

Mikrositik anemi ile seyreden kombine nutrisyonel anemiler

Combined nutritional anemia coexisting with microcytic anemia

Ayşen TÜREDİ YILDIRIM¹, Hüseyin DEMİRİLİK², Semra SAYGI³, Çiğdem ALİOSMANOĞLU⁴, Murat SÖKER⁴

¹Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi Hematoloji Bölümü, Diyarbakır

²Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi Endokrinoloji Bölümü, Diyarbakır

³Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi Nöroloji Bölümü, Diyarbakır

⁴Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Diyarbakır

ÖZET

Amaç: Demir eksikliği çocuklardaki en sık mikrositer anemi nedenidir. B12 eksikliği ise daha ender görülür ve makrositer anemi ile seyrederek. Bu çalışmada mikrositer anemilerde demir eksikliği ile birlikte B12 eksikliğinin ne sıklıkta görüldüğünü ve kombine nutrisyonel (demir ve B12 eksikliği) anemileri saf demir eksikliği anemisinden ayırmada tam kan sayımı parametrelerinin önemini araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Polikliniğine anemi nedeni ile yönlendirilen, bilinen bir kronik hastalığı olmayan ve nutrisyonel anemi saptanan 80 hasta çalışmaya dâhil edildi. Serum ferritin, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri kemilüminesan enzim immünetrik yöntemi ile Unicel DxI 800 (Beckman Coulter, ABD) cihazında, tam kan sayımı parametreleri ise ABX pentra DX 120 (Horiba ABX Diagnostics, Fransa) cihazında ölçüldü.

Bulgular: Hastaların 73'ü mikrositik anemi indekslerine sahipti. Bunların 41'i saf demir eksikliği anemisiydi. Yetmiş üç hastanın 32'sinde (%43) demir eksikliği anemisinin yanı sıra B12 eksikliği de saptandı. Kombine nutrisyonel anemisi olan hastalar ile sadece demir eksikliği olan hastaların tam kan sayımı parametreleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda da görüldüğü üzere mikrositer anemili hastaların neredeyse yarısına (%43'ü) B12 eksikliği eşlik etmektedir. Bu nedenle tam kan sayımı parametreleri mikrositer anemiyi düşündüren hastalarda demir parametrelerinin yanı sıra B12 eksikliğinin erken tanınması, tedavi edilebilmesi için, serum B12 düzeylerinin de ölçülmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Demir eksikliği, B12 eksikliği, mikrositik anemi, çocuk

ABSTRACT

Objective: Iron deficiency is a leading cause of microcytic anemia for children. On the other hand, B12 deficiency, which is a relatively rare event than iron deficiency, coexists with macrocytic anemia. The purpose of this study was two-fold: first, to measure the frequency of B12 deficiency in microcytic anemia with iron deficiency anemia, second to investigate the role of complete blood count parameters in differentiating combined nutritional anemia (iron and B12 deficiency) from pure iron deficiency.

Methods: The study was carried out with 80 patients who were diagnosed as nutritional anemia without any chronic disease at hematology polyclinics of Diyarbakır Children and Dicle University Hospitals. Serum ferritin, B12 vitamin and folic acid levels were measured by Unicel DxI 800 device via chemiluminescence enzyme immuno-metric method. Complete blood count parameters were measured by ABX Pentra DX 120 device.

Results: Seventy-three patients had a microcytic anemia index. Forty-one of them had pure iron deficiency anemia. Thirty-two of 73 patients (43%) diagnosed as having B12 deficiency in addition to iron deficiency. No significant difference was observed in the complete blood count parameters of patients with pure iron deficiency and combined nutritional anemia ($p>0.05$).

Conclusion: As it can also be seen from our study, almost half of the patients (43%) with microcytic anemia were associated with B12 deficiency. Therefore, we conclude that it may be useful to measure serum B12 levels in addition to iron levels in those patients with microcytic anemia in order to treat B12 deficiency thanks to its early diagnosis.

Key words: Iron deficiency, B12 deficiency, microcytic anemia, child

Alındığı tarih: 17.09.2012

Kabul tarihi: 02.11.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ayşen Türedi,
Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi,
Hematoloji Polikliniği, Yenişehir-Diyarbakır
e-mail: aysen_turedi@hotmail.com

GİRİŞ

Demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği, folik asit eksikliği ve piridoksin eksikliği başlıca nutrisyonel anemi nedenlerindedir. Bu vitamin ve elementlerin eksikliği aneminin yanı sıra çocukların büyüme ve gelişmesini olumsuz etkiler. Demir eksikliği anemisi demir gereksiniminin yüksek olduğu infant dönemde sık görülür, diyet desteği ile tedavi edilebilir ve çocuklarda en sık gördüğümüz nutrisyonel eksiklik anemisidir ⁽¹⁾. Gelişmiş ülkelerde diyetle alımında sorun olmadığı için B12 eksikliğinden kaynaklanan makrositer anemiler enderdir. Bu ülkelerde, gastrointestinal sistemden bozulmuş emilim gibi nedenlerle B12 eksikliği anemisi görülürken, özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük, beslenme koşullarının iyi olmadığı toplumlarda demir eksikliğinin yanı sıra B12 vitamin eksikliğine bağlı anemiler de sık görülmektedir. B12 vitamin eksikliğine bağlı megaloblastik anemilerin tanısının zamanında konularak tedavi edilmesi önemlidir. Tedavide gecikme derin anemi, kalıcı nörolojik hasar, tromboemboli gibi oldukça ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir ⁽²⁾. Oysaki, B12 vitamin eksikliği tanısı kolay konulan, tedavi maliyeti oldukça düşük olan bir hastalık grubudur. Özellikle nutrisyonel nedenlere bağlı görülen B12 vitamin eksikliği, demir eksikliği ile beraber görülebileceğinden, çoğunlukla demir eksikliği, B12 vitamin eksikliğini maskeleyebilmektedir.

Bu çalışmanın amacı mikrositer anemilerde demir eksikliği ile birlikte B12 vitamin eksikliği sıklığını ve kombine nutrisyonel (demir ve B12 eksikliği) anemileri saf demir eksikliği anemisinden ayırmada tam kan sayımı parametrelerinin önemini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Temmuz 2011-Aralık 2011 tarihleri arasında Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Poliklinikleri'ne anemi nedeni ile yönlendirilen, bilinen bir kronik hastalığı olmayan ve nutrisyonel

anemi saptanan hastalar çalışmaya alındı. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Tüm ailelere yapılacak çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya dâhil edildi. Serum ferritin, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri kemilüminesan enzim immunometrik yöntemi ile Unicel DxI 800 (Beckman Coulter, USA) cihazında, tam kan sayımı parametreleri ABX pentra DX 120 (Horiba ABX Diagnostics, Fransa) cihazı ile ölçüldü. Çalışmada, transferrin saturasyonunun %16'nın altında olması, ferritin düzeyinin 12 ng/ml'nin altında olması demir eksikliği için, B12 vitamini düzeyinin 200 pg/mL'in altında olması ve periferik yaymada nötrofillerde hipersegmentasyon olması B12 vitamin eksikliği için tanı kriteri olarak kabul edildi. B12 vitamin düzeyleri multipl myeloma, oral kontraseptif kullanımı, folat eksikliği, gebelik gibi durumlarda yanlış olarak düşük ölçülürken, karaciğer hastalığı, myeloproliferatif hast, renal yetmezlik gibi durumlarda yanlış olarak normal ölçülebilir ⁽³⁾. Bu tür durumlardan birine sahip hastalar çalışmadan çıkarıldı. Periferik tam kan sayımı sonuçları, yaş gruplarına göre kabul edilmiş güncel standartlar kullanılarak değerlendirildi ⁽⁴⁾.

Verilerin analizinde "SPSS 17.0 for Windows" istatistik programı kullanıldı. Rakamsal veriler aritmetik ortalama±standart sapma olarak belirtilirken, kategorik veriler sayı ve yüzde ile belirtildi. Parametrik özellik gösteren veriler Student t test, kategorik veriler için ise ki-kare testi kullanıldı. Rakamsal veriler arasındaki bağlantı Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 46 (%57,5)'sı kız, 34 (%42,5)'ü erkek olmak üzere toplam 80 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 6,5±5,5 (yaş aralığı: 0,6-17,0 yaş) yıl idi. Başvuru sırasında en sık görülen semptom 57 hasta (%71,3) ile iştahsızlık olurken bunu 36 hasta (%45) ile halsizlik izlemekteydi (Tablo 1). Pika öyküsü olan

hasta sayısı 21 (%26,3) idi. Hastaların yedisinde (%8,75) saf B12 vitamini eksikliğine bağlı megaloblastik anemi, 73 (%71,25) hastada ise mikrositer anemi saptandı. Mikrositer anemisi olan 73 hastanın 41 (%56,2)'inde saf demir eksikliği anemisi mevcut iken, 32 (%43,8) hastada demir eksikliğine B12 vitamin eksikliği de eşlik etmekteydi. Kombine nutrisyonel anemisi olan 32 hastanın 20 (%62,5)'inde B12 vitamin düzeyleri 120 pg/ml'nin altındaydı. Pika öyküsü ile gelen bir hastada B12 vitamin eksikliği, 13 hastada demir eksikliği ve yedi hastada hem demir hem de B12 vitamin eksikliği mevcuttu.

Tablo 1. Hastalarda başvurusu sırasında sık görülen semptomlar.

Semptom	Hasta sayısı (%)
İştahsızlık	57 (71,3)
Halsizlik	36 (45)
Baş dönmesi	6 (7,5)
Menometroraji	3 (3,8)
Oturamama	3 (3,8)
Yürüyememe	2 (2,5)

Tablo 2. Demir eksikliği ve kombine nutrisyonel anemilerin (demir+B12 eksikliği) hematolojik ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması.

	Demir eksikliği anemisi (n:41 hasta)	Demir+B12 eksikliği anemisi (n:32)	P (<0.05)
Yaş (yıl)	7,3±5,3	6,3±5,7	0,43
Hb (g/dl)	7,7±1,3	7,3±1,7	0,27
MCV (μm^3)	59,9±7,2	59,8±6,6	0,93
MCH (pg)	17,4±2,6	17,3±2,8	0,87
MCHC (g/dl)	28,9±1,5	28,8±1,9	0,70
RDW (%)	20,3±2,3	20,9±2,4	0,26
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	8.224,3±2.783,8	7.284,3±2.624,9	0,14
PLT ($10^3/\text{mm}^3$)	415.829,2±100.725,8	431.781,2±147.181,6	0,60
MPV (μm^3)	8,2±0,6	8,1±0,7	0,63
PLT/MCH	24,2±6,4	25,7±10,7	0,48
PLTxMPV	3.389±775,4	3.460,7±1.109	0,75
Fe (ug/dl)	8,9±4,3	9,6±4,5	0,51
TIBC (ug/dl)	436,6±73,4	426±82,8	0,58
TS	2,0±1,0	2,35±1,36	0,29
Ferritin (ng/ml)	7,0±8,8	5,6±8,7	0,50
Folik asit (pg/ml)	7,4±2,9	9,3±4,3	0,04
B12 (pg/ml)	305,6±96,9	139,4±33,7	<0,01

Hb: hemoglobin, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, WBC: Beyaz küre sayısı, PLT: Trombosit, MPV: Ortalama trombosit volümü TIBC: Total demir bağlama kapasitesi TS: Transferrin saturasyonu.

Saf demir eksikliği anemisi olan hastalar ile kombine nutrisyonel anemisi olan hastaların yaş, demir, demir bağlama kapasitesi, transferin saturasyonu, ferritin düzeyi ve periferik tam kan sayımı parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Yapılan Pearson korelasyon analizinde serum B12 vitamini ile ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobin (MCH) değerleri arasında negatif korelasyon saptanırken, ferritin ile MCV, MCH, ortalama platelet volümü (MPV) arasında pozitif ilişki, platelet, platelet/MCV, platelet x MPV arasında negatif ilişki saptandı (Tablo 3). B12 vitamin eksikliği olan hastaların periferik yaymasında nötrofillerde hipersegmentasyon mevcuttu. Tedavi sonrası hem klinik bulgularda hem de periferik yayma bulgularında düzelme görüldü.

Tablo 3. Serum Ferritin ve B12 düzeyleri ile hasta yaşı, periferik tam kan sayım parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları.

	Serum Ferritin		Serum B12	
	r	P (<0.05)	r	P (<0.05)
Yaş	-0,252	0,02	+0,116	0,31
Hb	-0,067	0,56	+0,116	0,31
MCV	+0,656	0,00	-0,446	0,00
MCH	+0,641	0,00	-0,432	0,00
Plt / MCH	-0,417	0,00	+0,190	0,09
Plt	-0,324	0,00	+0,116	0,30
MPV	+0,272	0,01	-0,039	0,73
Plt x MPV	-0,297	0,00	+0,120	0,29
RDW	-0,02	0,82	-0,052	0,65

Hb: hemoglobin, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, PLT: Trombosit, MPV: Ortalama trombosit volümü.

TARTIŞMA

Hemoglobin ve hematokrit konsantrasyonunun yaşa ve cinsiyete göre -2 SD'nin altında olması anemi olarak tanımlanır. Anemiler, eritrositlerin boyutları temel alınarak mikrositik, normositik ve makrositik olarak sınıflandırılırlar. İnfantlarda ve çocuklarda en sık görülen anemi tipi mikrositer ane-

midir. Detaylı öykü ve fizik muayene ile birlikte uygun laboratuvar testleri ile birlikte çoğu hastada aneminin nedenini saptamak olasıdır ⁽⁵⁾.

Hipokrom mikrositik aneminin nedeni, çoğunlukla, hasta öyküsü, fizik muayene bulguları, kırmızı küre indeksleri ve periferik kan yayması değerlendirilerek bulunabilir. Altta yatan neden açık olmadığında ilk yapılacak test serum ferritin düzey ölçümüdür ⁽⁶⁾. Demir eksikliğine bağlı mikrositer anemide hemoglobin değerleri yaşa göre kabul edilebilir değerlerin altındadır. Eritrosit indekslerinden MCV, MCH ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) yaşa göre normalden düşüktür. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) ile MCV, demir eksikliği tanısı ve ayırıcı tanısı için en iyi tarama yöntemlerinden biridir. RDW demir eksikliğinde yüksek, (>14.5) talasemi minörde normaldir. Ağır demir eksikliği anemisinde trombositopeni görülürken, gastrointestinal sitemden kanamaya bağlı olan demir eksikliği anemisinde daha çok trombositoz görülür. Serum ferritini vücut demir depolarını yansıtır. Ferritin düzeyinin 12 ng/ml'den düşük olması demir eksikliğinin tanısında önemlidir. Gün içinde değişiklik gösterdiği ve birçok faktörden etkilendiği için serum demirinin demir eksikliği tanısında katkısı sınırlıdır ⁽⁷⁾.

Megaloblastik anemiler kemik iliğinde megaloblastlar, kanda ise makrositler ile karakterize anemilerdir. Olguların %95'inden fazlası B12 vitamini veya folat eksikliğinden kaynaklanır. B12 vitamini eksikliği diyetle yetersiz alımından ya da gastrointestinal sistemden yetersiz emilimi nedeni ile oluşabilir. Klinik seyrinde gelişme geriliği, iştahsızlık, solukluk, hipotoni, tremor, miyoklonus, glossit görülebilir. Yüksek MCV ile birlikte anemi, hipersegmente nötrofiller, lökopeni, trombositopeni, megaloblastik kemik iliği, idrar ve plazma metilmalonik asit ve homosistein düzeylerinde artış görülür ⁽⁸⁾. Çalışmamızda saf B12 vitamin eksikliğine bağlı makrositer anemi görülen yedi hastanın tamamında iştahsızlık, üçünde halsizlik, bir hastada pika öyküsü, dokuz ve 12 aylık iki hastada desteksiz oturamama ve 22 aylık

bir hastada da yürüyememe yakınması vardı. Bir hastada lökopeni, iki hastada trombositopeni saptandı.

B12 vitamin eksikliğine bağlı ortaya çıkan aneminin tanısında yalnızca MCV değeri, her zaman yol gösterici olmayabilir ve megaloblastik anemi tanısında yalnız başına kullanılmamalıdır ⁽⁹⁾. Demir eksikliği makrositozu maskeleyebilir. Ayrıca demir eksikliğine B12 vitamin eksikliği eşlik ediyorsa MCV'nin normal ya da düşük olması tanıda yanılmaya neden olabilmektedir ^(10,11). Yapılan çalışmalarda B12 vitamin eksikliğinin hemogram parametrelerine her zaman yansımayaacağı rapor edilmektedir ^(12,13). Düşük demir düzeyleri makrositoz görülme sıklığını azaltır. Çalışmamızda benzer şekilde saf B12 vitamin eksikliği olan çocuklarla MCV değeri yüksek olmakla birlikte, B12 vitamin eksikliğine demir eksikliğinin eşlik ettiği anemilerde MCV değerleri düşük bulunmuştur. Çalışmamızda hipokrom mikrositer anemisi olan 73 hastanın 32'sinde (%43) B12 vitamin eksikliğini saptandı.

Beyan ve ark. ⁽¹⁴⁾ erişkinlerde yaptığı bir çalışmada kombine nutrisyonel anemili hastalarda, saf demir eksikliği anemisi olan hastalara göre trombosit düzeyleri daha yüksek, MCV düzeyleri daha düşük bulunmuş. Bu parametrelerden yola çıkarak geliştirdikleri Platelet/MCV oranı demir eksikliğine B12 vitamin eksikliği eşlik ettiği zaman anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Yüksek Platelet/MCV oranına sahip demir eksikliği anemisi olan hastalarda B12 vitamin düzeyinin de bakılması önerilmiştir. Bizim çalışmamızda her iki grup arasında bu parametre açısından farklılık bulunmadı.

Çalışmamızda saf demir eksikliği ile demir eksikliğine B12 vitamin eksikliğinin eşlik ettiği kombine nutrisyonel anemiler arasında eritrosit indeksleri açısından farklılık bulunmadı. Fakat mikrositik anemi bulguları ile gelen hastaların yaklaşık yarısında (%43) demir eksikliğinin yanında B12 vitamin eksikliği de saptandı. Demir eksikliği anemisine B12 eksikliği eşlik eden hastaların 20'sinde B12 vitamin düzeyi 120 pg/ml'nin altındaydı.

Sonuç olarak, özellikle nutrisyonel nedenlere

bağlı mikrositer anemilere B12 eksikliğinin eşlik etme olasılığı yüksektir. Bu nedenle tanısı ve tedavisi kolay, fakat tedavi edilmez ise ağır nörolojik ve hematolojik sorunlara neden olabilen B12 vitamin eksikliğinin erken tanısı ve uygun tedavisi için, mikrositer anemi ile gelen hastalarda anemi ayırıcı tanısında demir parametrelerinin yanı sıra serum B12 vitamin düzeyinin de ölçülmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Seung Min Song, Keun Wook Bae, Hoi-Soo Yoon, Ho Joon Im, Jong-Jin Seo. A case of anemia caused by combined vitamin B12 and iron deficiency manifesting as short stature and delayed puberty. *Korean J Pediatr* 2010;53(5):661-665. <http://dx.doi.org/10.3345/kjp.2010.53.5.661> PMID:21189935 PMCid:2994119
2. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on Cobalamin, Folate, and Homocysteine. *Hemato* 2003;1:62-81. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2003.1.62>
3. Ralph Carmel. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008;112:2214-2221. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-03-040253> PMID:18606874 PMCid:2532799
4. Lerner NB. The Anemias. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson textbook of Pediatrics. 19th edition. Philadelphia, Saunders Company. 2011: 1648-1650.
5. Jain S, Kamat D. Evaluation of microcytic anemia. *Clin Pediatr (Phila)* 2009;48(1):7-13. <http://dx.doi.org/10.1177/0009922808323115> PMID:18832550
6. Brown RG. Determining the cause of anemia. General approach, with emphasis on microcytic hypochromic anemias. *Postgrad Med* 1991;89(6):161-4,167-70. PMID:2020645
7. Lanzkowssky P. Iron-deficiency anemia. Fifth edition. Manual of pediatric haematology and oncology. Elsevier 2011: 38-57.
8. Lanzkowssky P. Megaloblastic anemia. Fifth edition. Manual of pediatric haematology and oncology. Elsevier 2011: 58-86.
9. Oosterhuis WP, Niessen RWLM, Bossuyt PMM, Sanders GTB, Sturk A. Diagnostic value of the mean corpuscular volume in the detection of vitamin B12 deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:9-18. <http://dx.doi.org/10.1080/00365510050184994> PMID:10757449
10. Von Schenck U, Gotze CB, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B12 deficiency in infancy. *Arch Dis Child* 1997;77:137-139. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.77.2.137> PMID:9301352 PMCid:1717263
11. Oakly GP. Let's increase folic acid fortification and include vitamin B12. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1889-1990.
12. Kara İH, H Kandış, Bahçebaşı T, Köylü OK, Sayın S, Demirin H, Memişoğulları R. Check-up polikliniğine başvuran 50 yaş üzeri bireylerin folat, B12 vitamini düzeyleri ve anemi yönünden değerlendirilmesi. *Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry-Turk J Biochem]* 2010;35(4):350-355.
14. Aydoğdu Çolak A, Anıl M, Toprak B, et al. Çocuklarda B12 vitamin düzeyi ve periferik kan sayımı değerler ile ilişkisi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2012;2(2):75-79. <http://dx.doi.org/10.5222/buchd.2012.075>
14. Beyan C, Kaptan K, Beyan E, Turan M. The platelet count/mean corpuscular hemoglobin ratio distinguishes combined iron and vitamin B12 deficiency from uncomplicated iron deficiency. *Int J Hematol* 2005;81(4):301-3. <http://dx.doi.org/10.1532/IJH97.E0311> PMID:15914358