



Megaloblastik anemi tedavisine cevapta retikülosit-trombosit ilişkisi

Selay Gündoğdu¹, Şuayp Oygün¹, Aslıhan Çalım¹, Ayda Batuan Damar², Fatih Borlu²

ÖZET:

Megaloblastik anemi tedavisine cevapta retikülosit-trombosit ilişkisi

Amaç: Megaloblastik aneminin vitamin B-12 ye cevabını ölçmede en doğru yöntem, retikülosit sayımıdır. Anemi/trombositopeni ya da pansitopeni kombinasyonu ile başvuran vitamin B-12 eksikliği olgularında tedavi cevabını ölçmede hayat siklusu daha kısa olan trombositlerin retiküsitlere kıyasla nasıl davrandığını değerlendirmek istedik.

Gereç ve yöntem: Ocak 2005-Ağustos 2009 tarihleri arasında servisimizde vitamin B-12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi tanısıyla incelenen 102 hasta içinden anemi/trombositopeni ya da pansitopeni kombinasyonu olan transfüzyon yapılmamış 46 hasta çalışmaya alındı. Vitamin B-12 tedavisi öncesi bakılan düzeltilmiş retikülosit yüzdeleri ve trombosit sayıları, tedavinin 6. günündeki değerlerle karşılaştırıldı. İstatistik analizi bağımsız (t) testi, eşlendirilmiş (t) testi, Pearson korelasyon testi kullanılarak NCSS 2007 paket programı ile yapıldı.

Bulgular: Tedavi öncesi ortalama trombosit sayısı $63,98 \pm 30,28 \times 10^3/\text{mm}^3$, tedavinin 6. gününde $162,63 \pm 85,35 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'e çıkarken ($p=0,0001$) düzeltilmiş retikülosit ortalama değeri tedavi öncesi $\%0,57 \pm 0,42$ 'den tedavinin 6. gününde $\%4,61 \pm 2,66$ ya yükseldi ($P=0,0001$). Düzeltilmiş retikülosit değişim yüzdesi ile trombositteki değişim yüzdesi arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon ($r=0,480$, $P=0,001$) gözlemlendi.

Sonuçlar: Vitamin B-12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi/trombositopeni veya pansitopeni kombinasyonu ile başvuranlarda tedavinin erken döneminde kemik iliği cevabını değerlendirmede retikülosit sayma imkanı olmayan koşullarda trombositlerdeki artış. Cevap olarak kabul edilebilir. Şayet bu artış yoksa myelodisplastik sendromları araştırmak için kemik iliği aspirasyon ve biopsisi yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Megaloblastik anemi, retikülosit krizi, trombosit

ABSTRACT:

Reticulocyte -thrombocyte relation during the response to the treatment of megaloblastic anemia

Purpose: The reticulocyte count is the exact method in the evaluation of therapeutic response of megaloblastic anemia to the vitamin B-12 treatment. In cases of vitamin B-12 deficiency presented with a combination of anemia/thrombocytopenia or pancytopenia, we aimed to study the therapeutic response of thrombocytes (which have shorter life span than reticulocytes) in relation to reticulocytes.

Material and methods: From 102 patients of megaloblastic anemia due to vitamin B-12 deficiency, who were followed up between January 2005 and August 2009 in our medical department, forty-six patients (who had no blood transfusion) with a combination of anemia/thrombocytopenia or pancytopenia were selected for this study. Pre and post (6th day) of vitamin B-12 treatment, corrected reticulocyte and platelet levels were compared using independent t-test, the paired t-test, and Pearson correlation test (NCSS 2007 software program).

Results: At 6th day of vitamin B-12 treatment (in compare to day 0), there was a significant increase in both platelet counts and corrected reticulocyte rates ($63,98 \pm 30,28 \times 10^3/\text{mm}^3$ versus $162,63 \pm 85,35 \times 10^3/\text{mm}^3$, and $0,57 \pm 0,42\%$ versus $4,61 \pm 2,66\%$, $p=0,0001$, and $0,001$, respectively). Also there was a positive correlation between the changes in the corrected reticulocyte rate and the changes in platelet counts ($r=0,480$, and $P=0,001$)

Conclusions: Increase in platelet counts can be used (if facilities for reticulocyte count is not available) as an indicator of early bone marrow response to vitamin B-12 replacement therapy in vitamin B-12 deficiency cases presented with a combination of anemia/thrombocytopenia or pancytopenia. If there is no such post-treatment increase in platelet counts, myelodysplastic syndrome should be excluded by bone marrow aspiration and/or biopsy.

Key words: Megaloblastic anemia, reticulocyte crisis, thrombocyte

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2010;44(4):152-5

¹Dr., ²Uzm. Dr., Şişli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Dahiliye Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Uzm. Dr. Fatih Borlu, Şişli Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-373-5000

E-posta / E-mail: fborlu@sislietfal.gov.tr

Geliş tarihi / Date of receipt:
27 Ekim 2010 / October 27, 2010

Kabul tarihi / Date of acceptance:
22 Kasım 2010 / November 22, 2010

GİRİŞ

Megaloblastik anemiler çoğunlukla kobalamin (vitamin B-12) ve/veya folik asit eksikliğine bağlı DNA sentezinin bozulmasından kaynaklanan hastalıklardır. Eksiklikten öncelikle hematopoetik prekür-

sörler ve gastro-intestinal epitelyum gibi hızlı yapım ve yıkım sürecine sahip hücreler etkilenmektedir. Hücre bölünmesi yavaşlayıp sitoplazma gelişimi normal devam ettiği için megaloblastik hücreler genişler ve RNA/DNA oranı artar. Megaloblastik eritroid prekürsörler kemik iliğinde olgunlaşmadan yıkıma

uğrar. Kemik iliği selülaritesi genellikle artarken periferik çıkan olgun hücre sayısı azalır. Bu durum inefektif eritropoeze yol açar (1).

Megaloblastik aneminin vitamin B-12 ya da folat tedavisine cevabını değerlendirmede retikülosit krizini görmek esastır. Otomatik sayıcıların çoğunda retikülosit sayımı bulunmamakta, bulunanların çoğunda da vital boyama ile mikroskopta yapılan sayım kadar güvenilir sonuç vermemektedir. Pratikte halen kretil mavisi ile hazırlanan vital boyama ve gözle mikroskopta sayım değerini korumaktadır. Ancak bunu hazırlayacak teknik eleman ve zaman sorun olmaktadır. Eğer megakaryositik seri de B-12 yahut folat eksikliğinden etkilenmişse, tedaviye cevabın toplam 10 günlük hayat süresine sahip trombositlerde eritroid diziden daha evvel (ya da en azından onunla aynı anda) ortaya çıkması gerekir diye düşünüyoruz.

Bu nedenle vitamin B-12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemisi yanında trombositopeni de içeren bisitopenik ya da pansitopenik olgularda tedaviye cevapta retikülosit krizi ile trombosit sayısı değişimini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2005-Ağustos 2009 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

3. Dahiliye Kliniğine vitamin B-12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi ile başvuran 102 hasta içinden transfüzyon yapılmış olanlar, hem folat hem B-12 vitamini eksikliği birlikte bulunanlar, trombositopenisi olmayanlar, başlangıç retikülositi bakılamamış olanlar dışlanarak anemi+ trombositopeni yahut pansitopeni kombinasyonuna sahip 46 hasta çalışmaya alındı. Bu 46 hastanın hiçbirisi son 3 ay içinde oral de dahil vitamin B-12 preparatı yahut transfüzyon almamıştı. Ayrıca non-megaloblastik makrositer anemililer de (Karaciğer sirozu, hemolitik anemi, malignite, myelodisplazi gibi nedenlere bağlı) çalışmaya alınmadı.

Hastaların ilk başvuru kan sayımları ve retikülosit sayımları hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında bulunan SysmexXT 2000 otomatik hemogram sayıcı ile yapıldı. Vitamin B-12 düzeyleri biyokimya laboratuvarında Advia Centaur XP immünoassay sistem ile

ölçüldü. Acil şartlarda alınan hemogramlarda otomatik sayıcıda retikülosit çalışılmamış olanların retikülosit sayımları ise vital boyama ile mikroskopta yapıldı. Aynı hastaların 1000 mcg/gün parenteral vitamin B-12 tedavisine cevapları, 6. gün aynı yöntemlerle bakıldı. Otomatik sayım cihazı ya da vital boyama ile bakılan retikülosit yüzdeleri, hastaların hematokritinin ideal hematokrite (Kadında 42,erkek 45) bölünmesiyle elde edilen sayıyla çarpılıp düzeltilmiş retikülosit yüzdesi elde edildi.

Düzeltilmiş retikülosit%=Hastanın hematokriti/İdeal hematokritxBulunan retikülosit

Günde 1000 mcg İM siyanokobalamin tedavisinin 6. günü elde edilen retikülosit ve trombosit değerleri, tedavi başlangıcındaki retikülosit ve trombosit değerleri ile karşılaştırıldı.

Bütün hastaların periferik kan yaymaları yapıp morfolojik olarak gözden kaçabilecek diğer hematolojik hastalıklar (hemolitik anemi, lösemi, psödötrombositopeni, displastik değişiklikler) dışlandı.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi NCSS 2007 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, Standard sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t-testi, grupların tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmasında eşlendirilmiş t-testi, değişkenlerin birbiriyle ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar, $p < 0,05$ düzeyinde ise anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Hastaların 24'ü (%52) erkek, 22'si(%48) kadın olup yaşları 17-85 arasında değişmekte idi. Ortalama yaş $59,50 \pm 17,82$ idi. Kadın ve erkek hastaların sayıları ve yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark yoktu.

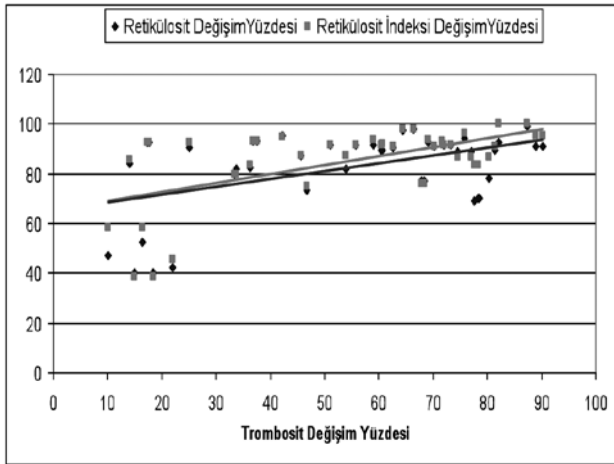
Pansitopenik hasta sayısı 27, bisitopenik hasta sayısı 19'du. Başvuruda saptanan ortalama vitamin B-12 düzeyi $55,11 \pm 25,97$ pg/ml idi. Ortalama düzeltilmiş retikülosit yüzdesi başvuruda $0,57 \pm 0,42$ idi. Tedavinin 6.günü ortalama düzeltilmiş retikülosit yüzdesi $4,61 \pm 2,66$ ya çıktı (retikülosit krizi). Tedavi öncesi ortalama retikülosit yapım indeksi $0,29 \pm 0,25$

Tablo 1: Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri

| | N | Minimum | Maximum | Ort | SS |
|----------------------------------------------------------------|----|---------|---------|---------|-------|
| Vit B12 Düzeyi (pg/ml) | 46 | 19 | 132 | 55,11 | 25,97 |
| Tedavi Öncesi Trombosit Sayısı (/mm ³) | 46 | 12000 | 132000 | 63,980 | 30,28 |
| Tedavi Sonrası 6. Gündeki Trombosit Sayısı (/mm ³) | 46 | 61000 | 402000 | 162,630 | 85,35 |
| Tedavi Öncesi Düzeltilmiş Retikülosit Yüzdesi | 46 | 0,1 | 2,2 | 0,57 | 0,42 |
| Tedavi Sonrası 6. Gündeki Düzeltilmiş Retikülosit Yüzdesi | 46 | 1 | 10,7 | 4,61 | 2,66 |
| Tedavi Öncesi Retikülosit Yapım İndeksi | 46 | 0 | 1,2 | 0,29 | 0,25 |
| Tedavi Sonrası 6. Gündeki Retikülosit Yapım İndeksi | 46 | 0,5 | 5,3 | 2,40 | 1,30 |
| Trombosit Değişim Yüzdesi | 46 | 10,17 | 90,23 | 54,67 | 23,90 |
| Retikülosit Değişim Yüzdesi | 46 | 40 | 98,89 | 82,69 | 15,61 |
| Retikülosit İndeksi değişim Yüzdesi | 45 | 38,46 | 100 | 84,86 | 15,00 |

Tablo 2: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. günde trombosit ve retikülosit değişimleri

| | Tedavi Öncesi | Tedavi Sonrası | t | p |
|---------------------------------|---------------|----------------|--------|--------|
| Trombosit Sayısı*1000 | 63,98±30,28 | 162,63±85,35 | -8,02 | 0,0001 |
| Düzeltilmiş Retikülosit Yüzdesi | 0,57±0,42 | 4,61±2,66 | -10,24 | 0,0001 |
| Retikülosit Yapım İndeksi | 0,29±0,25 | 2,4±1,3 | -10,83 | 0,0001 |

**Şekil 1:** Trombosit değişim yüzdesi ile retikülosit değişim yüzdesi ve retikülosit indeksi değişim yüzdesi karşılaştırılması

iken tedavinin 6. günü $2,41 \pm 1,30$ 'a yükseldi. Bunlara ait p değerleri sırasıyla 0,0001 ve 0,0001 saptandı.

Başvurudaki ortalama trombosit değeri $63,98 \pm 30,28 \times 10^3/\text{mm}^3$ iken tedavinin 6. gününde ortalama $162,63 \pm 85,35 \times 10^3/\text{mm}^3$ 'e yükseldi ($p=0,0001$) (Tablo 1 ve Tablo 2).

Retikülosit yapım indeksi değişim yüzdesi ve düzeltilmiş retikülosit değişim yüzdesi ile trombosit değişim yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki gözlemlendi (Şekil 1 ve Tablo 3 sırasıyla

Tablo 3: Trombosit değişim yüzdesi ve düzeltilmiş retikülosit değişim yüzdesi karşılaştırılması

| | | Trombosit Değişim Yüzdesi |
|-------------------------------------------|---|---------------------------|
| Düzeltilmiş Retikülosit Değişim Yüzdesi | r | 0,480 |
| | p | 0,001 |
| Retikülosit Yapım İndeksi Değişim Yüzdesi | r | 0,573 |
| | p | 0,0001 |

$r=0,573$ $p=0,0001$ ve $r=0,480$ $p=0,001$).

Tedavi sonrası trombosit ve retikülositteki artışların hastanın tedavi öncesi sahip olduğu serum B-12 düzeyi ile anlamlı bir ilişkisi yoktu (trombosit için $p=0,562$ retikülosit yapım indeksi için $p=0,813$).

TARTIŞMA

Megaloblastik anemili hastalarda sadece eritroid seride değil, kemik iliği yetersizliğini taklit edecek şekilde myeloid ve megakaryositik seride de azalma görülebilir; vitamin B-12 eksikliği DNA sentezini yavaşlatarak trombositopeni ve lökopeni de yapabilir (2-4).

Literatürde kobalamin tedavisi ile trombosit oluşabildiği ancak tedavi sonrası trombosit sayısı $600.000/\text{mm}^3$ 'ü aşan hastalarda koensidans bir myeloproliferatif hastalığı da araştırmak gerektiği belirtil-

mektedir (5-9). Çalışmamızda tedavi sonrası 6. günde maksimum trombosit sayısı 402.000/mm³ olup ortalama trombosit sayısı 162,630 mm³ olarak bulunmuştur.

Pernisyöz anemili 14 vaka üzerinde yapılan bir çalışmada; intramusküler hidroskobalamin tedavisi başlangıcı ve tedavi sonrası 2-3 günde bir trombosit düzeyine bakılmış. Hastaların 11 tanesinde tedavi öncesi trombosit değeri normalin altındaymış. Trombositopenisi olan hastalardan 9 tanesinin tedavi sonrası trombosit değeri normal değerlerin üzerinde bulunmuş. Bu çalışmada bizim bulgularımızdan farklı olarak retikülosit krizi Vitamin B12 tedavisinin ortalama 7. günde görüldüğü halde trombosit krizi 10-17. günde (ortalama 14. gün) görülmüştür (10).

Şerefhanoglu ve arkadaşlarının çalışmasında 20 megaloblastik anemili hastanın tümünde kobalamin tedavisinin 7. gününde retikülosit krizi meydana geldiği; 10 günlük tedavi sonunda ise trombosit ortalama değerlerinin (trombositopenik olmayan vakalar da dahil) tedavi öncesine göre anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir (11).

Sonuç olarak megakaryositik serinin de etkilendiği vitamin B-12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemili olgularda retikülosit sayımının otomatik ya da manuel olarak yapılamadığı şartlarda, trombosit sayısı artışının kırmızı seri cevabıyla paralel seyrettiğini saptadık; bu nedenle de kobalamin tedavisine ilişkin cevabını takip etmede uygun ve kolay bir seçenek olduğu kanaatine vardık.

KAYNAKLAR

1. Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic anemias, In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine. Section 2. Disorders of hematopoiesis, 15th ed. New York. McGraw-Hill Companies 2003; 674-680*
2. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. *Arch Intern Med 1999; 159: 1289-1298.*
3. Drabick JJ, Davis BJ, Byrd JC. Concurrent pernicious anemia and myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol 2001;80:243-245.*
4. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Eng J Med 1997;337:1441-1448.*
5. Barbui T, Barosi G, Grossi A et al. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica 2004;89:215-232.*
6. Sacchi S, Vinci G, Gugliotta L et al. Diagnosis of essential thrombocythemia at platelet counts between 400 and 600x10⁹ /L. Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative Croniche (GIMMC). *Haematologica 2000;85:492-495.*
7. Aslan V, Yavuz H. Can megaloblastic anaemia mask thrombocytosis in patients with essential thrombocythaemia?. *Haema 2006; 9(3):444-443.*
8. Murate T, Suzuki T, Hotta T. Megaloblastic anemia followed by polycythemia vera after vitamin B12 therapy. *Rinsho Ketsueki 1988;29:1073-1077.*
9. Hinz CF. Fatal polycythemia following pernicious anemia treated with vitamin B12. *Ann Intern Med 1957;47:544-552.*
10. Ongston D, Audrey AD. Thrombocytosis following thrombocytopenia in man. *Postgrad. med. j Aralık 1969, 45 ; 754-756.*
11. Şerefhanoglu S, Aydoğdu İ, Kekili E, Kuku İ. Holotranskobalamin II nin RİA ile ölçümünün megaloblastik anemi tanısındaki değeri ve diğer tanı parametreleri ile karşılaştırılması. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2006;31(1):9-13.*