 olgunun 35'ünde (%81) serum vitamin B<sub>12</sub> düzeyinin düşük olduğu (<200 pg/ml), 3'ünde (%7) serum folik asit düzeyinin düşük olduğu (<3 ng/ml), 39 (%91)'unda

ise homosisteinin yüksek olduğu ( $\geq 12$   $\mu\text{mol/L}$ ) saptandı. Serum vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit düzeyi birlikte normal olan 8 olgunun ise tamamında homosistein yüksekti. Olguların tanı laboratuvar değerlerinin sınır değerlere göre değerlendirilmesi Tablo 34'da verildi.

**Tablo-34:** Olguların tanı değerlerinin sınır değerlere göre incelenmesi.

Parametre (Birim)	N	(%)	Ortalama $\pm$ SS	Min.	Mak.
Hgb (g/dL) $\leq 12$	40	93	7,6 $\pm$ 2,1	4,3	12
Hgb (g/dL) $> 12^*$	3	7	14,5 $\pm$ 1,65	13	15,5
Lökosit (K/ $\mu\text{L}$ ) $\leq 4500$	10	23	3173 $\pm$ 747	1100	4400
Lökosit (K/ $\mu\text{L}$ ) $> 4500$	33	75	8180 $\pm$ 3680	4600	17200
Trom. (K/ $\mu\text{L}$ ) $\leq 150000$	20	47	87320 $\pm$ 35641	15800	143000
Trom. (K/ $\mu\text{L}$ ) $< 150-450$	23	53	299478 $\pm$ 82686	157000	404000
Trom. (K/ $\mu\text{L}$ ) $> 450000$	yok	Yok	yok	yok	yok
MCV (fL) $\leq 70$	2	5	64,2 $\pm$ 6,7	59,5	69,0
MCV (fL) 70-85	6	14	79,4 $\pm$ 4,1	70,4	84
MCV (fL) $> 85$	35	81	99,9 $\pm$ 8,1	86	115
B <sub>12</sub> vit. (pg/ml) $\leq 200$	35	81	137,5 $\pm$ 39,0	31	197
B <sub>12</sub> vit. (pg/ml) $> 200$	8	19	429 $\pm$ 263	250	755
Folik asit (ng/ml) $\leq 3$	3	7	1,7 $\pm$ 0,8	1,1	2,3
Folik asit (ng/ml) 3-10	14	33	5,8 $\pm$ 1,5	3,2	8,1
Folik asit (ng/ml) 10-17	12	27	13,4 $\pm$ 2,1	10,7	17
Folik asit (ng/ml) $> 17$	14	33	22,4 $\pm$ 2,6	17,3	27
Hom. ( $\mu\text{mol/L}$ ) $\geq 12$	39	91	32,5 $\pm$ 18,8	12,0	85
Hom. ( $\mu\text{mol/L}$ ) $< 12$	4	9	4,2 $\pm$ 3	2	6,8
Ferritin (ng/mL) $\leq 25$	14	33	13 $\pm$ 7,5	2	24
Ferritin (ng/mL) $> 25$	29	67	95 $\pm$ 157	27	848

\*Eritrosit transfüzyonu yapıldıktan sonra başvuran olgular

**Periferik yayma bulguları:** Olguların tanındaki periferik yayma bulguları Tablo 35’da verildi.

**Tablo-35:** Periferik yayma bulguları.

Periferik Yayma Bulgusu	Olgu Sayısı	Yüzdesi
Hipersegmentasyon	36	84
Anizositoz	15	35
Makrositoz	10	23
Polikromazi	1	2
Bazofilik noktalanma	1	2
Trombositopeni	1	2
Normal	1	2

**Kemik iliği bulguları:** Olguların 9’una (%21) kemik iliği yapıldı. Kemik iliği bakılan olguların tamamının (%100) yaymasında megaloblastik değişiklik ile hipersegmentasyon ve 2 olguda (%11) ise megakaryositer serisinin çekirdeklerinde displastik değişiklik saptandı.

**İdrarda Protein:** Tüm olguların 4’ünde (%9) tanıda idrarda protein vardı. İdrarda protein varlığı ile tanı yaşı ( $p=0,79$ ), cinsiyet ( $p=0,11$ ) arasında anlamlı fark saptanmadı.

İdrarda protein varlığı ile tanı hemoglobini ( $p=0,43$ ), serum B<sub>12</sub> vitamin düzeyi ( $p=0,083$ ), folik asit düzeyi ( $p=0,95$ ), homosistein ( $p=0,43$ ), ferritin ( $p=0,55$ ), transferin saturasyonu ( $p=0,58$ ), emzirme süresi ( $p=0,16$ ) arasında anlamlı fark yoktu.

İdrarda protein olan 4 olgudan 3’ü (%75) anne sütü ve inek sütünü beraber kullanıyorken, 1’i (%25) sadece anne sütü almaktaydı.

**Anne Verileri:** 43 olgunun 8'inin (%19) anne serum değerleri incelenebildi (Tablo 36). Bunların 7'si anne sütü alıyordu. Tümünün annesinde de megaloblastik anemi vardı.

**Tablo-36:** Annelerin serum laboratuvar değerleri (n=7).

Parametre (Birim)	Ortalama±SS	Minimum	Maksimum
Hemoglobin (g/dL)	10,3±0,90	7,7	11,6
B <sub>12</sub> vitamini (pg/ml)	198±70,84	106	250
Folik asit (ng/ml)	12,3±3,26	6,50	24,0
Homosistein (µmol/L)	13,53±2,66	8,50	30,4
MCV	88±5,4	80	92

Kırkçüç olgunun 32'sinin annesi (%74) etten fakir gıda ile, 4'ü vejeteryan (%9) iken, sadece 4 (%9) olgunun annesi dengeli beslenebiliyordu.

**Tedavi Sonrası Hematolojik Parametreler:** Olguların tanıda, tedaviden ortalama 1 ve 6 ay sonrasındaki ortalama değerleri tablo 37'de verildi.

**Tablo-37:** Olguların tanı, 1 ve 6 aylık parametreleri.

Süre	Hgb±SS (Min-Mak)	MCV±SS (Min-Mak)	Vit. B <sub>12</sub> ±SS (Min-Mak)	FA±SS (Min-Mak)	HS±SS (Min-Mak)
Tanı	8,1±2,76 (4,3-12)	93±13 (59,5-115)	160±68 (31-755)	13,1±7,6 (1,1-27)	29,8±20,1 (2-85)
Bir aylık	12,3±2,4 (10,1-14,5)	90±5 (85-96)	400±150 (243-568)	15,2±6,1 (8-22)	10,4±6,3 (4-18)
Altı aylık	14,6±2,2 (12,1-15,9)	88±4 (84-93)	800±100 (678-942)	16,3±4,2 (11-25)	6,1±2,3 (4-9)
<b>p</b>	<0,001	<0,001	<0,001	0,054	<0,001

Tedavi sonrası VEP, BERA, DENVER değerlendirmeleri tanıdan 1 yıl sonra yapıldı.

**VEP Bulgusu:** Toplam 43 olgunun 26'sına (%61) VEP çekildi (Tablo 38).

**Tablo-38:** VEP bulguları (n=26).

VEP Bulgusu	Olgu Sayısı	Yüzdesi
Normal	17	66
Bilateral ılımlı ileti yavaşlaması	5	19
Bilateral ileti yavaşlaması	4	15

VEP çekilen olguların %34'ünde (n=9/26) ileti hızı halen yavaştı.

**BERA Bulgusu:** Toplam 43 olgunun 26'sına (%61) BERA çekildi (Tablo 39).

**Tablo-39:** BERA bulguları (n=26).

BERA Bulgusu	Olgu Sayısı	Yüzdesi
Normal	23	88
Solda bulbopontin ileti yavaşlaması	1	4
Sağda ılımlı periferik ileti yavaşlaması	1	4
Bilateral bulbopontin ileti yavaşlaması	1	4

BERA çekilen olguların %12'sinde (n=3/26) ileti hızı halen yavaştı



**DENVER Bulgusu:** Toplam 43 olgunun 26'sına (%61) DENVER yapıldı (Tablo 40).

**Tablo-40:** DENVER bulguları (n=26).

DENVER Bulgusu	Olgu Sayısı	Yüzdesi
Normal	22	85
Geri	4	15

DENVER'ı yapılan olguların %15'inin (n=4/26) DENVER bulgusu halen geri idi.

#### E. Etiyoloji:

**Etiyoloji:** Yaptığımız çalışmada megaloblastik anemiye neden olan en sık etkenin etten fakir diyetle beslenme (%90) olduğu saptandı (Tablo 41).

**Tablo-41:** Etiyoloji.

Etiyoloji	N	Yüzdesi
Etten ve diğer hayvansal gıdalardan fakir beslenme	38	90
Çölyak hastalığı	1	2
Fenilketonüri diyeti	1	2
Keçi sütü kullanımı	1	2
Kısa bağırsak sendromu	1	2
Op. duodenal atrezi	1	2

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Çocukluk çağında megaloblastik anemi en sık diyetle alım eksikliğine bağlıdır (20). Çalışmamızdaki olguların annelerinin %83'ü, kendilerinin ise %53'ü et ve diğer hayvansal gıdalardan fakir diyetle beslenmekteydi. Anne sütü alan 17 olgunun ise annelerinin %94'ü et ve diğer hayvansal gıdalardan fakir diyetle beslenmekteydi. Christel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada vejeteryan çocuklarda B<sub>12</sub> vitamin düşüklüğü saptamış ve beslenmenin önemine değinmişlerdir (24). Başka bir çalışmada vejeteryan diyetle beslenmenin B<sub>12</sub> eksikliği gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (25). Cunningham ve arkadaşlarının (26) Costa Rika'da yaptıkları çalışmada folik asit eksikliğini (<6,0 ng/mL) %11,4 olarak bulmuşlardır. Araştırmada bunun nedeninin nütrisyonel olduğunu rapor etmişlerdir (27). Harma ve ark.da (28) 275 gebe kadında yapmış oldukları çalışmada gebelerin %54,7'inde B<sub>12</sub> vitamini eksikliği, %8,7'sinde ise folik asit eksikliği saptamışlardır. Bu çalışmada sosyoekonomik durumu kötü olan, dengeli beslenemeyen gebelerde daha çok vitamin eksikliği saptandığı ifade edilmiştir. Katar ve ark. (4) Diyarbakır'da yapmış oldukları çalışmada megaloblastik anemili olguların tamamının hayvansal proteinleri ya çok az tükettiği ya da hiç tüketmediği ve de yine tamamının düşük sosyoekonomik duruma sahip oldukları tespit edilmiş. Baytan ve ark. (3) Bursa'da yapmış oldukları çalışmada da hastaların %80'inin et ve diğer hayvansal ürünleri ayda birkez ya da daha az tükettiği saptanmıştır.

Yapılan birçok çalışmada megaloblastik anemili olguların cinsiyetleri birbirine yakın bulunmuştur. Bizim 43 olguyu içeren çalışmamızda ise olguların 23'ü erkek (%53), 20'si kız (%47) dir. E/K oranı ise 1,15'tir. Gupta ve ark. (25) Hindistan'da yapmış olduğu 482 olguyu içeren çalışmada E/K oranı 0,8, Chan ve ark. (29) Çin'de yapmış olduğu çalışmada 0,66, Chandra ve ark. (29) Hindistan'da yapmış olduğu çalışmada 1,04, Katar ve ark.(4) yapmış olduğu

çalışmada 0,65, Baytan ve ark. (3) yapmış olduğu çalışmada ise 0,87 olarak saptanmıştır.

Süt çocuğunun megaloblastik anemisi en sık 4-7. aylarda, juvenil pernisiyöz anemi ise 9 ay- 3 yaş arası görülür (31). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada tanı yaşı ortalaması  $72,0 \pm 10,80$  (min:1,44-mak:204,0) ay olarak saptandı. İki yaşından küçük olguların (n=19;%44) ise tanı yaşı ortalaması  $9,84 \pm 7,3$  (min:1,4-mak:19) ay olarak saptandı. Chandra ve ark. (30) yapmış oldukları çalışmada megaloblastik anemili olguların tanı yaşı ortalaması 18 ay, Katar ve ark. (4) çalışmasında 16,4 ay, Baytan ve ark. (3) yapmış olduğu çalışmada ise  $61.60 \pm 51.05$  ay olarak saptanmıştır.

Anne sütündeki B<sub>12</sub> vitamini düzeyi ile bebeğin serumundaki vitamin B<sub>12</sub> düzeyleri paralel olduğundan, annesinde vitamin B<sub>12</sub> eksikliği bulunan bebeklerin doğum sırasındaki B<sub>12</sub> vitamini konsantrasyonu düşüktür (32). Dolayısıyla annesinde B<sub>12</sub> eksikliği olan bebekler ne kadar uzun süre sadece anne sütü alır ve de ek gıdaya geç başlanırsa B<sub>12</sub> vitamini eksikliği görülmesi o kadar fazla olur (2). Çalışmamızda anne sütü alan olguların (n=17) %94'ünün annesi et ve diğer hayvansal gıdalardan fakir beslenmekteydi. Bu olguların anne sütünde vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit düzeyi bakılamamıştı ancak 7'sinin (%41) anne serum laboratuvar değerleri incelenebilmişti, tümünde megaloblastik anemi saptandı. Yine yaptığımız çalışmada emzirme süresi tüm olgularda ortalama  $12,1 \pm 6,02$  (min:0-mak:30) ay, ek gıda başlangıç zamanı ise ortalama  $6,8 \pm 2,25$  (min:4-mak:18) ay olarak saptandı. Ek gıda başlangıç zamanı ile tanı hemoglobini arasında fark olmamakla (p=0,36) birlikte negatif korelasyon mevcuttu, yani ek gıda başlangıcı ne kadar gecikirse tanı hemoglobini o kadar düşük saptandı. Chandra ve ark. (30) Hindistan'da yapmış oldukları 50 olguluk çalışmada annesinde de B<sub>12</sub> eksikliği olan bebeklerin uzun süre yalnızca anne sütü almalarıyla daha sık megaloblastik anemi görüldüğü saptanmış.

Vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit eksikliği sanıldığıının aksine nadir bir eksiklik değildir. Baytan ve ark. (3) tarafından Bursa ili Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi genel polikliniğine başvuran 3980 olgunun 15'inde (%0,3) megaloblastik anemi

tespit edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde bile B<sub>12</sub> vitamini eksikliği çocuklar için halen bir sorun olmaya (sıklık 18/1225) devam etmektedir (33). Katar ve ark. (4) Cizre hastanesi pediatri kliniğine başvuran 9-36 aylık 3368 çocuğun 33'ünde (%0,97) megaloblastik anemi tespit etmişlerdir. Açıktur ve ark (34). tarafından ülkemizin gelişmiş bölgelerinden olan İstanbul ve İzmit'te yapılan çalışmada, gebeliğin erken dönemlerindeki (13-17.haftalarda) anne adaylarının %48,8'inde, geç dönemlerdeki (28-32. haftalarda) %80,9'unda, doğumdan sonraki dönemdekilerin (13-17. haftalarda) ise %60'ında serum B<sub>12</sub> vitamini düzeyi 160 pg/mL'nin altında bulmuşlardır.

Özellikle sosyoekonomik durumu kötü olan toplumlarda megaloblastik anemi sık görülmektedir (2). Yaptığımız çalışmada olguların ailelerinin ortalama aylık geliri 751,12±467,45 YTL idi ve de %79'unun aylık geliri 1000 YTL'inin altında idi. Dünyanın yoksul bölgelerinde, özellikle kırsal bölge çocuklarında beslenme yetersizliğine bağlı B<sub>12</sub> vitamini eksikliği sıklığının oldukça yüksek (%22-%66) olduğu bildirilmiştir (35,36). Casal ve ark. (37) Venezuela'da yapmış oldukları çalışmada Venezuela'nın genelinde folik asit eksikliği %31,5, B<sub>12</sub> vitamini eksikliği %11,4 iken düşük sosyoekonomik bölgelerde çocuklarda folik asit eksikliği %53,5, vitamin B<sub>12</sub> eksikliği ise %61,3 olarak tespit edilmiştir. Villalpando ve arkadaşlarının (27), Meksika'da 2003 yılında 1966 çocuk, 920 kadın üzerinde yaptıkları araştırmada folik asit eksikliğini ekonomik durumu iyi olan çocuklarda %2,3, ekonomik durumu kötü olan çocuklarda %11,2 ve kadınlarda ise %5 oranında bulmuşlardır. Şanlıurfa'da, daha çok sosyoekonomik durumları iyi olmayan gebelerin doğum yaptığı Doğum ve Çocuk Bakımevi'nde yapılan bir çalışmada, doğumdan hemen önceki günlerde annelerin %72,38'inde, bebek kordon kanlarının ise %41,24'ünde serum B<sub>12</sub> vitamini düzeyi 160 pg/mL'den düşük bulunmuştur (38). Aynı ilimizde, sosyoekonomik durumları daha iyi olan gebelerde yapılan bir çalışmada ise, gebe kadınların %44,73'ünde B<sub>12</sub> vitamini eksikliği saptanmıştır (28). Ertaş tarafından, Şanlıurfa'da sosyoekonomik düzeyi düşük olan ailelerin başvurduğu sağlık ocağı ve ana-çocuk sağlığı merkezlerinde 6-11 aylık bebeklerin %40'ında, bu

bebeklerin annelerinin ise %60'ında B<sub>12</sub> vitamini eksikliği bulunmuş, aynı zamanda bebeklerin %77'sinde sosyal beceri, öğrenme becerisi, dil bilişsel ve psikomotor gelişme geriliği saptanmıştır (5). Koç ve ark. Şanlıurfa'da 9-12 yaşları arasında 203 okul çocuğunda yapılan bir incelemede, çocukların %10,84'ünde B<sub>12</sub> vitamini eksikliği bulunmuştur (38). Öncel ve arkadaşları da (6) Diyarbakır ilinde yapmış oldukları çalışmada megaloblastik anemili olguların aylık geliri düşük olan ailelerde anlamlı bir şekilde ( $p<0,05$ ) daha sık görüldüğünü tespit etmişlerdir. Aynı şekilde Baytan ve ark. da (3) yapmış oldukları çalışmada olguların %80'inin ailelerinin aylık gelirinin 500 YTL'nin altında olduğunu saptamışlardır.

Megaloblastik anemi sosyokültürel durumu düşük olan bölgelerde daha sık görülmektedir (2). Bizim çalışmamızda annelerin %84'ünün eğitim düzeyi ortaokul ve altı olarak saptandı. Öncel ve arkadaşlarının (6) Diyarbakır'da yapmış oldukları çalışmada düşük sosyokültürel duruma sahip olan ailelerin çocuklarında anlamlı oranda vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit düzeyleri düşük bulunmuştur, araştırmaya alınan çocukların annelerinin %71'inin hiç öğrenim görmediği, üniversite öğrenimi gören annelerin oranının ise %1,2 olduğu saptanmıştır.

Çocuklarda en sık görülen yakınmalar halsizlik, bulantı, büyümede duraksama, irritabilite gibi genel yakınmalardır (17). Diğer sık görülen yakınmalar ise solukluk, glossit, kusma ve ishaldir. Ayrıca parastezi, duysal defisit, hipotoni, nöbet, gelişmede duraksama, nöropsikiyatrik değişiklikler gibi nörolojik yakınmalar gelişebilir (21). Çalışmamızda en sık görülen anemiye ait yakınmalar halsizlik (%42) ve solukluk (%31) olarak saptandı. Aynı zamanda olguların %9'u nöbet geçirme ve peteşiyal döküntü yakınmaları ile başvurdu. Katar ve ark. (4) Cizre'de yapmış oldukları çalışmada hastalarda en sık solukluk (%100), iştahsızlık (%100), bulantı (%100), irritabilite (%100), gözle kontakt kuramama (%85) olarak saptanmıştır.

Çocuklarda B<sub>12</sub> vitamini eksikliği genellikle gelişme geriliği, irritabilite, güçsüzlük, yorgunluk hissi, büyümede yetersizlik gibi özgül olmayan bulgularla ortaya çıkar. Diğer sık görülen bulgular; duysal kayıplar, hipotoni, konvülziyon, ataksi, kişilik değişiklikleri, okul başarısında düşme, depresyon ve glossittir (2). Çalışmamızda solukluk (%84), nöromotor gerilik (%21), büyüme geriliği (%19), hepatomegali ve/veya splenomegali (%11) en sık saptanan bulgulardır. Katar ve ark. (4) Cizre'de yapmış oldukları 33 olguluk çalışmada en sık görülen fizik bakı bulguları; hipotoni (%100), nöromotor gelişim geriliği (%100), büyüme geriliği (%81) olarak saptanmıştır. Baytan ve ark. (3) Bursa'da yapmış oldukları çalışmada ise solukluk (%100), dirençli oral aft (%13), hepatosplenomegali (%13), konvülziyon (%7,5) olarak saptamışlardır.

Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği gelişen süt çocuklarında; hipotoni, letarji, irritabilite, anormal hareket ve tremorlar, nöromotor gelişmede duraklama ve geriye gitme, dil gelişiminde gecikme; gülme, anneyle göz teması kurma, oyun oynama gibi kazanılmış fonksiyonların kaybı; duysal defektler ve derin tendon reflekslerinin kaybı görülebilir. Aynı zamanda babinsky refleksi pozitifliği, paraliziler, konvülziyonlar, demans, nöropsikiyatrik değişiklikler ve parsiyel optik atrofide gelişebilir (2). Daha büyük çocuklarda hafif orta düzeyde entelektüel gerilik, kognitif performans düşüklüğü ve nöropsikiyatrik sorunlar ortaya çıkabilir (2). Okul çağındaki çocuklarda ise akademik problemler (düşük akademik performans, düşük öğretmen beğenisi puanı, daha çok dikkat sorunları, daha çok görevi ihmal, suç işleme davranışları) bildirilmiştir (2).

Çalışmamızda 9 olguda (n=9/43;%21) tanıda konvülziyon vardı, bunların 4'ü tanı sırasında, 5'i ise daha önceden de konvülziyonu olan olgulardı. En sık saptanan konvülziyon tipi jeneralize klonik konvülziyon (%34) olmakla birlikte daha az sıklıkta olmak üzere fokal konvülziyon, miyoklonik konvülziyon, atonik konvülziyon ve parsiyel kompleks epilepsi şeklinde konvülziyon tipleride görüldü. Tanı sırasında epilepsisi gelişen jeneralize klonik konvülziyon olgularının birinde status epileptikus tablosu gelişmişti. Konvülziyonu olan olgular yaşlarına göre nöromotor gelişim açısından değerlendirildiğinde; 6'sının

(n=6/9; %66) nöromotor geriliği olduğu saptandı. Tanıda anne sütü alan 17 olguyu nörolojik fizik bakı açısından değerlendirdiğimizde 7'sinde (n=7/17;%41) nöromotor gerilik, 4'ünde epilepsi (n=4/17; %24), 4'ünde hipotoni (n=4/17; %24), 1'er olguda (n=1/17; %16) ise tremor, istemsiz hareket ve gözlerde kayma saptandı. Vitamin B<sub>12</sub> eksikliğinde EEG'de yavaşlama ve sürekli subdelta ya da delta aktivitesi gözlenebilir (39). Bizim olgularımızdan EEG'si çekilebilen 6'sının 3'ünde patoloji saptanmıştır. Yine vitamin B<sub>12</sub> eksikliğinde merkezi sinir sisteminin MR ile görüntülenmesinde, sinyal artışı, subkortikal ve kortikal beyin atrofisi, miyelinizasyonda gerilik, beyin hipoplazisi, ventriküllerde genişleme ve hidrosefali görülebilir (2). Bizim olgularımızın 8'ine kraniyal MR çekilebilmişti, 3'ünde atrofi ve bening eksternal hidrosefali şeklinde patoloji saptandı. Ağır derecede B<sub>12</sub> vitamini eksikliği olan çocuklarda daha belirgin olmak üzere, görsel ve işitsel uyarılmış beyin sapı cevaplarında gecikme olduğu bildirilmiştir. Hatta bu bozuklukların tedaviyle düzelmesinin de aylar ve yılları alabileceği belirtilmiştir (40). Bizim olgularımızın 26'sına ortalama bir yıllık tedavi sonrası VEP, BERA yapılabildi. VEP çekilen olguların %34'ünde (n=9/26), BERA çekilen olguların ise %12'sinde (n=3/26) halen ileti yavaşlaması vardı. Chalouhi ve ark. (41) 6 olguyu içeren derlemesinde; tanıda anemi, hipotoni, gelişme geriliği gibi bulguları olan olguların hepsinde tedavi sonrası myokloni saptamış ve bu olguların EEG'si normalmiş, aynı zamanda bu 3 olgunun serebral atrofileri varmış. Chandra ve ark. 51 megaloblastik anemili olgunun %7,8'inde tremor saptanmışlardır (30). Shorvon ve ark. (42) 84 erişkin megaloblastik anemili olguyu içeren çalışmasında 3'ünde (%6) hipotoni, 4'ünde (%8) ataksi, 9'unda (%18) parastezi, 20 (%40) olguda vibrasyon duyusunda kayıp, 10 (%20) olguda duyulanım değişikliği, 1 (%2) olguda optik atrofi bulunmuştur. Elektrofizyolojik çalışma yapılan 68 olgunun 34'ünde (%50) EEG'de patoloji saptanmıştır.

Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği olan olgularda yaşa göre nöromotor gerilik olabilmektedir (20). Çalışmamızda tanıda tüm olguların 9'unun (n=9/43;%21), anne sütü alan olguların 7'sinin (n=7/17;%41), konvülsiyonu olanların ise 6'sının (n=6/9;%67) nöromotor gelişimi yaşlarına göre değerlendirildiğinde geri idi.

Bununla birlikte vitamin B<sub>12</sub> eksikliğine bağlı nöromotor geriliği olan olguların gerekli medikal tedavi ile hemoglobin ve vitamin düzeyleri normale gelse bile bu gerilik uzun süre devam edebilmekte, hatta sekel değişiklikler kalabilmektedir (20). Olgularımızın tedavi sonrası nörolojik fizik bakısında 5 olgunun nöromotor geriliği düzelirken 4'ünün ki devam etmekteydi. Bu olguların tamamında epilepsi, 2'sinde serebral palsi vardı ve tamamı antikonvülzan kullanmaktaydı (fenobarbital, karbamazepin, valproikasit). Katar ve ark. (4) Diyarbakır'da yapmış oldukları 33 megaloblastik anemili olguyu içeren çalışmalarında olguların tamamında hipotoni ve nöromotor gelişme geriliği, daha az oranda da gözle kontakt kuramama, zamanında yürüyememe, tremor, ataksi, epilepsi saptamışlardır. Aynı çalışmada takiplerine devam edilen 11 olgudan 18 aylıktan küçük olan 6'sının izlemde DENVER'ının normale geldiği, ancak 18 aylıktan sonra tanı alan olguların ise normale gelmediğini belirtmişlerdir. Allen ve ark. (35) Hindistan'da yapmış oldukları çalışmada özellikle annesi katı vejeteryan diyet uygulayan annelerin bebeklerinde 3-8 aylıkken nörolojik bulguların görüldüğünü vede tanı ve tedavinin 12 ayı geçmesi durumunda geri dönüşümsüz nörolojik bulguların geliştiğini belirtmişlerdir. Bu yüzden bu olguların erken tanı ve tedavisi çok önem taşımaktadır.

Megaloblastik anemiye neden olan etten fakir beslenme, gastrik rezeksiyon, çölyak hastalığı gibi nedenler aynı zamanda demir eksikliğine de neden olabileceğinden megaloblastik anemi ve demir eksikliği anemisi bir arada bulunabilir (2). Çalışmamızdaki tüm olguların 8'inde (%19) tanıda demir eksikliği anemisi vardı. Bu 8 olgunun 4'ünün aynı zamanda büyüme geriliğide mevcuttu. Bundan dolayı büyüme geriliği olan megaloblastik anemili olgularda demir eksikliği yönünden dikkatli olunmalıdır. Katar ve ark.'nın (4) yapmış olduğu çalışmada 33 megaloblastik anemili olgunun %30'unda demir eksikliği anemisi tespit edilmiştir. Baytan ve ark.'da (3) megaloblastik anemisi olan 15 olgunun 6'sında (%40) demir eksikliği anemisi tespit etmiştir.

Megaloblastik anemiye neden olan dengesiz beslenme, gastrik rezeksiyon, çölyak hastalığı, malabzorbsiyon gibi nedenler aynı zamanda



büyüme geriliğine de neden olabileceğinden megaloblastik anemi ve büyüme geriliği bir arada bulunabilir (2). Çalışmamızdaki olguların 8'inde büyüme geriliği mevcuttu. Bu olgularda prematürite ya da SGA yoktu, ortalama doğum ağırlıkları  $3200\pm 450$  gr idi. Tanıda büyüme geriliği olması ile bakılan laboratuvar değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. 8 olgunun 6'sının büyüme geriliği MBA tedavisi ile düzelmisti, yalnızca 2'sinde büyüme geriliği devam etti. Bu olgularında beslenmeyi etkileyen tetraparezik CP ve epilepsi şeklinde kronik hastalıkları vardı.

Laboratuvar incelemesinde kan tablosunda, hafif bir anemiden pansitopeniye kadar değişen farklı klinik bulgular saptanabilir (43,39). Bizim çalışmamızda ki olguların 20'sinde (%47) trombositopeni, 12'sinde (%28) bisitopeni, 10'unda (%23) lökopeni ve 8'inde (%19) ise pansitopeni saptandı. Chandra ve ark. (30) ise Hindistan'da yaşları 6 ay-12 yıl arasında değişen 51 megaloblastik anemili olgunun %80'ininde trombositopeni, %50'sinde ise nötropeni saptamışlar. Bay ve ark. (26) Van'da yapmış oldukları çalışmada olguların %27'sinde trombositopeni, %2'sinde ise lökopeni, Katar ve ark. (4) ise olguların %33'ünde trombositopeni, %36'sında lökopeni saptamışlar.

Megaloblastik anemi tanısında MCV her zaman yol gösterici olmayabilir. Özellikle demir eksikliğinin de eşlik ettiği olgularda MCV normal sınırlarda bulunabilir (45,46). Bizim çalışmamızdaki olguların ortalama MCV değeri  $93,5\pm 13$  idi, ayrıca 8'inin (%15) MCV değeri 85 fl 'nin altında idi, bu olguların tamamında demir eksikliği anemisi vardı. Talasemi taşıyıcılığı ise saptanmadı. Lindenbaum J ve arkadaşları ise nörolojik bulguları olan 141 vitamin B<sub>12</sub> eksikliği olan çocuğun %28'inde (40 olgu) MCV değerleri normal sınırlarda bildirmişlerdir (43).

Olguların 35'inde (%81) serum vitamin B<sub>12</sub> düzeyi, 3'ünde (%7) ise folik asit düzeyi düşük bulundu. Ancak sekiz olguda serum vitamin B<sub>12</sub> düzeyi 200 pg/ml' nin üstünde, 26 olguda ise serum folik asit düzeyi 10 ng/ml' nin üzerindeydi. Bu olgularda tanı plazma homosistein yüksekliği ile doğrulandı. Serum vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit düzeyinin düşüklüğü her zaman

gösterilemeyebilir (20,19). Savage ve arkadaşlarının 406 olguluk çalışmalarında tek başına serum vitamin B<sub>12</sub> düzeyi ile %10-26 yanlış tanı konulabileceği belirtilmiş, plazmada metilmalonik asit ve homosistein çalışılması ile duyarlılığın % 99,8'e ulaşabileceği belirtilmiştir (47).

Olgularımızın %84'ünde hipersegmentasyon saptandı. 9 olguya kemik iliği yapıldı ve tümünde megaloblastik değişiklikler saptandı. Katar ve ark. (4) Diyarbakır'da yapmış oldukları çalışmada olguların tümünde (n=7), Baytan ve ark (3) ise %56'sının periferik yaymasında hipersegmentasyon tespit etmişlerdir.

Sonuç olarak; çocukluk çağında megaloblastik anemi en sık 2 yaşından küçük, anneleri vitamin B<sub>12</sub> ve folik asitten fakir beslenen olgularda bildirilmektedir. Çalışmamızda da olguların %44'ü 2 yaşından küçüktür. Anne sütü alan 17 olgu vardır. Bu olguların annelerinin %94'ünün et ve diğer hayvansal besinlerden fakir beslendiği saptanmıştır. Anne sütü almayan 26 olgunun tümü ise, vitamin B<sub>12</sub> ve folik asitten yetersiz beslenmekteydi. Bu bulgular megaloblastik aneminin önlenmesinde anne ve çocukların vitamin B<sub>12</sub> ve folik asitten zengin gıdalarla beslenmesinin önemini ortaya çıkarmaktadır.

Olgularımızın anne eğitimi %65'inde ilk ve ortaokul, %19'unda ise okuryazar değil şeklindeydi. Ayrıca ailelerin %79'unun aylık geliri 1000 YTL den düşük olup, sosyoekonomik düzeyi yetersiz idi. Megaloblastik anemi gelişiminde sosyoekonomik ve sosyokültürel durum önem taşımaktadır. Verilerimiz de bu sonucu desteklemiştir.

Olgularda tanıda saptanan en sık fizik bakı bulguları solukluk (%84), nöromotor gerilik (%21) ve büyüme geriliği (%19) idi. Ayrıca tanıda aneminin yanısıra %28'inde bisitopeni, %19'unda pansitopeni vardı. Özellikle 2 yaş altındaki olgularda gelişme geriliği veya nörolojik gelişimde gecikme ile birlikte anemi ve sitopeni olması durumunda megaloblastik anemi düşünülmelidir.

Tüm olgularımızın %21' inde (n=9/43) tanıda nöromotor gerilik vardı. Ayrıca 4 olgu tanıda konvülsiyon ile gelmişti. Olgularımızın tedaviden ortalama bir yıl sonra nörolojik fizik bakısını değerlendirdiğimizde 4'ünün (n=4/43;%9) nöromotor gelişimi halen geri idi. Bu olguların tümünde epilepsi, 2'sinde serebral

palsi vardı ve de tümü antikonvülzan (fenitoin, karbamazepin, valproik asit) kullanmaktaydı. Megaloblastik anemi ile birlikte geri dönüşsüz nörolojik problemler oluşabileceğinden sağlıklı bireylerin yetiştirilmesi açısından megaloblastik aneminin önlenmesi çok önemlidir.

Olgularımızın %19'unda (n=8/43) megaloblastik anemiye büyüme geriliği de eşlik etmekteydi. Bu olguların 6'sının büyüme geriliği uygun megaloblastik anemi ve diyet tedavisi ile ortalama bir yıl sonra düzelmişken 2'sinin büyüme geriliği devam etmekteydi. Bu olgular tetraparezik CP ve epilepsi şeklinde kronik hastalığı olan çocuklardı. Büyüme geriliği olan megaloblastik anemili 8 olgunun 4'ünde aynı zamanda demir eksikliği de bulunduğundan tedavide eksik demirin yerine konulması önemlidir.

Olgularımızın %19'unda megaloblastik anemiye demir eksikliği anemisi de eşlik etmekteydi ve bu olguların tümünde MCV<85 fl idi. Makrositozla seyretmeyen megaloblastik anemilerde demir eksikliği de olabileceği düşünülmelidir (45,46).

Olgularımızın 8'inde serum vitamin B<sub>12</sub> ve 26'sında serum folik asit düzeyi normal olmasına karşın, bu olguların tümünde plazma homosistein yüksekliği ve hipersegmentasyon vardı. Megaloblastik anemi düşünülen olgularda serum vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit düzeyleri normal olabileceğinden ve makrositozda olmayabileceğinden tanıda homosistein yüksekliği ve periferik yaymada hipersegmentasyonun saptanması önem kazanmaktadır.

Anne sütü veren annelerin ve çocukların vitamin B<sub>12</sub> ve folik asitten zengin et ve diğer hayvansal gıdalar ile beslenmesi, ailelerin sosyoekonomik ve kültürel durumlarının yükseltilmesi, dengeli beslenemeyen emziren annelere vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit desteğinde bulunulması, vitamin eksikliği bulunan olguların erken tanı ve tedavisi megaloblastik aneminin ve komplikasyonlarının önlenmesi açısından çok önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Wickramasinghe N. Diagnosis of megaloblastic anaemias. Blood Reviews 2006;20:299-318.
2. Ahmet K. Çocukluk çağında vitamin B<sub>12</sub> eksikliği. Albayrak D (ed). Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Hematoloji Özel Sayısı 2005;3:16-27.
3. Baytan B, Özdemir Ö, Erdemir G, Güneş A.M. Çocukluk çağında vitamin B<sub>12</sub> eksikliği klinik bulgular ve tedavi. Uludağ Üniv Tıp Fak Derg 2007;33:61-64.
4. Katar S. Nutritional megaloblastic anemia in young Turkish children is associated with vitamin B<sub>12</sub> deficiency and psychomotor retardation. J Pediatr Hematol Oncol 2006; 28: 559-562.
5. Ertaş T. Şanlıurfa'da bebeklik döneminde B<sub>12</sub> vitamin eksikliğinin sıklığı, nedenleri ve B<sub>12</sub> vitamin eksikliğinin fiziksel, mental ve psikomotor gelişim üzerine etkileri. Pediatri Uzmanlık Tezi, Şanlıurfa, 2004.
6. Öncel K. ve ark. Diyarbakır İlindeki Çocuklarda ve Adölesanlarda B<sub>12</sub> Vitamin ve Folik Asit Düzeyleri. Dicle Tıp Dergisi 2006; 3: 163-169.
7. Roschitz B, Plecko B, Huemer M, ark. Nutritional infantile vitamin B<sub>12</sub> deficiency: pathobiochemical considerations in seven patients. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005; 90: 281-2.
8. Brocadello F, Levedianos G, Piccione F, Manara R, Pesenti FF. Irreversible subacute sclerotic combined degeneration of the spinal cord in a vegan subject. Nutrition 2007; 23: 622-4.
9. Gedikoğlu G. Ağaoğlu L. Kan hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. Cilt 2. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 1993. 347-63.
10. Dallman PR. Blood and blood-forming tissues. Rudolph A. (ed). Pediatrics. 16th edition. E. Norwalk CT: Appleton-Century-Crofts;1977. 1111.

11. Scott JP. Hematoloji. Çev. Tuzcu S. 3.B. Nelson essentials of pediatrics. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2001. 545-56.
12. Celkan T, Apak H, Özkan A, Bal Ş, Erener T, Çelik M ve ark. Demir eksikliği anemisinde önlem ve tedavi. Türk Pediatri Arşivi 2000; 35: 226-231.
13. Lux SE: Introduction to anemias. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP (Eds). Blood principles & Practice of Hematology. Philadelphia: Lippincott Co; 1995. 1383-1398.
14. Atamer T. Anemik hastaya yaklaşım. Büyükoztürk K (ed). İç hastalıkları. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri; 1992, 427-434.
15. Roy SB, Bhatia ML, Matpur VJ, Virami S. Hemodynamic effects of chronic severe anemia. Circulation 1963; 26, 346.
16. Hoffbrand AV, Pettit JE, (eds). Erythropoiesis and general aspects of anemia. Third edition. London. Blackwell Scientific Pub; 1993, 12-35
17. ALİ R. Solukluk ve anemiler. Arınık A (ed). İç hastalıklarında belirtiler ve bulgular ve muayene yöntemleri. Bursa: Rota ofset Matbaacılık ve ambalaj San AŞ; 2000, 427-434.
18. Erslev AJ. Clinical manifestations and classification of erythrocyte disorders. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). Williams Hematology. 6 th ed. New York. McGraw-Hill Co; 2001, 369-74.
19. Lanzkowsly P. Manuel of Pediatric Hematology and Oncology. 4th ed., 2005; 47-71.
20. Oski FA. Differential diagnosis of anemia. In: Hematology of Infancy and Childhood. Nathan DG, Oski FA, editors. 5th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2003; 419-456.
21. Benhrman RE. Nelson Textbook of pediatrics. 17th ed., 2004; 1611-14
22. Soysal T. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu. Nisan 2001, İstanbul, 33-47.
23. Baysal A. Beslenme. Hacettepe Üniversitesi yayınları 2005, 58.

24. Christel LL, Gunnar KJ. Dietary intake and nutritional status of young vegans and omnivores in Sweden. *Am J Clin Nutri* 2002; 76: 100-106.
25. Gupta A. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Canadian family physician* 2004; 50: 743-747.
26. Cunningham L, Blanco A, Rodriguez S, Ascencio M. Prevalence of anemia, iron and folate deficiency in children 7 years smaller. Costa Rica, 1996 *Arch Latinoam Nutr* 2001; 51: 37-43.
27. Villalpando S, Montalvo-Velarde I, Zambrano N. et al. Vitamins A, C and folate status in Mexican children under 12 years and women 12-49 years: a probabilistic national survey. *Salud Public Mex* 2003; 45: 508-519.
28. Harma M, Yurtseven Ş, Koç A Demir N. Şanlıurfa ilinde gebe kadınların B<sub>12</sub> ve folik asit serum düzeyleri. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi*. 17: 212-7, 2003.
29. Chan J. Diagnostic clues to megaloblastic anaemia without. *International journal of laboratory hematology* 2007; 29:163-171.
30. Chandra J, Jain V, Narayan S, ark. Folate and cobalamin deficiency in megaloblastic anemia in children. *Indian Pediatr* 2002; 39: 453-7.
31. Ağaoğlu L. Megaloblastik anemiler. Neyzi O, Ertuğrul T. 3.baskı. İstanbul: Nobel kitabevi; 2002. 1049-1051.
32. Baker SJ, Jacob E, Rajan KT, et al. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency in pregnancy and the puerperium. *BMJ*. 1962;1:1658.
33. Ramussen SA, Fernboff PM, Scanlon KS. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001;138: 10-17.
34. Ackurt F, Wetherilt H, Loker M, Hacibekiroglu M. Biochemical assessment of nutritional status in preand postnatal Turkish women and outcome of pregnancy. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 613-22.
35. Allen LH, Rosado JL, Casterline JE, Martinez H, Lopez P, Munoz E, et al. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency and malabsorption are highly prevelant in rural Mexican communities. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1013-9.

36. Siekman JH, Allen LH, et al. Kenyan school children have multiple micronutrient deficiencies, but increased plasma vitamin B<sub>12</sub> is the only detectable micronutrient response to eat or milk supplementation. *J Nutr* 2003; 133: 3972-80.
37. Garcia-Casal et al. High prevalence of folic acid and vitamin B<sub>12</sub> deficiencies in infants, children, adolescents and pregnant women in Venezuela. *European Journal of Clinical Nutrition* 2005; 59: 1064-1070.
38. Koç A, Koçyiğit A, Soran M, Sevinç E, Demir N, Mil Z. Doğum sırasında anne ve bebek kordon kanlarında B<sub>12</sub> vitamini, folik asit, demir düzeyleri ve eksiklik durumları. XXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi, 1-4 Kasım 2000, İzmir, 225.
39. Garewal G, Narang A, Das KC. Infantile tremor syndrome: a vitamin B<sub>12</sub> deficiency syndrome in infants. *J Trop Pediatr* 1988; 34: 174-8.
40. Kurumholz A, Weiss HD. Evoked responses in vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Ann Neurol* 1981; 9: 407-9.
41. Chalouhi C et al. Neurological consequences of vitamin B<sub>12</sub> deficiency and its treatments. *Pediatric emergency care* 2008; 24: 538-541.
42. Shorvon S. Neuropsychiatry of megaloblastic anaemia. *British medical journal* 1980; 281: 1036-1039.
43. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318:1720-8.
44. Bay A. Et al. Megaloblastik anemili 45 olgunun klinik ve hematolojik yönden değerlendirilmesi. *Van tıp dergisi* 2006;13: 46-48.
45. Andres E, Affenberger S, Zimmer J, et al. Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. *Clin Lab Haematol* 2006; 28: 50-6.
46. Draisma A, MacKenzie MA. A patient with pancytopenia and microcytic megaloblastic anaemia. *Neth J Med*. 2003; 61: 370-7.

47. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994; 96: 239-46.



## EKLER

### Ek-1:Kısaltmalar

Megaloblastik anemi	MBA
İntrensek faktör	İF
Amerika Birleşik Devletleri	ABD
Transkobalaminler	TC
Metiltetrahidrofolat	Metil FH <sub>4</sub>
S-adenosilmetyonin	SAM
Çölyak hastalığı	ÇH
Metilmalonik asit	MMA
Ortalama	ort.
Standart Sapma	SS
Minimum	min.
Maksimum	mak.
Hemoglobin	Hb
2,3-Difosfogliserat	2,3-DPG
Antigliadin antikor	AGA
Antiendomisyum antikor	AEA
Dokutransglutamaz antikor	DTGA
Homosistein	HS
Folik asit	FA
Vitamin B <sub>12</sub>	Vit.B <sub>12</sub>
Olgu sayısı	Olgu sayısı
Visual Evoked Potential	VEP
Brainstem Evoked Response Audiometry	BERA

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi sunarken, başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ünsal GÜNAY olmak üzere Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde geçen öğrencilik ve asistanlık dönemlerimde eğitimime katkıda bulunan tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma,

Tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan ve yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Adalet Meral GÜNEŞ ve Uzm. Dr. Birol BAYTAN'a

Tez çalışmamda ve asistanlık eğitimim boyunca yardımlarını ve abiliklerini esirgemeyen Doç. Dr. Halil SAĞLAM, Uzm. Dr. Metin DEMİRKAYA, Uzm. Dr. Taner ÖZGÜR ve Uzm. Dr. Yasin Karalı'ya

Asistanlık süresi boyunca birlikte çalıştığım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Hastaların takibinde yardımcı olan Pediatrik Hematoloji polikliniği hemşiresi Nehire Gönüllü ve polikliniğin abisi Yaşar Seçkin'e

Hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen aileme,

Teşekkürü borç bilirim.

Dr. Şahin ERDÖL

## ÖZGEÇMİŞ

09 Nisan 1977 yılında İstanbul'da doğdum. İlkokul ve ortaokulu Çayırova Fatih İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Lise öğrenimimi 1992-1996 yılları arasında Sezai Türkeş-Feyzi Akkaya (STFA) Anadolu Meslek Lisesi Bilgisayar Bölümü'nde tamamladım. 1996 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. 2002 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Aynı yıl Kocaeli İli Gölcük İlçesi Yazlık Beldesi'nde sağlık ocağında mecburi hizmet amacıyla göreve başladım. Görevim esnasında Eylül 2003 TUS sınavını kazanarak 07.01.2003 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görevime başladım.